

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Isavuconazol (CRESEMBA)

Pfizer Pharma GmbH

Modul 4 A

*Invasive Aspergillose bei Kindern und Jugendlichen ab
1 Jahr*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 18.09.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	36
4.2.1 Fragestellung.....	36
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	41
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	43
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	43
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	43
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	45
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	46
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	47
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	48
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	50
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	50
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	51
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	66
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	67
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	69
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	71
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	73
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	73
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	75
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	78
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	78
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	80
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	82
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	83
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	83

4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	88
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	90
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	90
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	90
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	90
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	90
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	91
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	91
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	93
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	93
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	93
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	93
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	94
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	95
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	95
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	96
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	96
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	97
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	97
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	98
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	98
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	100
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite	101
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	101
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	103
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulation	103
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	115
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	116
4.3.2.3.3.1	Gesamt mortalität – weitere Untersuchungen	117
4.3.2.3.3.2	Gesamtansprechen – weitere Untersuchungen	121
4.3.2.3.3.2.1	Auswertung gemäß AC	123
4.3.2.3.3.2.2	Auswertung gemäß Prüfarzt:in.....	129
4.3.2.3.3.3	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	133
4.3.2.3.3.3.1	Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten	136
4.3.2.3.3.3.2	Unerwünschte Ereignisse – nach SOC/PT	139
4.3.2.3.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	166
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	167
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	168
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	168
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	168

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	185
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	186
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	186
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	186
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	186
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	187
4.6	Referenzliste.....	189
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		200
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		207
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		211
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		214
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		245
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		261
Anhang 4-G : Weitere Analysen		272

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	17
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienbewertung (Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....	18
Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Isavuconazol (Studie 9766-CL-0107) – invasive Aspergillose (ITT-Analyse)	20
Tabelle 4-4: Übersicht der in diesem Nutzendossier betrachteten patientenrelevanten Endpunkte.....	39
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	41
Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienbewertung (Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel).....	42
Tabelle 4-7: Patientencharakteristika in der Studie 9766-CL-0107.....	52
Tabelle 4-8: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung dargestellten patientenrelevanten Endpunkte.....	53
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	81
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	86

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-22: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	89
Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	89
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	91
Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	91
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	92
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	92
Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	92
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	94
Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	95
Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	95
Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	95
Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	100
Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	101
Tabelle 4-37: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-39: Kriterien der Diagnosesicherheit der invasiven Pilzinfektion bei Patient:innen der Studie 9766-CL-0107.....	105
Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	107
Tabelle 4-42: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-43: Definition der Studienpopulationen der Studie 9766-CL-0107.....	114
Tabelle 4-44: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	115
Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	116
Tabelle 4-46: Operationalisierung von Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen.....	117
Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS-Population	119
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Gesamtansprechen – weitere Untersuchungen	121
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtansprechen in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	122
Tabelle 4-51: Ergebnisse für Gesamtansprechen sowie klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen gemäß AC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS-Population (ITT-Analyse).....	123
Tabelle 4-52: Ergebnisse für klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen gemäß Prüfer:in aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS-Population (ITT-Analyse).....	129
Tabelle 4-53: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen.....	133
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-55: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAF-Population.....	136
Tabelle 4-56: Ergebnisse für interventionsbedingte Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAF-Population	137
Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAF-Population	139
Tabelle 4-58: Ergebnisse für interventionsbedingte unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAF-Population.....	145
Tabelle 4-59: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAF-Population	148
Tabelle 4-60: Ergebnisse für interventionsbedingte schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAF-Population.....	153

Tabelle 4-61: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAF-Population.....	155
Tabelle 4-62: Ergebnisse für interventionsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAF-Population.....	159
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAF-Population	163
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund interventionsbedingter UE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAF-Population.....	165
Tabelle 4-65: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Isavuconazol (Studie 9766-CL-0107) – invasive Aspergillose (ITT-Analyse)	171
Tabelle 4-66: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	185
Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 9766-CL-0107 nach TREND.....	246
Tabelle 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	262

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	87
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben zu Tag 42 – FAS-Population.....	120
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben zu Tag 84 – FAS-Population.....	120
Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie 9766-CL-0107.....	260

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AC	unabhängiges Review-Komitee (Adjudication Committee)
ALL	Akute Lymphatische Leukämie
ALT	Alanintransaminase
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AML	Akute Myeloische Leukämie
AST	Aspartattransaminase
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
cm	Zentimeter
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom-P450
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSMB	Daten- und Sicherheitsüberwachungsausschusses (Data Safety Monitoring Board)
ECIL-8	8th European Conference on Infections in Leukaemia
eCRF	elektronisches Case Report Form
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EOT	Behandlungsende (End of Treatment)
EORTC/MSG	European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group
EORTC/MSGERC	European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium

Abkürzung	Bedeutung
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
Eudra-CT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials-Register für klinische Studien
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)
ggf.	gegebenenfalls
GM	Galactomannan
GmbH	Gemeinschaft mit beschränkter Haftung
GvHD	Graft-versus-host Erkrankung
Halbs.	Halbsatz
HSZT	Hämatopoetische Stammzelltransplantation
ICH	International Council for Harmonisation
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IFD, IFI	Invasive Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease, Invasive Fungal Infection)
IMI	Invasive Infektionen mit Schimmelpilzen (Invasive Mould Infection)
inkl.	inklusive
INR	International normiertes Verhältnis (International Normalized Ratio)
IRB	Institutional Review Board
IRR	Infusionsbedingte Reaktion (Infusion-Related Reaction)
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
IA	Invasive Aspergillose
IM	Invasive Mukormykose
i. v.	intravenös
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum

Abkürzung	Bedeutung
max.	maximal
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mFAS	Modified Full Analysis Set
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mg	Milligramm
Min	Minimum
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Studienteilnehmenden
n	Anzahl der Studienteilnehmenden mit Ereignis
NCT	Identifizierungsnummer bei ClinicalTrials.gov
Nr.	Nummer
PKAS	Pharmacokinetic Analysis Set
PIP	Pädiatrischer Prüfplan (Paediatric Investigation Plan)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SAF	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SQTS	Short-QT-Syndrom
SUE	Schwerwiegende UE
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TEAE	Behandlungsbedingtes UE (Treatment-Emergent Adverse Event)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte Ereignisse
UK	Großbritannien (United Kingdom)
ULN	Obere Grenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung

Abkürzung	Bedeutung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Bei Isavuconazol handelt es sich um einen Wirkstoff zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Anerkennung des Orphan Drug Status in der Europäischen Union am 04.07.2014 (EU/3/14/1284) nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16.12.1999 (1-5). Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Isavuconazol gelten daher durch die Zulassung, gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 10 Halbsatz (Halbs.) 2 Sozialgesetzbuch (SGB) V, als belegt.

Isavuconazol (CRESEMBA) wird angewendet bei Patienten ab 1 Jahr zur Behandlung der

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

Offizielle Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen (6).

Isavuconazol ist für Patient:innen ab 1 Jahr zugelassen. Das vorliegende Modul 4A befasst sich mit der Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr, wovon Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis unter 18 Jahren umfasst sind.

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4A ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zur Behandlung von **Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose** (6). Das Anwendungsgebiet der Mukormykose wird in Modul 4B behandelt.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Modul 4A umfasst die Patientenpopulation Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose.

Intervention

Die Intervention besteht aus der Verabreichung von Isavuconazol als intravenöse (i. v.) Infusion oder als Hartkapsel zum Einnehmen gemäß Fachinformationen. Sowohl bei intravenöser als auch oraler Verabreichung beginnt die Behandlung mit einer Aufsättigung von Isavuconazol, und zwar als Einzeldosis alle 8 Stunden für die ersten 48 Stunden (Tag 1 und 2) für insgesamt 6 Anwendungen. Zwölf bis 24 Stunden nach der letzten Aufsättigungsdosis schließt sich eine tägliche Einnahme der Einzeldosis als Erhaltungsphase an. Die Fachinformationen geben keine maximale Behandlungsdauer vor. Die Dauer der Behandlung sollte auf Basis des Therapieansprechens bestimmt werden. Jedoch sollte bei einer Behandlung über 6 Monate hinaus eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen. Wenn klinisch indiziert, ist ein Wechsel zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform ohne Dosisanpassung möglich (6).

Isavuconazol Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr und mit einem Körpergewicht (KG) < 37 kg beträgt die Einzeldosis 5,4 mg/kg i. v. Isavuconazol einmal täglich. Bei einem KG ≥ 37 kg beträgt die Einzeldosis 200 mg i. v. Isavuconazol einmal täglich (6).

Isavuconazol Hartkapseln

Für pädiatrische Patient:innen ab 6 Jahren und einem KG von mindestens 16 kg stehen auch Hartkapseln mit 40 mg Isavuconazol zur Verfügung. Die Berechnung der Einzeldosis erfolgt gestaffelt nach KG. Kinder mit einem KG von 16-< 18 kg erhalten 2 Hartkapseln à 40 mg (insgesamt 80 mg), Kinder mit einem KG von 18-< 25 kg 3 Hartkapseln à 40 mg (insgesamt 120 mg) und Kinder mit einem KG von 25-< 32 kg erhalten 4 Hartkapseln à 40 mg (insgesamt 160 mg). Um die Anzahl einzunehmender Hartkapseln zu reduzieren können Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren und einem KG von ≥ 32 kg auch die 100 mg Hartkapseln erhalten. Daraus ergibt sich bei einem KG von 32-< 37 kg die Einnahme von 1 Hartkapsel à 100 mg und 2 Hartkapseln à 40 mg (insgesamt 180 mg) und ab einem KG von ≥ 37 kg die Einnahme von 2 Hartkapseln à 100 mg oder 5 Hartkapseln à 40 mg (insgesamt 200 mg) (6).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bei Isavuconazol handelt es sich um einen Wirkstoff zur Behandlung eines seltenen Leidens (2, 3), bei der keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen ist. Der medizinische Zusatznutzen von Isavuconazol gilt bereits durch die Zulassung als belegt und das Ausmaß des Zusatznutzens wird einzig auf Basis der einarmigen Phase II-Zulassungsstudie 9766-CL-0107 bestimmt.

Endpunkte

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand patienten-relevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Sicherheit*.

Studientypen

Randomisierte, kontrollierte Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) liefern die größte Ergebnissicherheit. Da es sich bei der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 um eine einarmige, offene Phase II-Studie handelt, werden Recherchen nach RCT und weiteren Untersuchungen durchgeführt, um die bestmögliche Evidenz für die Beantwortung der Fragestellung zu Grunde zu legen.

Datenquellen

Bei Isavuconazol handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen gelten bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der Studie, die die Zulassung begründet.

Es wurde dennoch ergänzend eine systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung relevanter Primärliteratur zu Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RCT sowie weitere Untersuchungen) durchgeführt, um eine vollständige Darstellung der verfügbaren Evidenz zu gewährleisten (Suchzeitpunkt: 03.07.2024). Dazu erfolgte auf der Suchoberfläche OVID eine Suche in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) und Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Das Suchprofil wurde auf Kinder und Jugendliche (OVID Children Filter, Broad) sowie auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Hinsichtlich des Studientyps wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

Die ergänzende Suche zur Identifizierung relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1 (RCT) sowie in Abschnitt 4.3.2.3 (weitere Untersuchungen) wurde in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, European Union Clinical Trials Register (EU-CTR), dem Suchportal International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) sowie den Studienergebnisdatenbanken „Clinical Data der Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA)“ und „Arzneimittelinformationssystem (AMIce) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)“ nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchgeführt (Suchzeitpunkt: 03.07.2024 bzw. 05.07.2024). Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln durchgeführt und entsprechend den Eingabemöglichkeiten der durchsuchten Plattformen angepasst. Es wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien mit Isavuconazol (RCT)

Zunächst erfolgte die Suche nach RCTs mit den in beschriebenen Tabelle 4-1 Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose	Patientenpopulation, die nicht der zugelassenen Indikation entspricht
2	Intervention	Isavuconazol	Jegliche andere Intervention
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	
4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patienten-relevanten Endpunktes in einer der Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit 	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem patienten-relevanten Endpunkt in einer der genannten Dimensionen
5	Studientyp	RCT	Andere Studientypen als RCT
6	Studiendauer	keine Einschränkung	
7	Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik / Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden oder nicht primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Narrative Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Publikation, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)
8	Sprache	Englisch oder Deutsch	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), z. B.: zum Beispiel

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien mit Isavuconazol (weitere Untersuchungen)

Neben RCT wurden auch weitere Untersuchungen gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-2 für die Beantwortung der Fragestellung in Betracht gezogen.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienbewertung (Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose	Patientenpopulation, die nicht der zugelassenen Indikation entspricht
2	Intervention	Isavuconazol	Jegliche andere Intervention
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	
4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patienten-relevanten Endpunktes in einer der Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit 	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem patienten-relevanten Endpunkt in einer der genannten Dimensionen
5	Studientyp	Keine Einschränkung	
6	Studiendauer	keine Einschränkung	
7	Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik / Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden oder nicht primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Narrative Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Publikation, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)
8	Sprache	Englisch oder Deutsch	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
z. B.: zum Beispiel			

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

Im vorliegenden Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.3.3) wurden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F untersucht. Die Bewertung von Verzerrungsaspekten erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienprotokollen und Studienberichten.

Da es sich bei der nutzenbewertungsrelevanten Studie 9766-CL-0107 um eine einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene vorgenommen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Die invasive Aspergillose ist eine seltene Infektion, die altersübergreifend vornehmlich bei Patient:innen mit bestimmten angeborenen Immundefekten (z. B. septische Granulomatose) sowie bei immunsupprimierten Patient:innen auftritt (7, 8). Typische Risikofaktoren, die eine Aspergillose begünstigen, sind hier hämatologische Krebserkrankungen (akute myeloische Leukämie (AML), akute lymphatische Leukämie (ALL)), hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT), Organtransplantation, Kortikosteroidtherapie, Graft-versus-host Erkrankung (GvHD), prolongierte schwere Neutropenie (definiert als absolute Granulozytenzahl $< 500/\mu\text{l}$ über mindestens 10 Tage), bestimmte Virusinfektionen (z. B. Influenza, SARS-CoV-2, HIV) sowie chronische Lungenerkrankungen (9-17). Folglich haben Patient:innen mit invasiver Aspergillose bereits schwerwiegende Grunderkrankungen. Trotz Verbesserungen bei der Prävention und Behandlung von invasiven Pilzinfektionen (Invasive Fungal Disease, IFD) ist die invasive Aspergillose auch bei Kindern und Jugendlichen mit einer hohen Mortalitätsrate assoziiert (18). Bleibt eine invasive Aspergillose unbehandelt, so liegt die Mortalität bei über 95 % (19). Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer frühzeitigen und adäquaten Behandlung dieser lebensbedrohlichen invasiven Pilzinfektionen (12, 20, 21) (siehe auch Abschnitt 3.2.1 in Modul 3 A). Aufgrund der Seltenheit der Infektion, der herausfordernden Diagnosestellung, der schnellen Progredienz, der hohen direkten und indirekten Mortalitätsrate sowie dem Mangel an wirksamen und sicheren Therapieoptionen, stellt die invasive Aspergillose nicht nur bei Kindern und Jugendlichen eine akut lebensbedrohliche Infektion dar (8). Eine zusätzliche Herausforderung ist, dass Kinder und Jugendliche mit invasiver Aspergillose aufgrund ihrer schwerwiegenden Grunderkrankungen in aller Regel bereits mit einer Vielzahl an Medikamenten behandelt werden und daher die Therapie einer durch die Grundkrankheit mitbedingten IFD zu möglichst wenigen potenziellen Wechselwirkungen führen sollte. Der therapeutische Bedarf an sicheren, wirksamen und für pädiatrische Patient:innen zugelassenen Wirkstoffen, die die Mortalität und Morbidität der Patient:innen mit invasiver Aspergillose senken, ist damit sehr hoch.

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Isavuconazol gelten durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 22.08.2024 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V, als belegt. Die Quantifizierung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Isavuconazol im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen einarmigen Phase II-Zulassungsstudie 9766-CL-0107 (22-24).

Aufgrund der Seltenheit der Infektion konnten insgesamt nur 31 Patient:innen rekrutiert werden. Davon waren 19 Patient:innen (61,3 %) kaukasischer Herkunft. Somit lassen sich die Ergebnisse grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Für die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus den in der AM-NutzenV festgelegten Nutzendimensionen Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Gesamtansprechen, klinisches Ansprechen, radiologisches Ansprechen, mykologisches Ansprechen) und Sicherheit (unerwünschte Ereignisse, UE), die in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt sind, berücksichtigt. Der kombinierte Endpunkt Gesamtansprechen setzt sich aus den Endpunkten klinisches,

radiologisches und mykologisches Ansprechen zusammen. Der Endpunkt mykologisches Ansprechen kann als nicht unmittelbar patientenrelevant eingestuft werden und folglich auch der kombinierte Endpunkt Gesamtansprechen. Um ein umfassendes Bild über das Ansprechen zu erhalten, werden beide Endpunkte, Gesamtansprechen und mykologisches Ansprechen, supportiv im Dossier dargestellt. Die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Isavuconazol zur Behandlung der invasiven Aspergillose bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse. In der nachfolgenden Tabelle 4-3 werden die Ergebnisse für jeden patientenrelevanten Endpunkt zusammengefasst, um anschließend das Ausmaß des Zusatznutzens anhand dieser Ergebnisse zu diskutieren. Dabei sind auch die Ergebnisse in der Gesamtpopulation (einschließlich Kinder und Jugendliche mit einer möglichen Pilzinfektion) zu berücksichtigen, da die Diagnosestellung sehr herausfordernd und nur durch eine Kombination mehrerer diagnostischer Tests möglich ist, sodass häufig bereits bei Verdacht auf eine Pilzinfektion eine empirische antimykotischen Behandlung begonnen werden muss.

Die Ergebnisse der Studie werden auch in Kontext zur Phase III-Studie 9776-CL-0104 (SECURE) diskutiert, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Isavuconazol im Vergleich zu Voriconazol bei Erwachsenen mit invasiver Aspergillose untersucht wurde.

Tabelle 4-3: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Isavuconazol (Studie 9766-CL-0107) – invasive Aspergillose (ITT-Analyse)

Endpunkt	Nachgewiesene oder wahrscheinliche IA (N = 12): n (%) ^a Gesamtpopulation (N = 31): n (%) ^{a, b}			Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit			
	EOT ^c	Tag 42	Tag 84				
Mortalität							
Gesamtmortalität ^d	IA: 0 (0) (0; 0) Gesamt: 0 (0) (0; 0)	IA: 1 (8,3) (0,21; 38,48) Gesamt: 2 (6,5) (0,79; 21,42)	IA: 2 (16,7) (2,09; 48,41) Gesamt: 3 (9,7) (2,04; 25,75)	Nicht quantifizier- barer Zusatznutzen			
Morbidität							
Klinisches Ansprechen gemäß Prüfer:in^d							
	IA:	Gesamt:	IA:	Gesamt:	IA:	Gesamt:	Nicht quantifizier- barer Zusatznutzen
Erfolg ^c	8 (66,7)	19 (61,3)	5 (41,7)	13 (41,9)	4 (33,3)	10 (32,3)	
Versagen	3 (25,0)	9 (29,0)	0 (0,0)	3 (9,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Nicht auswertbar	0 (0,0)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

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

Endpunkt	Nachgewiesene oder wahrscheinliche IA (N = 12): n (%) ^a Gesamtpopulation (N = 31): n (%) ^{a, b}						Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
	EOT ^c		Tag 42		Tag 84		
Radiologisches Ansprechen gemäß AC							Nicht quantifizier- barer Zusatznutzen
	IA:	Gesamt:	IA:	Gesamt:	IA:	Gesamt:	
Erfolg ^f	8 (66,7)	16 (51,6)	4 (33,3)	9 (29,0)	5 (41,7)	8 (25,8)	
Versagen ^f	2 (16,7)	5 (16,1)	0 (0,0)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Nicht auswertbar ^f	2 (16,7)	10 (32,3)	1 (8,3)	7 (22,6)	0 (0,0)	3 (9,7)	
Mykologisches Ansprechen gemäß AC^g							
	IA:	Gesamt:	IA:	Gesamt:	IA:	Gesamt:	
Erfolg ^f	9 (75,0)	11 (35,5)	4 (33,3)	6 (19,4)	5 (41,7)	6 (19,4)	
Versagen ^f	3 (25,0)	4 (12,9)	1 (8,3)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Nicht auswertbar ^f	0 (0,0)	16 (51,6)	0 (0,0)	11 (35,5)	0 (0,0)	5 (16,1)	
Gesamtansprechen gemäß AC^{d, g}							
	IA:	Gesamt:	IA:	Gesamt:	IA:	Gesamt:	
Erfolg ^f	8 (66,7)	17 (54,8)	4 (33,3)	9 (29,0)	5 (41,7)	8 (25,8)	
Versagen ^f	2 (16,7)	4 (12,9)	0 (0,0)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Nicht auswertbar ^f	2 (16,7)	10 (32,3)	1 (8,3)	7 (22,6)	0 (0,0)	3 (9,7)	
Keine Bewertung ^d	-	-	7	13 (41,9)	7	20 (64,5)	
Sicherheit^h							
UE – Gesamtraten							
UE	IA: 11 (91,7) Gesamt: 29 (93,5)						
Interventions- bedingte UE	IA: 3 (25,0) Gesamt: 9 (29,0)						
Schwere UE	IA: 6 (50,0) Gesamt: 16 (51,6)						
Interventions- bedingte schwere UE	IA: 0 (0,0) Gesamt: 1 (3,2)						
SUE	IA: 9 (75,0) Gesamt: 18 (58,1)						
Interventions- bedingte SUE	IA: 1 (8,3) Gesamt: 1 (3,2)						
Therapieabbruch aufgrund von UE	IA: 2 (16,7) Gesamt: 3 (9,7)						
Therapieabbruch aufgrund inter- ventionsbedingter UE	IA: 1 (8,3) Gesamt: 2 (6,5)						
Datenschnitt: 16.02.2023							
a: Für die Gesamtmortalität wird außerdem das 95%-KI ausgegeben. Ein Todesfall stand im Zusammenhang mit einer Progression der Pilzinfektion. Weitere Todesursachen waren ein Herz-Kreislauf-Kollaps infolge der Grunderkrankung „atypisches Typ 2-Griscelli-Syndrom“ sowie ein septischer Schock, der ebenfalls auf die Grunderkrankung zurückzuführen war.							

Endpunkt	Nachgewiesene oder wahrscheinliche IA (N = 12): n (%) ^a Gesamtpopulation (N = 31): n (%) ^{a, b}			Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
	EOT ^c	Tag 42	Tag 84	
<p>b: Die 31 Patient:innen in der Gesamtpopulation setzen sich aus 12 Pi mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher IA, 1 Patient:in mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher IM, 16 Patient:innen mit einer möglichen IFD sowie 2 Patient:innen mit nachweislich keiner IA oder IM zusammen.</p> <p>c: Das AC lieferte keine Bewertung des Gesamtansprechens für einen bestimmten Zeitpunkt, wenn die Studienbehandlung bereits vor diesem Zeitpunkt abgeschlossen war. D. h., wenn das EOT der Patientin bzw. des Patienten vor Tag 42 eintrat, wurde keine AC-Bewertung für die Tage 42 und Tag 84 vorgenommen. Für diese Patient:innen liegt folglich nur eine EOT-Auswertung vor.</p> <p>d: Da das AC bzw. die Prüffärztin oder der Prüffarzt keinen Kontakt zu den Kindern und Jugendlichen hatten das klinische Ansprechen nicht sinnvoll bewerten konnte, wurde zur Beurteilung des Gesamtansprechens die Auswertung des klinischen Ansprechens gemäß Prüffarzt:in herangezogen.</p> <p>e: Ein erfolgreiches klinisches Ansprechen war definiert als das Verschwinden aller infektionsbedingten Anzeichen und Symptome oder das Abklingen infektionsbedingter klinischer Symptome oder körperlicher Befunde. Darunter fielen Symptome wie Fieber, Dyspnoe, Bluthusten, produktiver und nicht produktiver Husten, Nasenausfluss, Pleuraschmerz, Pleurareiben oder erythematöse Papeln oder Knötchen.</p> <p>f: Die Unterkategorien für <i>Erfolg</i>, <i>Versagen</i> und <i>nicht auswertbar</i> sind der Tabelle 4-51 zu entnehmen.</p> <p>g: Nicht unmittelbar patientenrelevant und daher supportiv</p> <p>h: Interventionsbedingten UE dienen als supportive Analyse.</p> <p>AC: unabhängiges Review-Komitee (Adjudication Committee), d. h.: das heißt, EOT: Behandlungsende (End of Treatment), IA: Invasive Aspergillose, IFD: invasive Pilzinfektion, IM: Invasive Mukormykose, ITT: Intention to Treat, N: Anzahl der Studienteilnehmenden, n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschte Ereignisse</p>				

Zusammenfassung der Ergebnisse

Da es sich bei der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 um eine einarmige Phase II-Studie handelt, erfolgt die Ergebnisdarstellung in deskriptiver Form.

Mortalität

Gesamtmortalität

Invasive Aspergillosen verlaufen unbehandelt bei über 95 % der Patient:innen tödlich, weshalb ein schneller und adäquater Therapiebeginn entscheidend für das Überleben der Patient:innen ist. Unter den drei verstorbenen Kindern und Jugendlichen starb niemand während der Behandlung mit Isavuconazol, weshalb keine Todesfälle zum Behandlungsende (End of Treatment, EOT) zu verzeichnen waren. Alle Todesfälle ereigneten sich in der Follow-up-Phase bei Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener invasiver Aspergillose bzw. einer möglichen IFD. Kein Todesfall stand in Zusammenhang mit der Studienmedikation. Ein:e Patient:in mit nachgewiesener Aspergillose verstarb aufgrund einer Progression der IFD, die anderen beiden Patient:innen verstarben an den Folgen ihrer Grunderkrankungen.

Im Vergleich zur Phase III-Studie 9776-CL-0104 (SECURE) bei Erwachsenen war die Gesamtmortalität bis Tag 42 und Tag 84 in der vorliegenden pädiatrischen Population mit 6,5 % bzw. 9,7 % niedriger als in der Erwachsenenpopulation (18,6 % bzw. 29,1 % im Isavuconazol-Arm). Die Ergebnisse der Gesamtmortalität lagen bei erwachsenen Patient:innen mit gesicherter invasiver Aspergillose ebenfalls in dieser Spanne (25). Im Voriconazol-Arm der Intention to Treat (ITT)-Population der SECURE Studie lag die Gesamtmortalität bei 20,2 %

zu Tag 42 bzw. 31,0 % zu Tag 84 und bei erwachsenen Patient:innen mit gesicherter invasiver Aspergillose (mITT) leicht darüber mit 22,2 % (Tag 42) bzw. 36,1 % (Tag 84) (25). Um diese Ergebnisse mit der Gesamtmortalität der bisher bevorzugten Therapien im Anwendungsgebiet, Voriconazol und Amphotericin B, zu vergleichen, lässt sich eine randomisierte, unverblindete Studie von Herbrecht et al. (2002) heranziehen. Diese schloss pädiatrische Patient:innen ab 12 Jahren mit invasiver Aspergillose ein und verglich die Behandlung von Voriconazol gegenüber Amphotericin B-Deoxycholat. Die Gesamtmortalität lag bei den pädiatrischen Patient:innen mit gesicherter Diagnose bei 29,2 % (Voriconazol) und bei 42,1 % (Amphotericin B-Deoxycholat) (26). Damit kann die Gesamtmortalität in der vorliegenden Studie 9766-CL-0107 als vergleichsweise niedrig eingestuft werden.

Morbidität

Der kombinierte Endpunkt Gesamtansprechen inkl. der Einzelendpunkte klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen stellten Wirksamkeitsendpunkte der Studie 9766-CL-0107 dar. Die Auswertung des Gesamtansprechens durch das unabhängige Review-Komitee (Adjudication Committee, AC) sowie der Einzelkomponenten radiologisches und mykologisches Ansprechen wird im vorliegenden Modul 4A als Hauptanalyse betrachtet, da die AC-Bewertung durch unabhängige Expert:innen im Peer-Review-Verfahren durchgeführt wurde. Dies entspricht dem Standardvorgehen in klinischen Studien entspricht. Sofern die Behandlung der Kinder und Jugendlichen bereits vor Tag 42 bzw. Tag 84 beendet wurde, erfolgte protokollgemäß keine Auswertung des Ansprechens zu diesen Zeitpunkten durch das AC bzw. durch die Prüfer:in oder den Prüfer, sondern nur eine Auswertung zum EOT. Protokollgemäß wurde daher zu Tag 42 bzw. Tag 84 nur für 19 bzw. 12 Kinder und Jugendliche in der Gesamtpopulation eine Bewertung des Ansprechens durchgeführt. Davon wurde für 6 bzw. 5 Kinder und Jugendliche mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose eine Beurteilung zu Tag 42 bzw. Tag 84 durchgeführt. Da die Mitglieder des AC keinen direkten Kontakt mit den Kindern und Jugendlichen hatten, konnten sie eine Verbesserung der klinischen Symptome nicht sinnvoll bewerten. Aus diesem Grund nahm das AC für den Großteil der Kinder und Jugendlichen keine Bewertung des klinischen Ansprechens vor. Für die Bewertung des Gesamtansprechens wurde daher das klinische Ansprechen gemäß Prüfer:in herangezogen. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden ausschließlich die patientenrelevanten Endpunkte klinisches Ansprechen (gemäß Prüfer:in) und radiologisches Ansprechen (gemäß AC) betrachtet. Die AC-Auswertung des mykologischen Ansprechens sowie des Gesamtansprechens werden jedoch supportiv dargestellt, um ein umfassendes Bild über das Therapieansprechen zu erhalten.

Klinisches Ansprechen

Ein erfolgreiches klinisches Ansprechen war definiert als das Verschwinden aller infektionsbedingten Anzeichen und Symptome oder das Abklingen infektionsbedingter klinischer Symptome oder körperlicher Befunde. Das klinische Ansprechen gemäß ITT bis EOT, Tag 42 und Tag 84 wertete die Prüfer:in bzw. der Prüfer bei 61,3 % (19/31), 41,9 % (13/31) bzw. 32,3 % (10/31) der Kinder und Jugendlichen der Gesamtpopulation als erfolgreich. Bezogen auf Patient:innen, für die gemäß Protokoll an Tag 42 bzw. Tag 84 eine

Beurteilung des Ansprechens durchgeführt wurde, lag der Anteil bei 68,4 % (13/19) bzw. 83,3 % (10/12).

Bei Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose attestierte die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt bis EOT, Tag 42 und Tag 84 bei 66,7 % (8/12), 41,7 % (5/12) bzw. 33,3 % (4/12) ein erfolgreiches klinisches Ansprechen. Bezogen auf Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Aspergillose, für die gemäß Protokoll an Tag 42 bzw. Tag 84 eine Beurteilung des Ansprechens durchgeführt wurde, lag der Anteil bei 83,3 % (5/6) bzw. 80,0 % (4/5).

Bei einem Großteil der Kinder und Jugendlichen konnte somit ein Verschwinden aller infektiöser Anzeichen und Symptome oder das Abklingen infektiöser klinischer Symptome (z. B. Fieber, Dyspnoe, Bluthusten, Pleuraschmerz) erreicht werden.

Radiologisches Ansprechen

Einen Erfolg im radiologischen Ansprechen gemäß ITT und AC bis EOT, Tag 42 und Tag 84 erzielten gemäß Einschätzung des AC 51,6 % (16/31), 29,0 % (9/31) bzw. 25,8 % (8/31) der Kinder und Jugendlichen in der Gesamtpopulation. Bezogen auf Kinder und Jugendliche, bei denen gemäß Protokoll eine Bewertung zu Tag 42 bzw. Tag 84 durchgeführt wurde, wurde das radiologische Ansprechen bei 47,4 % (9/19) bzw. 66,7 % (8/12) der Patient:innen als Erfolg gewertet. In der Kohorte mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose machte der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit einem erfolgreichen radiologischen Ansprechen bis EOT, Tag 42 und Tag 84 66,7 % (8/12) 33,3 % (4/12) bzw. 41,7 % (5/12) gemäß ITT aus. Bezogen auf Patient:innen, bei denen gemäß Protokoll eine Bewertung zu Tag 42 bzw. Tag 84 durchgeführt wurde, waren es 66,7 % (4/6) bzw. 100 % (5/5).

Mykologisches Ansprechen

In der Gesamtpopulation wertete das AC das mykologische Ansprechen bis EOT, der Kinder und Jugendlichen als erfolgreich. In der Kohorte mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Aspergillose lag der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit erfolgreichem mykologischem Ansprechen bis EOT bei 75,0 % (9/12). Unter Berücksichtigung der protokollgemäßen Auswertung an Tag 42 bzw. Tag 84 entspricht dies bei Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Aspergillose einem Anteil von 66,7 % (4/6) bzw. 100 % (5/5).

Gesamtansprechen

Das Gesamtansprechen bis EOT stufte das AC bei 54,8 % (17/31) der Kinder und Jugendlichen in der Gesamtpopulation als erfolgreich ein. Von den Kindern und Jugendlichen, für die gemäß Protokoll eine Beurteilung des Ansprechens an Tag 42 bzw. Tag 84 durchgeführt wurde, wurden entsprechend 47,4 % (9/19) bzw. 66,7 % (8/12) als Erfolg eingestuft. Bei Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose lag der Anteil mit erfolgreichem Gesamtansprechen bei 66,7 % (8/12).

Fazit zur Morbidität

Die vorliegenden Ergebnisse des klinischen Ansprechens bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher IFD zu EOT von 61,3 % sind mit dem klinischen Ansprechen bei Erwachsenen mit nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher IFD aus der RCT-Studie 9776-CL-0104 (SECURE) vergleichbar. Hier lag der Anteil der erwachsenen Patient:innen mit einem erfolgreichen klinischen Ansprechen gemäß Prüfarzt:in zu EOT bei 67,6 %. Die Ergebnisse des klinischen Ansprechens lagen bei erwachsenen Patient:innen mit gesicherter invasiver Aspergillose bei 63,2 % (25) und bei Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Aspergillose bei 66,7 %. Das erfolgreiche radiologische Ansprechen gemäß AC betrug bei Erwachsenen durchschnittlich 29 % und war damit niedriger als in der vorliegenden pädiatrischen Population (66,7 %) (27).

Bei Betrachtung von Voriconazol, dem bisherigen Therapiestandard im Anwendungsgebiet, lag das klinische Ansprechen in der SECURE-Studie für erwachsene Patient:innen mit gesicherter Diagnose einer invasiven Aspergillose zu EOT bei 66,7 %. Damit liegt das klinische Ansprechen von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen in derselben Größenordnung wie bei Erwachsenen mit nachgewiesener invasiver Aspergillose, die mit Voriconazol behandelt wurden. In der zuvor beschriebenen Studie von Herbrecht et al. (2002) zum Vergleich von Voriconazol versus Amphotericin B-Deoxycholat war nach 12 Wochen der Anteil an Patient:innen ab 12 Jahren mit einem erfolgreichen Ansprechen im Voriconazol-Arm signifikant größer als im Amphotericin B-Arm (52,8 % vs. 31,6 %) (26).

Vor dem Hintergrund, dass die Studienteilnehmenden Kinder und Jugendliche mit schwerem Immundefekt sind, die im Rahmen ihrer schweren Grunderkrankungen an einer invasiven Aspergillose erkrankten, kann ein bestätigtes klinisches bzw. radiologisches Ansprechen bei mehr als der Hälfte der Kinder und Jugendlichen als Therapieerfolg gewertet werden.

Sicherheit

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde während der Studienlaufzeit fortlaufend dokumentiert. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) und der Therapieabbrüche aufgrund von UE herangezogen. Die Todesfälle aufgrund von UE werden im Rahmen der Gesamtmortalität präsentiert. In dieser Indikation ist zu berücksichtigen, dass die Kinder und Jugendlichen schwerwiegende Grunderkrankungen haben. So leiden die Patient:innen oft an schweren genetisch bedingten Erkrankungen oder an malignen Erkrankungen, die medikamentöse Therapien – häufig mit mehreren Substanzen, darunter auch immunsupprimierende Medikamente – notwendig macht und zu einer Beeinträchtigung mehrerer Arme des Immunsystems führt. Daher ist zu erwarten, dass ein Großteil der aufgetretenen UE in Zusammenhang mit der Grunderkrankung und deren Therapien stehen. Eine Betrachtung der von der Prüfarztin bzw. dem Prüfarzt als interventionsbedingt eingestuften UE ist daher notwendig.

UE – Gesamtraten

In der Gesamtpopulation traten bei 29 Kindern und Jugendlichen (93,5 %) und in der Population mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Aspergillose bei 11 Kindern und Jugendlichen (91,7 %) UE auf. Hiervon wurden 29,0 % bzw. 25,0 % als interventionsbedingt eingestuft.

Schwere UE zeigten sich in der Gesamtpopulation bei 16 Kindern und Jugendlichen (51,6 %). Bei Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose kam es bei 6 Kindern und Jugendlichen (50,0 %) zu schweren UE. Eine Einstufung der schweren UE als interventionsbedingt lag jedoch nur bei 1 Patient:in (3,2 %) bzw. keinem Patienten vor.

In der Gesamtpopulation waren bei 18 Kindern und Jugendlichen (58,1 %) SUE zu verzeichnen. In der Kohorte mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose traten SUE bei 9 Kindern und Jugendlichen (75,0 %) auf. Nur bei einem einzigen Patient:in mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose (8,3 % bzw. 3,2 % bezogen auf die Gesamtpopulation) wurde ein SUE als interventionsbedingt eingestuft.

Insgesamt kam es bei 3 Patient:innen (9,7 %) zum Therapieabbruch aufgrund von UE. Davon wurde ein UE als SUE eingestuft, ein UE als schwer und ein UE wurde sowohl den schweren als auch den SUE zugeordnet. Unter den Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose gab es 2 Patient:innen (16,7 %), die die Therapie aufgrund von UE abbrachen. Bei 2 Patient:innen in der Gesamtpopulation (6,5 %) bzw. 1 Patient:in (8,3 %) mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose wurden UE, die zum Therapieabbruch führten, als interventionsbedingt eingestuft.

Häufige UE – SOC/PT

Im Folgenden werden die in der vorliegenden Studie häufig aufgetretenen UE, schweren UE und SUE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) zusammengefasst.

Die UE **jedlichen Schweregrads**, die bei > 10 % der Patient:innen aufgetreten sind, waren in mehr als der Hälfte der Fälle den folgenden SOC zuzuordnen: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (67,7 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums (58,1 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (58,1 %) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (58,1 %) (Tabelle 4-57 in Abschnitt 4.3.2.3.3.3.2). Diese UE traten auch häufig in der medizinischen Vorgeschichte vieler Patient:innen auf und die Häufigkeit dieser UE hat sich unter der Behandlung mit Isavuconazol nicht erkennbar erhöht.

In der Gesamtpopulation hat kein interventionsbedingtes UE die Häufigkeitsschwelle von 10 % erreicht (Tabelle 4-58 in Abschnitt 4.3.2.3.3.3.2).

In der Kohorte mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose traten UE **jedlichen Schweregrads** (>10 % der Patient:innen) in mehr als der Hälfte der Fälle den in den folgenden SOC auf: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (66,7 %), allgemeine

Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (66,7 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (66,7 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (66,7 %) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (50,0 %) (Tabelle 4-57 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Als interventionsbedingt wurden davon nur UE der SOC (PT) allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schmerzen an der Infusionsstelle) und Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen bei jeweils 16,7 % der Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose eingestuft (Tabelle 4-58 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Schwere UE, die bei mindestens 5 % der Patient:innen in der Gesamtpopulation aufgetreten waren, waren unter anderem den SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (25,8 %) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (19,4 %) zuzuordnen (Tabelle 4-59 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Das Auftreten der schweren UE kann durch die jeweiligen Grunderkrankungen und deren Therapie erklärt werden und keines der als interventionsbedingt eingestuften schweren UE erreichte die Häufigkeitsschwelle von 5 % (Tabelle 4-60 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Bei Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose waren die häufigsten **schweren UE**, die bei mindestens 5 % der Patient:innen aufgetreten sind, am häufigsten der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (25,0 %) zuzuordnen (Tabelle 4-59 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Auch in dieser Kohorte überschritt keines der als interventionsbedingt eingestuften schweren UE die Häufigkeitsschwelle von 5 % (Tabelle 4-60 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Die **häufigsten SUE**, die bei mindestens 5 % der Patient:innen der Gesamtpopulation auftraten, waren am häufigsten der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (32,3 %) zuzuordnen (Tabelle 4-61 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2). Keines der SUE aus dieser SOC wurde als interventionsbedingt eingestuft.

In der Gesamtpopulation hat kein interventionsbedingtes SUE die Häufigkeitsschwelle von 5 % erreicht (Tabelle 4-62 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Bei Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose konnten **SUE**, die bei mindestens 5 % der Patient:innen auftraten, am häufigsten den folgenden SOC zugeordnet werden: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (16,7 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (16,7 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (16,7 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (16,7 %) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (16,7 %) (Tabelle 4-61 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Tabelle 4-62 zeigt, dass nur davon **SUE** der SOC (PT) allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (PT Schmerzen an der Infusionsstelle, Pruritus an der Infusionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle) und Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (PT Infusionsbezogene Reaktionen) als interventionsbedingt eingestuft wurden (Tabelle 4-62 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Davon traten vier PT (Schmerzen an der Infusionsstelle, Pruritus an der Infusionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle und Infusionsbezogene Reaktionen) bei derselben Patientin bzw. demselben Patienten auf,

Die Häufigkeiten und Arten der SUE, die in dieser Studie auftraten, spiegelten im Allgemeinen die komplexen medizinischen Vorgeschichten der Kinder und Jugendlichen wider, die häufig schwere genetische Erkrankungen und maligne Erkrankung beinhaltete, die durch immunsupprimierende Medikamente therapiert werden, die wiederum das Risiko für Infektionen erhöhen.

In der Gesamtpopulation waren **UE, die zum Therapieabbruch führten**, den SOC (PT) allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Reaktion an der Injektionsstelle, welches als SUE eingestuft wurde), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (sowohl schwer als auch schwerwiegend klassifizierte Hämoptyse) und Gefäßerkrankungen (als schwer eingestuft niedriger Blutdruck) zuzuordnen und traten jeweils bei 1 Patientin bzw. 1 Patienten (3,2 %) auf (Tabelle 4-63 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2). Davon wurden lediglich die beiden UE in den SOC (PT) Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Reaktion an der Injektionsstelle) und Gefäßerkrankungen (niedriger Blutdruck) als interventionsbedingt eingestuft (Tabelle 4-64 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Die Therapieabbrüche aufgrund von UE betrafen in der Kohorte mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose jeweils nur 1 Patientin bzw. 1 Patienten (8,3 %) und sind den SOC (PT) allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Reaktion an der Injektionsstelle) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (Hämoptyse) zuzuordnen (Tabelle 4-63 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2). Nur das UE im SOC (PT) allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Reaktion an der Injektionsstelle) wurde dabei als interventionsbedingt eingestuft und ebenfalls als interventionsbedingtes SUE dokumentiert (Tabelle 4-64 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Fazit zur Sicherheit

Der Anteil an Patient:innen, die in der Gesamtpopulation ein UE hatten, war mit 93,5 % hoch. Auch die Anteile schwerer UE (51,6 %) und SUE (58,1 %) waren relativ hoch. Dieses Ergebnis war aufgrund der schwerwiegenden Grunderkrankungen, der komplexen medizinischen Vorgeschichte und der umfangreichen Medikationen zur Behandlung der Grunderkrankung z. B. mit Chemotherapeutika und anderen Immunsuppressiva für die vorliegende Population jedoch zu erwarten. Die berichteten UE sind dabei konsistent zu denen, die in einer pädiatrischen, größtenteils onkologischen Population unter Behandlung der Krebserkrankung

zu erwarten sind. Dies drückt sich auch darin aus, dass nur wenige Ereignisse als interventionsbedingt eingestuft wurden und verdeutlicht, dass diese Differenzierung im vorliegenden Anwendungsgebiet von großer Bedeutung ist. Die UE, die während der Studie in der Gesamtpopulation auftraten, traten erwartungsgemäß auch in der Anamnese vieler Patient:innen gehäuft auf. Hierzu zählten Pyrexie (58,1 %), Diarrhö (25,8 %), Erbrechen (54,8 %), nicht-kardiale Brustschmerzen (19,4 %), Übelkeit (64,5 %) und aphthöses Ulkus (16,1 %). Im Allgemeinen blieb die Häufigkeit dieser Ereignisse während der Studienbehandlung nahezu konstant zu. Die UE Pyrexie, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö traten außerdem ähnlich häufig wie in der Phase III-Studie 9776-CL-0104 (SECURE) auf (25, 27). UE wie nicht-kardiale Brustschmerzen, Stomatitis und aphthöses Ulkus traten in der vorliegenden pädiatrischen Studie 9766-CL-0107 häufiger als bei erwachsenen Patient:innen auf. Diese waren jedoch nicht interventionsbedingt oder altersabhängig und standen vermutlich mit der zytostatischen Chemotherapie in Verbindung, die die Kinder erhalten hatten.

Die Häufigkeit von UE ist ebenfalls mit derjenigen bei erwachsenen Patient:innen in der Phase III-Studie 9776-CL-0104 (SECURE) vergleichbar. Dort lag der Anteil an Patient:innen mit UE bei 96,1 % und der Anteil an UE, die als interventionsbedingt eingestuft wurden bei 42,4 % (25).

Die aufgetretenen UE in der Kohorte der Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose sind in Art und Häufigkeit ebenfalls konsistent mit den Daten, die für Erwachsene Patient:innen mit invasiver Aspergillose in der Phase III-Studie 9776-CL-0104 (SECURE) berichtet wurden (25). Nur 39,0 % der UE wurden in dieser Kohorte als interventionsbedingt eingestuft. UE in den SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Leber und Gallenerkrankungen und Erkrankungen des Immunsystems wurden in der vorliegenden Studie 9766-CL-0107 seltener berichtet als in der Phase III-Studie 9776-CL-0104 (SECURE) und waren in der Regel leicht bis moderat und wurden als nicht-interventionsbedingt eingestuft. Nur UE im SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen wurden in der vorliegenden pädiatrischen Studie 9766-CL-0107 häufiger beobachtet als in der Phase III-Studie 9776-CL-0104. Diese waren jedoch in der Regel leicht bis moderat: nur bei einer Patientin bzw. einem Patienten wurde ein UE in dieser SOC als SUE eingestuft.

In Übereinstimmung mit den Beobachtungen bei Erwachsenen (Phase III-Studie 9776-CL-0104 (SECURE): 52,1 %) trat mit 58,1 % bei mehr als der Hälfte der pädiatrischen Patient:innen in der Gesamtpopulation ein SUE auf. In der vorliegenden pädiatrischen Population waren septischer Schock, febrile Neutropenie und Stomatitis am häufigsten als SUE zu beobachten, ähnlich wie in der Erwachsenenpopulation der SECURE-Studie (25, 27). Die Häufigkeit und Art der in dieser Studie aufgetretenen SUE spiegeln somit die durch die Behandlung der schweren Grunderkrankung (vererbter Immundefekt, Krebserkrankung) der Patient:innen hervorgerufenen Probleme wider.

Die bevorzugten Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet lauten Voriconazol und Amphotericin B, für die eine Reihe von Nebenwirkungen bekannt sind. Besondere Warnhinweise bei der Verwendung von Voriconazol betreffen beispielsweise eine

Verlängerung des QTc-Intervalls, Lebertoxizität, Phototoxizität, schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen und Nebenwirkungen am Auge (28-30). Die Fachinformation von Voriconazol beschreibt weiterhin einen Trend zu einer Häufung von erhöhten Leberenzymen als UE bei Kindern und Jugendlichen. In Studien, die die Sicherheit von Voriconazol bei Kindern untersuchten, wurden ebenfalls visuelle Reaktionen und Lebertoxizität beobachtet. Die Inzidenz für UE, die das Auge betreffen lag dabei zwischen 8 % und 29 %, während leberbezogene Ereignisse eine Inzidenz von 25,8 % hatten (31-33). Die Zahl der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen in den Studien war jedoch gering.

Besondere Warnhinweise bei der Therapie mit liposomalen Amphotericin B betreffen vor allem anaphylaktische bzw. anaphylaktoide Reaktionen, schwerwiegende Infusionsreaktionen. Nebenwirkungen in Bezug auf Nephrotoxizität können nicht ausgeschlossen werden und besonders bei hohen Dosen konnten erhöhte Serumkreatininwerte, Hypokaliämie und Hypomagnesiämie beobachtet werden, weswegen zum Teil die Therapie mit diesem Medikament abgebrochen werden muss. Die Funktion der Nieren und der Leber sowie die Hämatopoese und Serumelektrolyte (vorzugsweise Magnesium, Kalium) müssen daher überwacht werden (34). In einer Studie zum Vergleich von liposomalen mit konventionellem Amphotericin B bei Patient:innen von 2 bis 80 Jahren mit persistierendem Fieber lag die Häufigkeit nephrotoxischer Effekte (erhöhtes Serumkreatinin) bei 12 % bei liposomalen Amphotericin B und bei 26 % bei konventionellem Amphotericin B (35). Erhöhte Serumkreatininwerte, Hypomagnesiämie und Hypokaliämie wurden in der vorliegenden Studie 9766-CL-0107 nicht als UE dokumentiert.

Ein Vergleich zwischen der Behandlung mit Voriconazol und Amphotericin B-Deoxycholat zeigte bei immungeschwächten IA-Patient:innen ab 12 Jahren ein höheres Aufkommen von visuellen Störungen, Halluzinationen und Verwirrung bei der Behandlung mit Voriconazol. Schüttelfrost, Fieber oder beides war in der Amphotericin B behandelten Gruppe häufiger ebenso wie Nierenfunktionsstörung und Hypokaliämie (26).

Die oben beschriebenen Nebenwirkungen, die unter der Behandlung von Voriconazol und Amphotericin B bekannt sind, werden im Folgenden auch in der vorliegenden Studie 9766-CL-0107 betrachtet. In der in der Studie 9776-CL-0104 (SECURE) wurden diese Ereignisse auch als UE von besonderem Interesse untersucht. Psychiatrische Erkrankungen wurden in der pädiatrischen Population nicht bzw. selten beobachtet und keines davon wurde als schwer oder schwerwiegend eingestuft (9766-CL-0107: IA 0,0 %; Gesamt 6,5 % vs. SECURE: mITT 30,9 %; Gesamt 28,4 %). Das Auftreten von Augentoxizität war in beiden Studien vergleichbar (9766-CL-0107: IA 8,3 %; Gesamt 6,4 % vs. SECURE: mITT 8,9 %; Gesamt 8,2 %). Auch für Torsade de Pointes waren die Häufigkeiten vergleichbar (9766-CL-0107: IA 8,3 %; Gesamt 6,4 % vs. SECURE: mITT 8,9 %; Gesamt 5,8 %). Keines dieser Ereignisse wurde in der pädiatrischen Studie als interventionsbedingt klassifiziert. Hypersensitivitätsreaktionen/ Anaphylaxie hingegen wurden bei Kindern häufiger dokumentiert als bei Erwachsenen (9766-CL-0107: IA 33,3 %; Gesamt 12,9 % vs. SECURE: mITT 0,8 %; Gesamt 1,9 %). Diese waren jedoch in fast allen Fällen leicht bis moderat. Nur bei 2 Patient:innen traten UE in dieser Kategorie auf, die als schwerwiegend eingestuft wurden,

jedoch nur bei einem bzw. einer Patient:in konnte ein Zusammenhang mit Isavuconazol festgestellt werden (1 Patient:in mit den als SUE eingestuften PT Schmerzen an der Infusionsstelle, Pruritus an der Infusionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Infusionsbezogene Reaktionen). Eine akute Pankreatitis trat weder bei Erwachsenen noch bei Kindern auf. Nicht in der Studie 9776-CL-0104 (SECURE) als UE von besonderem Interesse definiert waren Lebertoxizität und Phototoxizität.

In der pädiatrischen Studie traten Ereignisse in der SOC Leber- und Gallenerkrankungen nur in der Kohorte von Patient:innen mit möglicher IFD auf (12,5 % bzw. 6,5 % bezogen auf die Gesamtpopulation). Leber und Gallenerkrankungen waren in der Gesamtpopulation und in der Kohorte mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose mit einem Anteil von 6,5 % bzw. 0 % äußerst selten vertreten und in der Regel leicht bis moderat. Dies traf ebenso auf Erkrankungen der Nieren und Harnwege zu, die bei 16,1 % der Kinder und Jugendlichen in der Gesamtpopulation bzw. 8,3 % der Kinder und Jugendlichen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Aspergillose auftraten. Bei den meisten Patient:innen wurden diese UE als leicht bis moderat klassifiziert und keines dieser UE wurde als interventionsbedingt eingestuft. Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes traten hingegen mit einem Anteil von 35,5 % und 41,7 % in der Gesamtpopulation bzw. der Kohorte mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose häufiger auf. UE dieses SOC wurden jedoch als leicht und nicht-interventionsbedingt eingestuft und lassen sich bereits in der medizinischen Vorgeschichte der Kinder und Jugendlichen finden. Der vermehrte Auftreten von UE der Haut und des Unterhautgewebes ist daher wahrscheinlich auf die Grunderkrankungen und der zur Behandlung dieser eingesetzten Medikamente wie beispielsweise Glucocorticoid, Zytostatika oder Antibiotika zurückzuführen. Alle Ereignisse aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, die möglicherweise der Phototoxizität zugeordnet werden könnten (Urtikaria, Bullae, Windelausschlag, Erythem, Papel, Verstärkte Hautpigmentierung, Hauttoxizität) wurden von den Prüfärzt:innen als leicht und nicht-interventionsbedingt eingestuft.

Die in der pädiatrischen Zulassungsstudie 9766-CL-0107 häufig aufgetretenen UE sind nach Einschätzung der Prüfärztin bzw. des Prüf arztes überwiegend auf die Grunderkrankung und die Vielzahl von therapeutischen Medikamenten sowie der Begleitmedikation der Kinder und Jugendlichen, die ihrerseits mit einem hohen Risiko für UE einhergehen, zurückzuführen. Darüber hinaus decken sich die beobachteten UE und SUE anteilmäßig mit den Beobachtungen in der Erwachsenenpopulation. Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen ableiten, dass das Sicherheitsprofil altersübergreifend vergleichbar ist und Isavuconazol eine sichere und verträgliche Behandlung für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose darstellt. Dies führte auch zu den hohen Empfehlungsgraden der Behandlung mit Isavuconazol in der Leitlinie der 8th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-8) (20).

Insgesamt wurden in der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 keine für die Pädiatrie spezifischen Sicherheitsaspekte identifiziert. Zusammenfassend zeigt sich, dass die Behandlung mit Isavuconazol auch bei Kindern und Jugendlichen gut verträglich und sicher ist.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Invasive Infektionen mit Schimmelpilzen wie die invasive Aspergillose oder Mukormykose sind seltene Infektionen, die jedoch aufgrund der schwierigen Diagnosestellung, verbunden mit einer schnellen Progredienz und einer hohen direkten und indirekten Mortalitätsrate sowie dem Mangel an wirksamen und sicheren Therapieoptionen, auch bei Kindern und Jugendlichen akut lebensbedrohliche Infektionen darstellen (36). Die besondere Gefährdung, die von Aspergillus-Erregern ausgeht, sieht auch die WHO und gruppiert *A. fumigatus* in die höchste Stufe (*critical group*) der Pilzerreger-Prioritätsliste ein (13). Weltweit ist ein Trend zum Anstieg invasiver Pilzinfektionen zu beobachten, der auf die wachsende Zahl immunsupprimierter Patient:innen, den verstärkten Einsatz neuartiger Immunsuppressions- und Chemotherapieprotokolle, die Verbesserungen der Überlebenschancen vorbehandelter Patient:innen und den breiteren Einsatz nicht-invasiver diagnostischer Tests zurückzuführen ist (9, 37). Die derzeit verfügbaren Therapieoptionen sind gerade für pädiatrische Patient:innen limitiert und somit der Bedarf an sicheren, wirksamen und für pädiatrische Patient:innen zugelassenen Wirkstoffen, die die Mortalität und Morbidität der Patient:innen mit invasiver Aspergillose oder Mukormykose reduzieren, sehr hoch.

Neben einer frühzeitigen Diagnose der IFD ist die zeitnahe und adäquate Therapieinitiierung der Schlüssel zur Kontrolle der Infektion (12, 20, 21). Durch die bei Kindern oft schwierige Diagnose einer Infektion durch spezifische Erreger ist es in vielen Fällen notwendig, eine Therapie mit möglichst breitem Wirkspektrum durchzuführen. Zudem ist die Behandlung einer IFD bei Kindern und Jugendlichen mit erheblichen Herausforderungen verbunden, da es nur wenig direkte Evidenz aus Literatur und klinischen Studien gibt, die sich mit der vergleichenden Wirksamkeit von antimykotischen Therapien in dieser Patientenpopulation auseinandersetzt. Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie basieren häufig nur auf Studien mit Erwachsenen sowie auf Pharmakokinetik-Studien mit Kindern und Jugendlichen oder Fallberichten/Fallserien (8, 12). Zudem wird die IFD-Therapie bei pädiatrischen Patient:innen durch die komplexe Kinetik vieler Antimykotika und durch das Fehlen etablierter pädiatrischer Dosierungen erschwert (8).

Auf Basis der Phase II-Zulassungsstudie 9766-CL-0107 kann nun auch für Kinder und Jugendliche ein Zusatznutzen gezeigt werden. Isavuconazol ist in der untersuchten pädiatrischen Studienpopulation wirksam und weist im Vergleich zu alternativen Therapieoptionen ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil auf. Die Gesamtmortalität ist niedrig und das klinische Ansprechen sowie das Gesamtansprechen als erfolgreich einzustufen.

Darüber hinaus verfügt Isavuconazol über therapeutische Eigenschaften, die zum Zusatznutzen beitragen:

- Breites Wirkspektrum

Im Vergleich zu anderen Triazolen kann mit der Zulassung von Isavuconazol ein breites Anwendungsgebiet in Form der invasiven Aspergillose und der Mukormykose abgedeckt werden (6). Dies ist insofern ein großer Zugewinn, da die Erregeridentifizierung auf Basis der derzeit verfügbaren diagnostischen Methoden gerade im pädiatrischen Patientenkollektiv herausfordernd und somit oft verzögert ist. Eine frühzeitige und adäquate Therapieinitiierung ist jedoch entscheidend für Krankheitsverlauf und Therapieerfolg (12, 20, 21, 38, 39). Folglich bringt Isavuconazol eine höhere Aussicht auf Therapieerfolg mit sich.

- Geringeres Wechselwirkungspotenzial

Isavuconazol hat eine vorhersagbare, lineare Pharmakokinetik mit geringer Variabilität zwischen den Patient:innen (Interpatientenvariabilität) und innerhalb einzelner Patient:innen im Zeitverlauf (Intrapatientenvariabilität), wodurch keine routinemäßige Spiegelkontrolle (Therapeutisches Drug Monitoring, TDM) erforderlich ist (40, 41). Im Vergleich zu anderen Triazol-Antimykotika besitzt Isavuconazol ein geringeres Wechselwirkungspotenzial insbesondere mit Immunsuppressiva und damit ein verringertes Risiko für Immunsuppressiva-vermittelte Toxizität oder für Transplantat-abstoßungsreaktionen bei immunsupprimierten Patient:innen (38, 40, 42-45). Gerade diese Patientengruppe stellt eine bedeutende Risikogruppe für die Entwicklung der invasiven Aspergillose dar. Die lineare Pharmakokinetik von Isavuconazol bewirkt eine konstante Bioverfügbarkeit und erlaubt eine zuverlässige Dosisbestimmung, woraus sich ebenfalls ein geringeres Wechselwirkungspotenzial mit anderen Arzneimitteln ergibt (38, 40-42, 45). Ein routinemäßiges TDM ist daher nicht erforderlich und das Auftreten von Nebenwirkungen wird reduziert (38, 40-42, 44, 45).

- Geringeres Nephrotoxizitätspotenzial

Isavuconazol erlaubt einen uneingeschränkten Einsatz bei Patient:innen mit invasiver Aspergillose und Nierenfunktionsstörung jeglichen Schweregrades, da es sich um eine Formulierung ohne den Lösungsvermittler Cyclodextrin handelt. Hieraus resultiert ein therapeutischer Zusatznutzen von Isavuconazol gegenüber anderen Triazol-Antimykotika sowie gegenüber dem nephrotoxischem Polyen Amphotericin B, die intravenös nur nach individueller Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch das ärztliche Personal bei Patient:innen mit mittlerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung eingesetzt werden dürfen (6, 38, 40).

- Geringere Lebertoxizität

Es ist bekannt, dass Azol-Antimykotika hepatozelluläre Schäden verursachen können. Daher ist während der Behandlung eine Überwachung der Leberenzyme erforderlich. Im Vergleich zu anderen Triazolen, wurde bei der Behandlung von immungeschwächten Patient:innen mit IFD über eine geringere Hepatotoxizität bei der Verwendung von Isavuconazol berichtet (27, 40, 46-50) .

- Keine QTc-Verlängerung

Patient:innen mit dem höchsten Risiko für eine IFD haben häufig zahlreiche QTc-Intervall-verlängernde Wirkstoffe erhalten oder weisen andere Komorbiditäten auf, die das QTc-Intervall verlängern können (38, 51). Ein verlängertes QTc-Intervall erhöht das Risiko für Spitzenumkehr-Tachykardien (Torsade de Pointes), die zu Synkopen oder plötzlichem Herztod führen können. Im Gegensatz zu anderen Triazol-Antimykotika führt Isavuconazol zu keiner Verlängerung des QTc-Intervalls und stellt damit eine Verbesserung des Sicherheitsprofils von schimmelpilzwirksamen Triazolen dar (6, 28-30, 52-54).

- ZNS-Gängigkeit

Eine Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) bei pulmonalen Infektion mit Schimmelpilzen ist sowohl bei pädiatrischen als auch bei erwachsenen Patient:innen häufig und führt in der Regel zu neurologischen Spätschäden (55-57). Isavuconazol kann als einziges mukorwirksames Triazol-Antimykotikum die Blut-Hirn-Schranke passieren und seine Wirkung somit im ZNS entfalten. Die ZNS-Gängigkeit von Isavuconazol ist im Vergleich zu liposomalem Amphotericin B, einem Polyen-Antimykotikum mit Mucor-Wirksamkeit, höher. Dadurch bietet der Einsatz von Isavuconazol einen deutlichen Vorteil gegenüber liposomalem Amphotericin B bei der Behandlung von Patient:innen mit noch nicht differenzierter ZNS-Infektion mit Schimmelpilzen (6, 34).

- Vorteilhafte Darreichungsform

Im Vergleich zu anderen Triazol-Antimykotika ist die Einnahme von Isavuconazol in der Phase der Erhaltungsdosis lediglich einmal am Tag erforderlich und vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme unabhängig. Die Substanz ist sowohl in oraler als auch intravenöser Form verfügbar. Beide Darreichungsformen sind durch die 98%-ige Bioverfügbarkeit beliebig gegeneinander austauschbar (6, 28-30, 48, 52-54, 58). Die lineare Pharmakokinetik und die konstante Bioverfügbarkeit von Isavuconazol erlauben einen zuverlässigen Wirkspiegel.

Diese vorteilhaften therapeutischen Eigenschaften von Isavuconazol zeigen, dass Isavuconazol aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften und seiner Darreichungsform, eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufweist. Die Vorteile zeigen sich insbesondere in einem verbesserten Sicherheitsprofil, in einem breiten Wirkspektrum, das sowohl die invasive Aspergillose als auch die Mukormykose umfasst, sowie in einem geringeren Wechselwirkungspotenzial, welches in dieser Patientenpopulation besonders relevant ist.

Aufgrund dieser Vorteile spricht die pädiatrische ECIL-8-Leitlinie bereits seit dem Jahr 2020, trotz der fehlenden pädiatrischen Zulassung, den höchsten Empfehlungsgrad für den Einsatz von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen mit invasiver Aspergillose aus Isavuconazol (20, 59, 60).

Mit der Zulassungserweiterung von Isavuconazol für Kinder und Jugendlichen ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose steht nun auch dieser Patientenpopulation per Zulassung eine wirksame Therapieoption zur Verfügung, die aufgrund der 10-jährigen Anwendungserfahrung bei Erwachsenen ein bekanntes und verträgliches Sicherheitsprofil aufweist. Auf Basis der verfügbaren Evidenz lässt sich ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** von Isavuconazol ableiten.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Bei Isavuconazol handelt es sich um einen Wirkstoff zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Anerkennung des Orphan Drug Status in der Europäischen Union am 04.07.2014 (EU/3/14/1284) nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16.12.1999 (1-5).

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Isavuconazol gelten durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 22.08.2024 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V, als belegt. Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Isavuconazol im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen einarmigen Phase II-Zulassungsstudie 9766-CL-0107 (22-24).

Isavuconazol (CRESEMBA) wird angewendet bei Patienten ab 1 Jahr zur Behandlung der

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

Offizielle Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen (6).

Isavuconazol ist für Patient:innen ab 1 Jahr zugelassen. Das vorliegende Modul 4A befasst sich mit der Zulassungserweiterung für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr, wovon Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis unter 18 Jahren umfasst sind.

Die Fragestellung für das vorliegende Modul 4A ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose (6). Das Anwendungsgebiet der Mukormykose wird in Modul 4B behandelt.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Modul 4A umfasst die Patientenpopulation Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose.

Intervention

Die Intervention besteht aus der Verabreichung von Isavuconazol als intravenöse (i. v.) Infusion oder als Hartkapsel zum Einnehmen gemäß Fachinformationen. Sowohl bei intravenöser als auch oraler Verabreichung beginnt die Behandlung mit einer Aufsättigung von Isavuconazol, und zwar als Einzeldosis alle 8 Stunden für die ersten 48 Stunden (Tag 1 und 2) für insgesamt 6 Anwendungen. Zwölf bis 24 Stunden nach der letzten Aufsättigungsdosis schließt sich eine tägliche Einnahme der Einzeldosis als Erhaltungsphase an. Die Fachinformationen geben keine maximale Behandlungsdauer vor. Die Dauer der Behandlung sollte auf Basis des Therapieansprechens bestimmt werden. Jedoch sollte bei einer Behandlung über 6 Monate hinaus eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen. Wenn klinisch indiziert, ist ein Wechsel zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform ohne Dosisanpassung möglich (6).

Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde die in der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 verwendete Dosierung von Isavuconazol für die Fachinformationen geringfügig angepasst. Die Anpassungen betreffen bei oraler Verabreichung das Mindestgewicht für eine Hartkapsel-Einnahme, welches heraufgesetzt wurde (Zulassungsstudie 9766-CL-0107 vs. Fachinformation: 12 kg vs. 16 kg). An der Studie nahmen keine pädiatrischen Patient:innen im Alter von 6-18 Jahren und einem Gewicht von < 16 kg Hartkapseln ein, sodass diese Anpassung nicht zu einer Diskrepanz zwischen der in der Studie verwendeten Dosierung und der Dosierung gemäß Fachinformation führt.

Bei intravenöser Verabreichung kam es zu einer Änderung des Vorzeichens des Gewichtes zur Diskriminierung der jeweiligen Dosierung (Zulassungsstudie 9766-CL-0107 vs. Fachinformation: ≤ 37 kg/ > 37 kg vs. < 37 kg/ ≥ 37 kg).

Nachfolgend wird die Dosierung für beide Darreichungsformen gemäß Fachinformationen beschrieben.

Isavuconazol Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahren und mit einem KG < 37 kg beträgt die Einzeldosis 5,4 mg/kg Isavuconazol i. v. einmal täglich. Bei einem KG ≥ 37 kg beträgt die Einzeldosis 200 mg Isavuconazol i. v. einmal täglich (6).

Isavuconazol Hartkapseln

Für pädiatrische Patient:innen ab 6 Jahren und einem KG von mindestens 16 kg stehen auch Hartkapseln mit 40 mg Isavuconazol zur Verfügung. Die Berechnung der Einzeldosis erfolgt gestaffelt nach KG. Kinder mit einem KG von 16- < 18 kg erhalten 2 Hartkapseln à 40 mg (insgesamt 80 mg), Kinder mit einem KG von 18- < 25 kg 3 Hartkapseln à 40 mg (insgesamt 120 mg) und Kinder mit einem KG von 25- < 32 kg erhalten 4 Hartkapseln à 40 mg (insgesamt 160 mg). Um die Anzahl einzunehmender Hartkapseln zu reduzieren können Kinder und Jugendliche ab 6 Jahren und einem KG von ≥ 32 kg auch die 100 mg Hartkapseln erhalten. Daraus ergibt sich bei einem KG von 32- < 37 kg die Einnahme von 1 Hartkapsel à 100 mg und 2 Hartkapseln à 40 mg (insgesamt 180 mg) und bei einem KG von ≥ 37 kg die Einnahme von 2 Hartkapseln à 100 mg oder 5 Hartkapseln à 40 mg (insgesamt 200 mg) (6).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Bei Isavuconazol handelt es sich um einen Wirkstoff zur Behandlung eines seltenen Leidens (2, 3), bei der keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen ist. Der medizinische Zusatznutzen von Isavuconazol gilt bereits durch die Zulassung als belegt und das Ausmaß des Zusatznutzens wird einzig auf Basis der einarmigen Phase II-Zulassungsstudie 9766-CL-0107 bestimmt.

Endpunkte

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Sicherheit*.

Im vorliegenden Modul 4 werden die Ergebnisse der Studie 9766-CL-0107 deskriptiv für folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Übersicht der in diesem Nutzendossier betrachteten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisches Ansprechen bis EOT, Tag 42, Tag 84 • Radiologisches Ansprechen bis EOT, Tag 42, Tag 84 • Supportiv: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mykologisches Ansprechen bis EOT, Tag 42, Tag 84 ○ Gesamtansprechen^a bis EOT, Tag 42, Tag 84
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^b	-
Sicherheit ^c	<ul style="list-style-type: none"> • (Interventionsbedingte) UE jeglichen Schweregrads <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate ○ UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • (Interventionsbedingte) schwere UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate ○ nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • (Interventionsbedingte) SUE <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate ○ UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten • (Interventionsbedingte) UE, die zum Therapieabbruch führten <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate ○ Deskriptive Darstellung nach SOC und PT
<p>a: Der kombinierte Endpunkt Gesamtansprechen besteht aus den Einzelkomponenten klinisches, mykologisches und radiologisches Ansprechen. Da ausschließlich das klinische und das radiologische Ansprechen als patientenrelevant eingestuft werden, werden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Isavuconazol lediglich diese Einzelkomponenten herangezogen. Um ein umfassendes Bild über den Behandlungserfolg zu erhalten, erfolgt eine supportive Darstellung des Gesamtansprechens sowie des mykologischen Ansprechens.</p> <p>b: In der Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 keine Endpunkte erhoben.</p> <p>c: Aufgrund der schweren Grunderkrankung, die in der vorliegenden pädiatrischen Population vorliegt und vielfach einer Begleitmedikation bedarf, wurde zusätzlich eine Auswertung zu interventionsbedingten, also durch Isavuconazol hervorgerufenen UE durchgeführt, die als supportive Analyse dient.</p>	

EOT: Behandlungsende (End of Treatment), MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT: Preferred Terms nach MedDRA, SOC: System Organ Class nach MedDRA, SUE: Schwerwiegende UE, UE: Unerwünschte Ereignisse
--

Studientypen

Randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) liefern die größte Ergebnissicherheit. Da es sich bei der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 um eine einarmige, offene Phase II-Studie handelt, werden Recherchen nach RCT und weiteren Untersuchungen durchgeführt, um die bestmögliche Evidenz für die Beantwortung der Fragestellung zu Grunde zu legen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien mit Isavuconazol (RCT)

Zunächst erfolgte die Suche nach RCTs mit den in Tabelle 4-5 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose	Patientenpopulation, die nicht der zugelassenen Indikation entspricht
2	Intervention	Isavuconazol	Jegliche andere Intervention
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	
4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patienten-relevanten Endpunktes in einer der Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit 	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem patienten-relevanten Endpunkt in einer der genannten Dimensionen
5	Studientyp	RCT	Andere Studientypen als RCT
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	

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

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
7	Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik / Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden oder nicht primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Narrative Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Publikation, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)
8	Sprache	Englisch oder Deutsch	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch

RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), z. B.: zum Beispiel

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien mit Isavuconazol (weitere Untersuchungen)

Neben RCT wurden auch weitere Untersuchungen gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-6 für die Beantwortung der Fragestellung in Betracht gezogen.

Tabelle 4-6: Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienbewertung (Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
1	Patientenpopulation	Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose	Patientenpopulation, die nicht der zugelassenen Indikation entspricht
2	Intervention	Isavuconazol	Jegliche andere Intervention
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	
4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patienten-relevanten Endpunktes in einer der Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Lebensqualität • Sicherheit 	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem patienten-relevanten Endpunkte in einer der genannten Dimensionen
5	Studientyp	Keine Einschränkung	
6	Studiendauer	Keine Einschränkung	
7	Publikationstyp	Berichterstattung liefert ausreichende primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik / Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden oder nicht primär publizierte Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Narrative Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Publikation, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit)

Kriterium		Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
8	Sprache	Englisch oder Deutsch	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
z. B.: zum Beispiel			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

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

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

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

Bei Isavuconazol handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen gelten bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 35a Abs. 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V über den medizinischen Nutzen und Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht erbracht werden. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt auf Grundlage der Studie, die die Zulassung begründet.

Es wurde dennoch ergänzend eine systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung relevanter Primärliteratur zu Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RCT sowie weitere Untersuchungen) durchgeführt, um eine vollständige Darstellung der verfügbaren Evidenz zu gewährleisten (Suchzeitpunkt: 03.07.2024). Dazu erfolgte auf der Suchoberfläche OVID eine Suche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane CENTRAL.

Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Das Suchprofil wurde auf Kinder und Jugendliche (OVID Children Filter, Broad) sowie auf englisch- und deutschsprachige Literatur eingeschränkt. Hinsichtlich des Studientyps wurden keine Einschränkungen vorgenommen. Für die Identifikation relevanter Publikationen wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Eine detaillierte Auflistung der Suchstrategien bzw. Suchbegriffe samt Trefferzahlen findet sich in Anhang 4-A. Die Ergebnisse der Suche in bibliografischen Datenbanken sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 sowie Abschnitt 4.3.2.3.1.2 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die ergänzende Suche zur Identifizierung relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1 (RCT) sowie in Abschnitt 4.3.2.3 (weitere Untersuchungen) wurde in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU-CTR, dem Suchportal WHO-ICTRP (Suchzeitpunkt: 03.07.2024) sowie den Studienergebnisdatenbanken „Clinical Data der EMA“ und „Arzneimittelinformationssystem (AMIce) des BfArM“ (Suchzeitpunkt: 05.07.2024) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchgeführt.

Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln durchgeführt und entsprechend den Eingabemöglichkeiten der durchsuchten Plattformen angepasst. Es wurden keine Einschränkungen vorgenommen. Für die Identifikation relevanter Publikationen wurden die in Abschnitt 4.2.2 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien herangezogen. Eine detaillierte Auflistung der Suchstrategien bzw. Suchbegriffe samt Trefferzahlen findet sich in Anhang 4-B. Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 sowie Abschnitt 4.3.2.3.1.3 beschrieben.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) erfolgte die Suche nach RCT sowie nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Isavuconazol unter Verwendung des allgemeinen Suchfeldes (Suchzeitpunkt: 05.07.2024). Die Suchbegriffe „Isavuconazol“, „Isavuconazole“, „Cresemba“, „Isavuconazonium sulfat“, „BAL8557“, „BAL4815“, „AK1820“ und „4-{2-[(1R,2R)-(2,5-Difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-1,3-thiazol-4-yl}benzotrile“ wurden einzeln in das Suchfeld eingegeben. Es erfolgte keine Einschränkung des Suchbereichs. Die Ergebnisse der Suchen sind in Tabelle 4-12 bzw. Tabelle 4-36 dokumentiert.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die mittels bibliografischer Literaturrecherche und mittels Recherche in den Studienregistern bzw. Studienergebnisdatenbanken identifizierten Treffer wurden von 2 Personen („Bewerter“) unabhängig unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien aus Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6 auf ihre Relevanz hin überprüft. Dazu wurden in einem ersten Schritt Treffer ausgeschlossen, die anhand ihres Titels und Abstracts eindeutig als nicht relevant eingestuft wurden.

Sofern dies nicht möglich war, wurde in einem nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter wurden diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der relevanten Studien (Abschnitt 4.3.1.1.5 und Abschnitt 4.3.2.3.1.5) eingeschlossen. Die Selektion wurde mithilfe der DistillerSR Systematic Review Software (Version 2024.4.3) durchgeführt.

Im Anhang 4-C sind die gesichteten und ausgeschlossenen Volltexte (RCT sowie weitere Untersuchungen), die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifiziert wurden, unter Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds gelistet.

Im Anhang 4-D sind die ausgeschlossenen Studien (RCT sowie weitere Untersuchungen), die im Rahmen der Recherche in Studienregister- bzw. Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden, unter Angabe des spezifischen Ausschlussgrunds aufgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als

„niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

Im vorliegenden Modul 4A (Abschnitt 4.3.1.2.2 und Abschnitt 4.3.1.3 bzw. Abschnitt 4.3.2.3.2 und Abschnitt 4.3.2.3.3) werden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F untersucht. Die Bewertung von Verzerrungsaspekten erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus dem Studienprotokoll, dem Statistischen Analyseplan sowie dem Studienbericht (61-63).

Bei nicht randomisierten, nicht kontrollierten, einarmigen (offenen) Studien wird im Allgemeinen von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Daher wird auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik eingeschlossener randomisierter kontrollierter Studien erfolgt anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements. Die zusammenfassende Beschreibung von Design und Methodik eingeschlossener nicht randomisierter Interventionsstudien erfolgt anhand der Items 1 bis 22 des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements 2004. Es wird gemäß Dossievorlage das TREND-Statement in Anhang 4-E ausgefüllt und ein Flow-Chart erstellt. Darüber hinaus werden wichtige Studiencharakteristika in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Gegenstand der Bewertung ist die Zulassungsstudie 9766-CL-0107.

Patientencharakteristika

Die Studienpopulation wird anhand der demographischen Daten (Alter, Geschlecht, Abstammung, Ethnie, Körpergröße, Körpergewicht, Body Mass Index (BMI)), die zum Zeitpunkt des Screenings erhoben wurden, charakterisiert. Darüber hinaus werden als krankheitsspezifische Patientencharakteristika die beim Screening erfassten Grunderkrankungen, Risikofaktoren sowie Vorerkrankungen und medizinisch relevanten Begleitumstände (nach MedDRA Version 23.0) beschrieben (Tabelle 4-7).

Tabelle 4-7: Patientencharakteristika in der Studie 9766-CL-0107

Patientencharakteristika	Statistische Maße und Strata
Demographische Patientencharakteristika	
Alter (Jahre)	MW (SD) Median (Spanne)
Alterskategorie (Jahre)	n (%) 1-< 12 12-< 18
Geschlecht	n (%) Männlich Weiblich
Ethnie	n (%) Hispanisch oder Latino Nicht-hispanisch oder Nicht-Latino Keine Angabe
Abstammung	n (%) Kaukasisch Schwarz oder Afroamerikanisch Asiatisch Andere ^a Keine Angabe
Körpergröße (cm)	MW (SD) Median (Spanne)
Körpergewicht (kg)	MW (SD) Median (Spanne)
BMI (kg/m ²)	MW (SD) Median (Spanne)
Krankheitsspezifische Patientencharakteristika	
Grunderkrankung	n (%) Maligne Erkrankung Nicht-maligne Erkrankung
Risikofaktoren ^b	n (%) Wirtsmerkmale Klinische Merkmale Mykologische Kriterien
<p>a: Einschließlich „unbekannt“, „nicht spezifiziert“, „kaukasisch/asiatisch“ und „Latino und/oder hispanisch“.</p> <p>b: Einschätzung gemäß Prüfer:in</p> <p>BMI: Body Mass Index, cm: Zentimeter, kg: Kilogramm, m²: Quadratmeter, MW: Mittelwert, n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit Ereignis, SD: Standardabweichung</p>	

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Absatz 1 und 2, 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA Ergebnisse bezüglich patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität*, *gesundheitsbezogene Lebensqualität* und *Verträglichkeit* herangezogen. Die dazu operationalisierten patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-8 dargestellt. Die Argumentation zur Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung dieser Endpunkte im Anwendungsgebiet erfolgt im Anschluss.

Tabelle 4-8: Übersicht der in dieser Nutzenbewertung dargestellten patientenrelevanten Endpunkte

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Klinisches Ansprechen bis EOT, Tag 42, Tag 84 • Radiologisches Ansprechen bis EOT, Tag 42, Tag 84 • Supportiv: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mykologisches Ansprechen bis EOT, Tag 42, Tag 84 ○ Gesamtansprechen^a bis EOT, Tag 42, Tag 84
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^b	-
Sicherheit ^c	<ul style="list-style-type: none"> • (Interventionsbedingte) UE jeglichen Schweregrads <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate ○ UE nach SOC und PT, die bei mindestens 10 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • (Interventionsbedingte) schwere UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate ○ nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind • (Interventionsbedingte) SUE <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate ○ UE nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patient:innen oder mindestens 10 Patient:innen in mindestens einem Studienarm aufgetreten • (Interventionsbedingte) UE, die zum Therapieabbruch führten <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate ○ Deskriptive Darstellung nach SOC und PT

Nutzendimension	Endpunkte
<p>a: Der kombinierte Endpunkt Gesamtansprechen besteht aus den Einzelkomponenten klinisches, mykologisches und radiologisches Ansprechen. Da ausschließlich das klinische und das radiologische Ansprechen als patientenrelevant eingestuft werden, werden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Isavuconazol lediglich diese Einzelkomponenten herangezogen. Um ein umfassendes Bild über den Behandlungserfolg zu erhalten, erfolgt eine supportive Darstellung des Gesamtansprechens sowie des mykologischen Ansprechens.</p> <p>b: In der Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 keine Endpunkte erhoben.</p> <p>c: Aufgrund der schweren Grunderkrankung, die in der vorliegenden pädiatrischen Population vorliegt und vielfach einer Therapie sowie einer Begleitmedikation bedarf, wurde zusätzlich eine Auswertung zu interventionsbedingten, also durch Isavuconazol hervorgerufenen UE durchgeführt, die als supportive Analyse dient.</p> <p>EOT: Behandlungsende (End of Treatment), MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT: Preferred Terms nach MedDRA, SOC: System Organ Class nach MedDRA, SUE: Schwerwiegende UE, UE: Unerwünschte Ereignisse</p>	

In der Nutzendimension *gesundheitsbezogene Lebensqualität* wurden in der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 keine Endpunkte erhoben. Dies ist mit den Herausforderungen in der vorliegenden Patientenpopulation verbunden. Nahezu alle Patient:innen mit invasiver Aspergillose weisen eine schwere Grunderkrankung auf, z. B. eine Leukämie, die das Krankheitsgeschehen dominiert und *per se* eine Einschränkung der Lebensqualität bedeutet. Um in diesem Patientenkollektiv den Einfluss einer Arzneimitteltherapie festzustellen, wären große Fallzahlen sowie ein randomisiertes Studiendesign erforderlich. Aufgrund der geringen Fallzahl in dieser Indikation sind diese Voraussetzungen nicht gegeben. Darüber hinaus handelt es sich um pädiatrische Patient:innen, mit einer Altersspanne von 1-18 Jahren, für die bei einem Großteil die Eltern einen Fragebogen zur Lebensqualität beantworten.

Nachfolgend werden die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität der Studienendpunkte beschrieben.

Mortalität

Patientenrelevanz

Die Gesamtmortalität ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der in jeder klinischen Zulassungsstudie erhoben wird. Im vorliegenden Anwendungsgebiet der invasiven Aspergillose ist die Gesamtmortalität von zentraler Bedeutung, da diese Infektion ohne gezielte Behandlung fast immer zum Tod führt (8, 12). Das Hauptziel der Behandlung einer invasiven Aspergillose ist die Heilung der Infektion und die damit verbundene Verlängerung des Überlebens. Die Verlängerung des Überlebens ist ein unbestritten patientenrelevanter Endpunkt und stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet ein essenzielles Therapieziel dar (64).

Operationalisierung

In der Studie 9766-CL-0107 sind Todesfälle jeglicher Ursache bis Tag 42 als primärer Wirksamkeitsendpunkt definiert. Die Erhebung von Todesfällen jeglicher Ursache bis Tag 84 und bis EOT (bis max. Tag 84) stellen die sekundären Wirksamkeitsendpunkte der Studie dar.

Daten zur Gesamtmortalität bis EOT, Tag 42 und Tag 84 werden berechnet, indem die Anzahl der Todesfälle jeglicher Ursache zum jeweiligen Zeitpunkt durch die Anzahl der Full Analysis Set (FAS)-Patient:innen dividiert wird und ein 2-seitiges exaktes 95 %-Konfidenzintervall (KI) kalkuliert wird. Jeder Tod, der nach der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum EOT bzw. Tag 42 bzw. Tag 84 eintrat, wird berücksichtigt, wobei jede Patientin bzw. jeder Patient entweder als tot oder lebendig eingestuft wird. Patient:innen, die am oder vor EOT bzw. Tag 42 bzw. Tag 84 gestorben oder aus *lost to follow-up* sind, werden als Todesfälle gewertet.

Die Mortalitätsrate im zeitlichen Verlauf wird nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Aus dieser resultiert die Darstellung einer Überlebenszeitkurve von Tag 1 bis EOT bzw. bis Tag 42 bzw. bis Tag 84. Eine Patientin bzw. ein Patient ohne gemeldeten Tod wird zu seinem letzten Bewertungstag zensiert.

Validität

Todesfälle unterliegen keiner subjektiven Interpretation. Daher ist die Validität des Endpunktes uneingeschränkt gegeben.

Morbidität

In der Studie 9766-CL-0107 wurde die Morbidität auf Basis des Kombinationsendpunktes Gesamtansprechen abgebildet, welcher sich aus den Endpunkten klinisches Ansprechen, radiologisches Ansprechen und mykologisches Ansprechen zusammensetzt.

Patientenrelevanz

Bei der Einzelkomponente **klinisches Ansprechen** handelt es sich um die Erhebung klinischer und physischer Symptome, die die Patientin bzw. der Patient unmittelbar wahrnimmt (65). Klinische Symptome bei Kindern mit pulmonaler invasiver Aspergillose ähneln oft denen eines respiratorischen Infekts. Am häufigsten treten Husten, Dyspnoe, Brust- oder Pleuraschmerzen auf. Klinische Symptome umfassen Tachypnoe und Sauerstoffbedarf (66-69). Nach der Lunge, die am häufigsten betroffen ist, kann eine invasive Aspergillose auch das Gehirn befallen (66, 69, 70). Zwischen 6-15 % der pädiatrischen Patient:innen zeigen Anzeichen einer Infektion des ZNS und bei bis zu 50 % aller Kinder mit disseminierter invasiver Aspergillose treten Symptome auf, die auf einen ZNS-Befall hindeuten (66, 69, 70). Zwischen 6-15 % der pädiatrischen Patient:innen zeigen Anzeichen einer Infektion des ZNS und bei bis zu 50 % aller Kinder mit disseminierter invasiver Aspergillose treten Symptome auf, die auf einen ZNS-Befall hindeuten (66-69, 71). Zu den häufigsten radiologischen Befunden zählen Hirnabzesse, Vaskulitis und Meningoenzephalitis. Seltener treten auch Hirnblutungen und hämorrhagische Infarkte auf, welche die angioinvasiven Eigenschaften der Aspergillus-Hyphen widerspiegeln (69, 71). Mit einem ZNS-Befall durch Aspergillus-Erreger können Symptome der Desorientierung, Somnolenz, allgemeines Unwohlsein, fokale oder generalisierte Krampfanfälle, Hemiparese oder Hirnnervenlähmungen auftreten und das primäre Merkmal der invasiven Aspergillose sein (66, 69-71).

Im Gegensatz zu Erwachsenen tritt eine kutane Beteiligung mit 8-41 % bei Kindern häufiger auf (66-69, 72-74). Diese Beteiligung kann entweder durch eine lokale Infektion an einer Traumastelle (z. B. an intravenösen Kanülen oder ZVK-Stellen) oder durch hämatogene Ausbreitung verursacht werden (69). Die klinischen Merkmale der kutanen Läsionen reichen von Geschwüren an intravenösen Stellen bis hin zu Makeln, Papeln und knotigen nekrotischen Läsionen mit oder ohne umgebendes Erythem und Zellulitis (66, 67, 74). Die Läsionen können als purpurne Knötchen in den Extremitäten infolge einer dermatogenen Ausbreitung auftreten und sich zu nekrotischen Schorfbildungen entwickeln (69, 70, 74). Eine kardiale Beteiligung ist ebenfalls selten, wurde jedoch im Rahmen klinischer Studien immer wieder bei pädiatrischen, neutropenischen Patient:innen mit invasiver Aspergillose festgestellt. Zu den klinischen Erscheinungen zählen Perikarderguss, intrakardialer Thrombus und Endokarditis, die unterschiedlichste Symptome wie Herzinsuffizienz oder Lungenembolien hervorrufen können (66, 67, 69, 72).

Da es sich beim klinischen Ansprechen um die Bewertung klinischer und physischer Symptome, die die Patientin bzw. der Patient unmittelbar wahrnimmt, handelt, ist dieser Endpunkt als patientenrelevant anzusehen (65). Das klinische Ansprechen wurde bereits in einem vorangegangenen Verfahren derselben Indikation bei Erwachsenen vom G-BA als patientenrelevant erachtet (25).

Beim **radiologischen Ansprechen** werden Befunde mithilfe bildgebender Verfahren gesammelt. Die Bildgebung spielt bei der Diagnose von Schimmelpilzinfektionen eine wichtige Rolle, hilft bei der Einschätzung des Ausmaßes der Infektion bzw. Dissemination und kann bei der Indikation weiterer diagnostischer Schritte unterstützen (z. B.: Gewebebiopsien, bronchoalveoläre Lavage (BAL)) (59, 75). Je nach Ort der Infektion sind unterschiedliche bildgebenden Verfahren einzusetzen. Für die Untersuchung von Abdomen, Gehirn, Augen, Wirbelsäule, Knochen und Gelenken bietet sich die Magnetresonanztomographie (MRT) an. Zur Abklärung von Lunge oder Nasennebenhöhle eignet sich die Computertomographie (CT) am besten, wobei individuelle Aspekte (Alter, klinischer Befund) immer in die Entscheidung mit einbezogen werden müssen (59, 75, 76).

Bei Erwachsenen ermöglicht die systematische CT-Bildgebung des Brustkorbs bei pulmonaler Aspergillose eine frühere Diagnose und verbessert damit die Prognose (20, 77-79). Lungenknötchen, insbesondere solche mit dem Halo-Zeichen, dem Luftsichel-Zeichen, Kavitationen, keilförmigen, segmentalen oder lobären Konsolidierungen gelten als typische Befunde für eine Schimmelpilz-assoziierte Pneumonie bei Erwachsenen mit Krebs oder bei HSZT-Empfängern und sind als klinische Kriterien in den European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium (EORTC/MSGERC)-Definitionen invasiver Pilzinfektionen enthalten (75, 79).

Studien bei pädiatrischen Krebspatient:innen mit persistierendem Fieber, Granulozytopenie und nachgewiesener pulmonaler invasiver Aspergillose zeigen jedoch, dass bildgebende Befunde in dieser Population oft unspezifisch sind (20, 72, 80-83). Insbesondere bei Kindern unter 5 Jahren werden bei der Mehrzahl der Patient:innen diese typischen Zeichen einer pulmonalen Aspergillose nicht beobachtet. Stattdessen finden sich multiple Knötchen bzw.

Infiltrate oder herdförmige Läsionen als die beiden wichtigsten Arten von Abnormitäten berichtet (21).

Trotz dieser oftmals unspezifischen Befunde im CT wird in den Leitlinien aufgrund der entscheidenden Rolle der Frühdiagnose für bestimmte pädiatrischen Patient:innen eine CT-Bildgebung des Brustkorbs mit höchstem Empfehlungsgrad angezeigt (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad II) (20). Hierzu zählen Kinder mit hohem Risiko für eine IFD, die Fieber und eine protrahierte Granulozytopenie aufweisen und die mehr als 96 Stunden nicht auf Breitspektrumantibiotika ansprechen, oder Kinder mit auf eine pulmonale Pilzinfektion hinweisenden klinischen Befunden. Da typische radiologische Zeichen einer pulmonalen IFD bei Kindern oft fehlen, müssen auch untypische Lungeninfiltrate die Indikation für weitere diagnostische Untersuchungen stellen und unterstützen die Einleitung einer antimykotischen Behandlung (Empfehlungsgrad A, Evidenzgrad II) (20).

Eine Beteiligung des ZNS bei pulmonalen Infektion mit Schimmelpilzen ist sowohl bei pädiatrischen als auch bei erwachsenen Patient:innen häufig (55, 56). Eine umfassende retrospektive Analyse bei pädiatrischen Patient:innen mit Krebs oder nach allogener HSZT und mit Schimmelpilzinfektionen des ZNS zeigte, dass 8 (28 %) von 29 Patient:innen keine neurologische Anzeichen und Symptome aufwiesen, aber bei praktisch allen Kindern und Jugendlichen zu neurologischen Spätschäden führte (57). Deshalb sollte trotz der geringen Belege für einen potenziellen Nutzen für den einzelnen Patient:innen sollte eine geeignete kraniale Bildgebung bei Patient:innen mit wahrscheinlicher oder nachgewiesener pulmonaler Infektion mit Schimmelpilzen durchgeführt werden, auch wenn keine neurologischen Symptome untersucht werden (Empfehlungsgrad B, Evidenzgrad II) (20). Bei auffälligem Ergebnis müssen weitere diagnostische Schritte individuell festgelegt werden und gegebenenfalls die antimykotische Therapie angepasst werden (z. B. ZNS-Penetration des Antimykotikums).

Bildgebende Verfahren können nicht nur ein hilfreiches Instrument zur Diagnostik sondern auch zur Verlaufskontrolle sein und werden deswegen zur Beurteilung des Therapieansprechens eingesetzt (20, 59, 84). Folglich können anhand der radiologischen Befunde Art und Dauer der Therapie maßgeblich beeinflusst werden. Tritt eine Verbesserung der Läsionen in der Bildgebung auf, deutet dies auf die Wirksamkeit einer Therapie hin, wodurch eine kürzere Therapiedauer möglich ist. Umgekehrt weisen unveränderte Befunde oder das Fortschreiten der Läsionen auf eine unzureichende Behandlung hin, was eine längere Therapie nach sich ziehen könnte (84). Hierbei sind neutropenischen Patient:innen, die im Anwendungsgebiet der invasiven Aspergillose aufgrund bestehender Grunderkrankungen und entsprechender Therapie mit Immunsuppressiva vertreten sind, differenziert zu betrachten (84, 85). Nach Absetzen einer Chemotherapie kommt es verzögert zu einer Wiederherstellung des Immunsystems, insbesondere der Anzahl der Phagozyten (neutrophile Granulozyten, Makrophagen). Die Immunrekonstitution kann die Befunde der Bildgebung, insbesondere in der Lunge, beeinflussen (84, 85). So wurde berichtet, dass sich im Rahmen der Immunrekonstitution das Volumen der Pilzläsionen nach 1 Woche antimykotischer Behandlung vergrößert hat, was auf den Einstrom der Immunzellen in die Läsion zurückgeführt

wird und kein Zeichen eines Therapieversagens darstellte (84-89). Diese paradoxe Bildgebung in der Phase der Immunrestitution sollte bei neutropenischen Patient:innen stets bedacht und nicht voreilig als Therapie-Misserfolg interpretiert werden.

Die CT-Bildgebung des Thorax stellt ein geeignetes Verfahren dar, um eine Vorhersage über das Therapieansprechen zu treffen (20, 84). Da es jedoch bis zu 30 Tage dauern kann, bis ein radiologisches Ansprechen zu sehen ist, sollten Behandlungsentscheidungen nicht nur auf den Ergebnissen bildgebender Verfahren beruhen, sondern in Zusammenhang mit klinischen Faktoren (z. B. Neutrophilenzahl, klinischer Zustand der Patientin bzw. des Patienten) stehen (59, 90).

Insgesamt ist die Bildgebung, insbesondere die radiologische Beurteilung der Lunge mittels CT, ggf. auch des ZNS (hier mittels MRT), ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik und Verlaufskontrolle in der Behandlung invasiver Pilzinfektionen und wird von den Leitlinien empfohlen (75, 79). Auffällige CT-Lungenanomalien können auf eine invasive Pilzinfektion hindeuten, sollten jedoch nie allein ausschlaggebend für eine Diagnose oder Therapie sein, sondern in einem angemessenen Kontext (Wirtsrisiko, Symptomatik, Laborparameter etc.) betrachtet werden (79).

Zur Bewertung des **mykologischen Ansprechens** werden mikrobiologische Laborparameter gesammelt und ausgewertet, weshalb es sich bei dieser Einzelkomponente um keinen unmittelbar patientenrelevanten Endpunkt handelt. Oftmals sind initial diagnostische invasive Eingriffe aufgrund möglicher Komplikationen im Verlauf nicht ohne weiteres zu wiederholen, oder ein Nachweis des Erregers aus einer nicht-sterilen Körperflüssigkeit ist aufgrund der Möglichkeit einer Kontamination nicht zu interpretieren. Das mykologische Ansprechen sowie der Kombinationsendpunkt Gesamtansprechen werden supportiv dargestellt.

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Isavuconazol werden daher lediglich die Einzelkomponenten klinisches Ansprechen und radiologisches Ansprechen herangezogen. Um ein umfassendes Bild über den Behandlungserfolg zu erhalten, erfolgt eine supportive Darstellung des übergeordneten kombinierten Endpunktes Gesamtansprechen sowie der dritten Einzelkomponente mykologisches Ansprechen.

Operationalisierung

Das klinische, radiologische und mykologische Ansprechen sowie das Gesamtansprechen, bestehend aus diesen 3 Einzelkomponenten, wurden über den gesamten Behandlungszeitraum, einschließlich der Visiten 14, 28 und 56 erhoben, und für die Zeitpunkte EOT, Tag 42 und Tag 84 ausgewertet.

Ein erfolgreiches klinisches Ansprechen war definiert als das Verschwinden aller infektionsbedingten Anzeichen und Symptome oder das Abklingen infektionsbedingter klinischer Symptome oder körperlicher Befunde. Darunter fielen Symptome wie Fieber, Dyspnoe, Bluthusten, produktiver und nicht produktiver Husten, Nasenausfluss, Pleuraschmerz, Pleurareiben oder erythematöse Papeln oder Knötchen.

Ein erfolgreiches radiologisches Ansprechen ließ sich in eine Verbesserung um $\geq 90\%$, um $\geq 50-90\%$ oder um $\geq 25-50\%$ (lediglich für Tag 42) im Vergleich zum Screening kategorisieren.

Ein Erfolg im mykologischen Ansprechen war eine (anzunehmende) Beseitigung des Erregers.

Das Gesamtansprechen wurde als erfolgreich bewertet, wenn alle 3 Einzelkomponenten als erfolgreich eingestuft worden sind. Sofern eine der Einzelkomponenten nicht ausgewertet wurde, wurde das Gesamtansprechen als „nicht auswertbar“ eingestuft.

Die 3 Einzelkomponenten klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen wurden sowohl von der Prüferärztin bzw. vom Prüferarzt als auch von einem unabhängigen Review-Komitee (AC) beurteilt. Die Mitglieder des AC waren weder Beschäftigte des Studiensponsors noch anderweitig Mitglieder des Daten- und Sicherheitsüberwachungsausschusses (Data Safety Monitoring Board, DSMB).

Für den Großteil der Kinder und Jugendlichen nahm das AC keine Bewertung des klinischen Ansprechens vor, da die Mitglieder keinen Kontakt zu den Kinder und Jugendlichen hatten und daher die Verbesserung der klinischen Symptome nicht bewerten konnten.

Die Beurteilung des Gesamtansprechens erfolgte ausschließlich durch das AC. Das AC bewertete das Gesamtansprechen bis EOT, Tag 42 und Tag 84 auf Grundlage der im elektronischen Case Report Form (eCRF) für jeden Teilnehmer gemeldeten Daten. Das AC oder die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt lieferte keine Bewertung des Gesamtansprechens für einen bestimmten Zeitpunkt, wenn die Studienbehandlung bereits vor diesem Zeitpunkt abgeschlossen war. Das heißt, wenn das EOT der Patientin bzw. des Patienten vor Tag 42 eintrat, wurde keine Bewertung für Tag 42 und Tag 84 vorgenommen. Für diese Kinder und Jugendlichen liegt folglich nur eine EOT-Auswertung vor. Da das AC aufgrund des fehlenden Kontakts zu den Kindern und Jugendlichen das klinische Ansprechen nicht sinnvoll bewerten konnte, wurde zur Beurteilung des Gesamtansprechens die Auswertung des klinischen Ansprechens gemäß Prüferärzt:in herangezogen.

Die AC-Auswertung des Gesamtansprechens sowie der Einzelkomponenten radiologisches und mykologisches Ansprechen wird im vorliegenden Modul 4 als Hauptanalyse betrachtet, da die AC-Bewertung durch unabhängige Personen im Peer-Review-Verfahren durchgeführt wurde, welches dem Standardvorgehen in klinischen Studien entspricht. Für die Einzelkomponente klinisches Ansprechen wurde aus den oben genannten Gründen hingegen die Auswertung gemäß Prüferärzt:in als Hauptanalyse betrachtet. Die Auswertung gemäß Prüferärzt:in für die Einzelkomponenten radiologisches und mykologisches Ansprechen werden supportiv dargestellt.

Die Auswertung der Endpunkte erfolgte mittels roher Erfolgsraten und 2-seitigem exaktem 95 %-KI.

Validität

Da es keinen bestimmten "Goldstandard"-Test für die Diagnose der invasiven Aspergillose gibt, ist eine Kombination aus mikrobiologischen bzw. histopathologischen Befunden, Wirtsfaktoren sowie klinischen und radiologischen Befunden erforderlich, um eine Diagnose zu erhalten (85, 91). Das Gesamtansprechen wird aus einer eben solchen Kombination von klinischen, radiologischen und mykologischen Parametern bewertet und spiegelt damit den diagnostischen Ansatz zur Erkennung einer invasiven Aspergillose wider (18, 20, 85, 91, 92). Nach aktuellem Stand der Wissenschaft sind keine Validierungsstudien durchgeführt worden, die die Validität des Endpunktes oder der herangezogenen Methoden feststellen. Die Entwicklung und klinische Validierung diagnostischer Tests zum Nachweis von Schimmelpilzinfektionen werden maßgeblich durch die insgesamt geringen Fallzahlen und große Heterogenität der Patient:innen in dieser Indikation erschwert. Zur Bewertung dieses Endpunktes sind zudem eine Reihe unterschiedlicher Proben (Blut, Serum, Plasma, BAL-Flüssigkeit, Urin usw.) pro Patient:in notwendig, was für Validierungsstudien eine technische Herausforderung darstellen kann (93).

Im Gegensatz zu Bakterien können Schimmelpilze ungleichmäßig in den Proben verteilt sein, liegen in verschiedenen Formen und Wachstumsstadien vor und haben zähe Zellwandstrukturen, was den molekularen Nachweis beeinträchtigen können (94). Die Verwendung klinischer Merkmale, radiologischer Befunde und mykologischer Befunde zur Bewertung einer invasiven Schimmelpilzinfektion hat sich in ausgewählten Populationen jedoch als wertvoll für epidemiologische und klinische Studien und die Bewertung diagnostischer Tests bewährt (75). Aus diesem Grund könnten das Gesamtansprechen und die zugrundeliegenden Einzel-Endpunkte, die von einem unabhängigen Review-Komitee beurteilt wurden, als valide betrachtet werden.

Sicherheit und Verträglichkeit

Im Rahmen der Zulassung eines Arzneimittels muss dessen Unbedenklichkeit und Verträglichkeit anhand der Dokumentation von UE nachgewiesen werden. Der Begriff Nebenwirkung bezeichnet eine zusätzliche, schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf den Wirkstoff neben der intendierten Hauptwirkung (95). Dagegen versteht man unter dem Begriff UE jegliche unerwünschte Reaktionen bzw. unerwünschte Effekte, die innerhalb einer interventionellen Studie auftreten, auch unabhängig vom untersuchten Arzneimittel.

Zur Evaluierung der für die Bewertung relevanten Aspekte werden gemäß Studienunterlagen folgende Endpunkte als Hauptanalyse dargestellt:

- UE
- Schwere UE
- SUE
- Therapieabbruch aufgrund von UE

Aufgrund der schweren Grunderkrankung, z. B. Leukämie, die in der vorliegenden pädiatrischen Population vorliegt und vielfach einer Begleitmedikation bedarf, ist es außerordentlich schwer zu bestimmen, welche Nebenwirkungen von der Grunderkrankung *per se*, der Begleitmedikation oder von Isavuconazol selbst herrühren. Vor diesem Hintergrund wurde zusätzlich eine Auswertung zu interventionsbedingten, also durch Isavuconazol hervorgerufenen, UE durchgeführt, die als supportive Analyse dient:

- Interventionsbedingte UE
- Interventionsbedingte schwere UE
- Interventionsbedingte SUE
- Therapieabbruch aufgrund interventionsbedingter UE

Interventionsbedingte UE wurden als jegliche UE definiert, die gemäß Prüfärzt:in in einem kausalen Zusammenhang zu Isavuconazol standen.

Todesfälle aufgrund von (interventionsbedingten) UE wurden im Rahmen der Gesamtmortalität ausgewertet.

Es wurden keine UE von besonderem Interesse prädefiniert.

Für jede der genannten Hauptkategorien erfolgt neben den Gesamtraten eine detaillierte Darstellung der primären SOC und der zugehörigen PT gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in jeder einzelnen Kategorie bzw. in der Gesamtpopulation verwendet:

- UE, die bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3), die bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwerwiegende UE, die bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die zum Therapieabbruch führen ohne Schwellenwert

Patientenrelevanz

Ein Wirkstoff kann im Rahmen einer Therapie neben der erwünschten Wirkung auf die behandelte Erkrankung auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen, die die Patient:innen neben der eigentlichen Erkrankung zusätzlich physisch und psychisch belasten können und die der/die Patient:in unmittelbar erlebt und berichtet. Dies kann unter anderem zu einer reduzierten Therapieadhärenz führen. Eine detaillierte Erfassung der UE erlaubt die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist daher für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich. Der Nachweis der Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten einer Verbesserung der therapiebedingten Morbidität sowie der Lebensqualität und ist ein durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (65). Die Patientenrelevanz ist als allgemein anerkannt in der Nutzenbewertung zu betrachten. Die VerfO des G-BA § 3 Absatz 1, 5. Kapitel nennt die Verringerung der Nebenwirkungen explizit als patientenrelevanten Effekt (64).

Operationalisierung

Um alle Ereignisse zu identifizieren, die mit der Studie in Verbindung stehen und zu einer Änderung der Durchführung der Studie führen könnten, wurden auch dann UE erhoben, wenn die Patientin bzw. der Patient noch nicht mit der Behandlung begonnen hat. Demnach erfolgte die Erfassung von UE, einschließlich SUE, ab der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 60 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikamentes bzw. bis die Patientin bzw. der Patient als Screening-Fehler identifiziert wurde. Die letzte Dosis des Studienmedikamentes ist gleichbedeutend mit EOT und war für Kinder und Jugendliche mit invasiver Aspergillose auf max. 84 Tage festgesetzt.

Jedes UE, das während oder nach Abbruch der Studie auftrat, wurde so lange nachbeobachtet, bis es abgeklungen war, bis es als klinisch nicht mehr bedeutsam eingestuft wurde oder bis es derart chronisch geworden ist, dass es von der Prüffärztin bzw. dem Prüfarzt vollständig charakterisiert werden konnte. Wenn sich ein UE, über den im Prüfplan festgelegten Beobachtungszeitraum von UE (bis 60 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikamentes) hinweg, zu einem SUE entwickelte, war die Prüffärztin bzw. der Prüfarzt dazu verpflichtet, den Sponsor unverzüglich zu benachrichtigen. Dies galt ebenso, wenn die Prüffärztin bzw. der Prüfarzt von einem UE bzw. SUE, einschließlich Tod, erfuhr, und der Ansicht war, dass ein Zusammenhang mit der Einnahme des Studienmedikamentes oder der Studienteilnahme vorlag.

Bei der Erfassung von UE wurde auf die Vermeidung von Verzerrungen geachtet. Offene und nicht-leitende verbale Befragungen der Patient:innen bildeten hierfür die bevorzugte Methode, um sich nach dem Auftreten von UE zu erkundigen.

Die Auswertung der Sicherheitsendpunkte erfolgte mittels roher Ereignisraten.

Validität

Die Erfassung des Verträglichkeitsprofil ist bei interventionellen, klinischen Prüfungen zwingend erforderlich und wird nach verbindlichen internationalen Standards guter klinischer Praxis berichtet (E6 Leitlinie für *Good Clinical Practice* (GCP) des International Council for Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (96)). Hierfür werden alle vom Patienten bzw. der Patientin spontan berichteten UE in freier Textform („verbatim“) erfasst. Anschließend gewährleistet eine Kodierung in einheitlichem und international verbindlichem Vokabular (MedDRA) die wissenschaftliche Auswertung.

Die UE in der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 wurden gemäß GCP erhoben und ausgewertet und gemäß MedDRA (Version 23.0) codiert. Die Erfassung erfolgte in Einklang mit der E6 Leitlinie des ICH, welche als validiert gilt.

Unerwünschte Ereignisse

Die UE, die unter Behandlung auftraten (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE), waren in der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 definiert als UE, die nach Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments bis 30 Tage nach EOT auftraten.

Jegliche anormale Laborergebnisse (z. B. hämatologische Ergebnisse oder die der klinischen Chemie (z. B. Leberwerte) oder der Gerinnung (z. B. international normiertes Verhältnis (International Normalized Ratio, INR)) oder Ergebnisse anderer Sicherheitsbeurteilungen (z. B. Elektrokardiogramm (EKG), Vitalparameter, körperliche Untersuchung), einschließlich solcher, die sich gegenüber dem Ausgangswert gemäß Prüfer:in klinisch signifikant verschlechtert haben, die nicht mit der Grunderkrankung zusammenhängen, sind als UE bzw. SUE zu melden.

Ein klinisch bedeutsamer, anormaler Laborbefund oder jeder andere anormale Sicherheitsbefund, welcher mit der zugrundeliegenden Krankheit zusammenhängt, musste nicht als UE bzw. SUE gemeldet werden, es sei denn, die Prüfer:in bzw. der Prüfer beurteilte ihn als schwerwiegender als für den Zustand der Patientin bzw. des Patienten erwartet.

Die Wiederholung eines anormalen Labortests oder einer anderen Sicherheitsbewertung, bei Fehlen eines der oben genannten Kriterien, stellte kein UE dar. Jedes anormale Testergebnis, das sich als Fehler erwies, musste nicht als UE gemeldet werden.

Abnormale Aspartattransaminase (AST)- und/oder Alanintransaminase (ALT)-Werte, die gleichzeitig oder zusammen mit anormalen Gesamtbilirubin-Erhöhungen auftreten und die bestimmte klinische Kriterien erfüllen, werden bei Fehlen anderer Ursachen für eine Leberschädigung als potenzieller Fall einer arzneimittelinduzierten Leberschädigung angesehen und sind immer als wichtige medizinische Ereignisse zu betrachten.

Geplante und gewählte Hospitalisierungen oder Eingriffe für diagnostische, therapeutische oder chirurgische Zwecke einer bereits bestehenden Erkrankung, die sich im Verlauf der Studie nicht verschlimmert hat, wurden ebenso nicht als UE bzw. SUE betrachtet.

Unerwünschte Ereignisse differenziert nach Schweregrad

UE konnten in die Schweregrade mild, moderat und schwer differenziert werden. Die Schweregrade waren wie folgt definiert:

- Mild: Keine Beeinträchtigung der normalen täglichen Aktivitäten
- Moderat: Beeinträchtigung normaler täglicher Aktivitäten
- Schwer: Unfähigkeit, tägliche Aktivitäten auszuführen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Ein SUE lag vor, wenn ein UE nach Ansicht der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes oder des Sponsors mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:

- Es führte zum Tod
- Es war lebensbedrohlich. Lebensbedrohlich meint, dass ein unmittelbares Todesrisiko für die Patientin bzw. den Patienten besteht. Es handelt sich nicht um ein UE, das, wenn es in einer schwereren Form aufgetreten wäre, zum Tod hätte führen können.
- Es bedingt eine anhaltende oder erhebliche Behinderung/Invalidität oder eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuüben.
- Es führt zu einer kongenitalen Anomalie oder einem Geburtsfehler.
- Es erfordert einen stationären Krankenhausaufenthalt (außer bei geplanten Eingriffen, wie sie in der Studie erlaubt sind) oder es führt zu einer Verlängerung des Krankenhausaufenthalts (außer, wenn die Verlängerung des geplanten Krankenhausaufenthaltes nicht durch ein UE verursacht ist). Krankenhausaufenthalte zur Behandlung/Beobachtung/Untersuchung aufgrund eines UE sind als schwerwiegend einzustufen.
- Es umfasste weitere, über die oben genannten Kriterien hinausgehende, medizinisch bedeutsame Ereignisse, die zwar nicht unmittelbar lebensbedrohlich waren, zum Tod oder zu Krankenhausaufenthalten führten, aber die die Patientin bzw. den Patienten hätten gefährden können oder Eingriffe hätten erforderlich machen können, um die Erfüllung eines der oben genannten Kriterien zu verhindern. Beispiele für solche medizinisch bedeutsamen Ereignisse sind intensive Behandlungen wegen allergischer Bronchospasmen (in der Notaufnahme oder zu Hause), Blutdyskrasien oder Krämpfe, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führen sowie die Entwicklung von Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch.

Therapieabbruch aufgrund von UE

UE, die zum Abbruch der Behandlung mit Isavuconazol führten.

Auswertung und Darstellung der Endpunkte

Aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns erfolgt die Darstellung der Ergebnisse deskriptiv. Es werden keine formalen inferenziellen Analysen durchgeführt.

Analyse binärer Daten

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Gesamtansprechen, klinisches Ansprechen, radiologisches Ansprechen, mykologisches Ansprechen und Auftreten von UE zeigt die tabellarische Ergebnisdarstellung die Anzahl der Studienteilnehmenden (N) sowie die Anzahl der Studienteilnehmenden mit Ereignis (n).

Zusätzlich zum Anteil der Studienteilnehmenden mit Ereignis wird für die Gesamtmortalität das zweiseitige exakte 95 %-KI angegeben. Zur Darstellung der Mortalitätsrate von Tag 1 bis Tag 42 dienen Kaplan-Meier-Kurven. Hierbei wird eine Patientin bzw. ein Patient ohne gemeldeten Tod zu seinem letzten Bewertungstag zensiert.

Die Ergebnisdarstellung der Sicherheitsendpunkte enthält zudem die Information, wie viele Ereignisse in der jeweiligen Sicherheitskategorie (UE, SUE etc.) insgesamt aufgetreten sind, da pro Patient:in mehr als ein Ereignis auftreten kann.

Umgang mit fehlenden Daten

Im Allgemeinen war die Imputation fehlender Daten nicht vorgesehen. Ausnahmen stellten die Daten für Beginn und Ende von UE sowie Begleitmedikationen dar, um diese einer Visite zuzuordnen zu können und um zu bestimmen, ob ein UE unter Behandlung mit Isavuconazol auftrat oder nicht. Die angewendeten Regeln sind den Studienunterlagen zu entnehmen.

Analysepopulationen

Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte erfolgte in der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 gemäß statistischem Analyseplan basierend auf dem FAS- bzw. dem modified FAS (mFAS)-Population. Die FAS-Population umfasst alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Isavuconazol erhalten haben, und stellt die primäre Analysepopulation für die Wirksamkeitsanalysen dar. Die mFAS-Population beinhaltet Studienteilnehmende mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Diagnose einer invasiven Aspergillose zu Studienbeginn oder bis zu 10 Tage nach der ersten Dosis. Die mFAS stellt eine sekundäre Analysepopulation für die Wirksamkeitsanalysen dar.

Die Auswertung der Sicherheitsdaten erfolgte gemäß statistischem Analyseplan auf Basis der Safety Analysis Set (SAF)-Population, die in der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 identisch mit der FAS-Population war. Die SAF umfasst alle Studienteilnehmenden, die in die Studie aufgenommen wurden und mindestens eine Dosis Isavuconazol erhalten haben.

Das ärztliche Personal der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 nahm eine Einstufung der Kinder und Jugendlichen nach Art der Infektion in nachgewiesene oder wahrscheinliche invasive Aspergillose, nachgewiesene oder wahrscheinlich Mukormykose, mögliche IFD sowie andere IFD vor. Diese Einstufung dient der besseren Vergleichbarkeit klinischer Studien in dieser Indikation. Die Einstufung erfolgte auf Grundlage der European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG)-Kriterien 2008 (97), da die aktuell gültigen EORTC/MSG-Kriterien 2019 (75) zu Beginn der Studie noch nicht verfügbar waren.

Auch wenn die Einstufung in nachgewiesen, wahrscheinlich und möglich von Zulassungsbehörden allgemein akzeptiert ist, hat sie nur bedingte Relevanz in der klinischen Praxis (75). Diese Definition wurde für die Verwendung in klinischen Studien entwickelt, nicht für die Entscheidungsfindung am Krankenbett. Es hat sich gezeigt, dass die Anwendung dieser Definitionen für den Klinikalltag von begrenztem Nutzen ist (98, 99). Die Nichterfüllung der Kriterien für eine IFD bedeutet nicht, dass eine solche nicht vorliegt, sondern nur, dass es keine ausreichenden mikrobiologischen Beweise gibt, um die Diagnose zu stützen. Dies ist der ausschlaggebende Grund dafür, diese Definitionen für Entscheidungen im Klinikalltag im Bezug auf diagnostische und therapeutische Entscheidungen nicht zu verwenden (97, 98). Bei Patient:innen, die die Kriterien einer wahrscheinlichen oder nachgewiesenen invasiven Aspergillose nicht erfüllen, sollte die Diagnose einer invasiven Aspergillose bei passenden klinischen und radiologischen Befunden dennoch gestellt und eine antimykotische Therapie unverzüglich eingeleitet werden (99).

Daher erfolgt im vorliegenden Modul 4A neben der Darstellung der Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose ebenso die Darstellung der Patient:innen mit möglicher IFD sowie der Gesamtpopulation. Letztere beinhaltet zusätzlich Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Mukormykose oder mit einer IFD, bei der es sich nachweislich um keine invasive Aspergillose oder Mukormykose handelte.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistischer Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da für die Bewertung der vorliegenden Fragestellung keine Evidenz in Form von RCT identifiziert werden konnte.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

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

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 wurden für den primären Endpunkt Gesamtmortalität folgende Sensitivitätsanalysen vordefiniert:

- Ausschluss von mFAS-Patient:innen, die nicht erlaubte Begleitmedikamente zur Behandlung von IFD einnahmen.
- Anwendung einer Bedingung auf die rohe Erfolgsrate des Gesamtergebnisses der Behandlung, die vom AC an Tag 42 bewertet wird. Patient:innen, die vor oder an Tag 42 sterben, werden als Misserfolg betrachtet, auch wenn das AC sie als erfolgreich einstuft. Die rohe Erfolgsquote des Gesamtergebnisses der Behandlung, die vom AC an Tag 42 bewertet wurde, wird unter Einbeziehung dieser Bedingung zusammengefasst. Für diese Analyse wird ein 95 %-KI unter Verwendung exakter Konfidenzgrenzen berechnet. Diese Sensitivitätsanalyse wird nur durchgeführt, wenn jede bzw. jeder bis Tag 42 verstorbene Patient:in vom AC als Behandlungserfolg gewertet worden ist.

Da keine der Bedingungen (unerlaubte Einnahme von Begleitmedikamenten, vor Tag 42 verstorbener Patient:in mit Behandlungserfolg) eintrat, wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden. Im Rahmen nicht-kontrollierter Studien sind Interaktionstests allerdings nicht möglich. Bei einarmigen Studien kann nicht zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen prognostischen Faktor oder unterschiedliche Basisrisiken differenziert werden. Zudem wären Subgruppenanalysen aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmenden nicht aussagekräftig bzw. nach den vom G-BA definierten Kriterien nicht durchführbar (Abschnitt 4.3.1.3.2).

Da es sich bei der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 um eine einarmige, offene Phase II-Studie handelt und Subgruppenanalysen dementsprechend keine Informationen über eine mögliche Effektmodifikation bieten, werden im vorliegenden Modul 4 keine Subgruppenanalysen dargestellt. Dieses Vorgehen wurde in anderen Nutzenbewertungsverfahren akzeptiert (100-102).

Die in der Studie 9766-CL-0107 durchgeführten Subgruppenanalysen haben einen rein informativen Charakter und sind in Anhang 4-G ersichtlich.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z. B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Es wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.					
RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)					

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

Die Angaben in Tabelle 4-9 entsprechen dem Stand vom 03.07.2024.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Es wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.	
RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

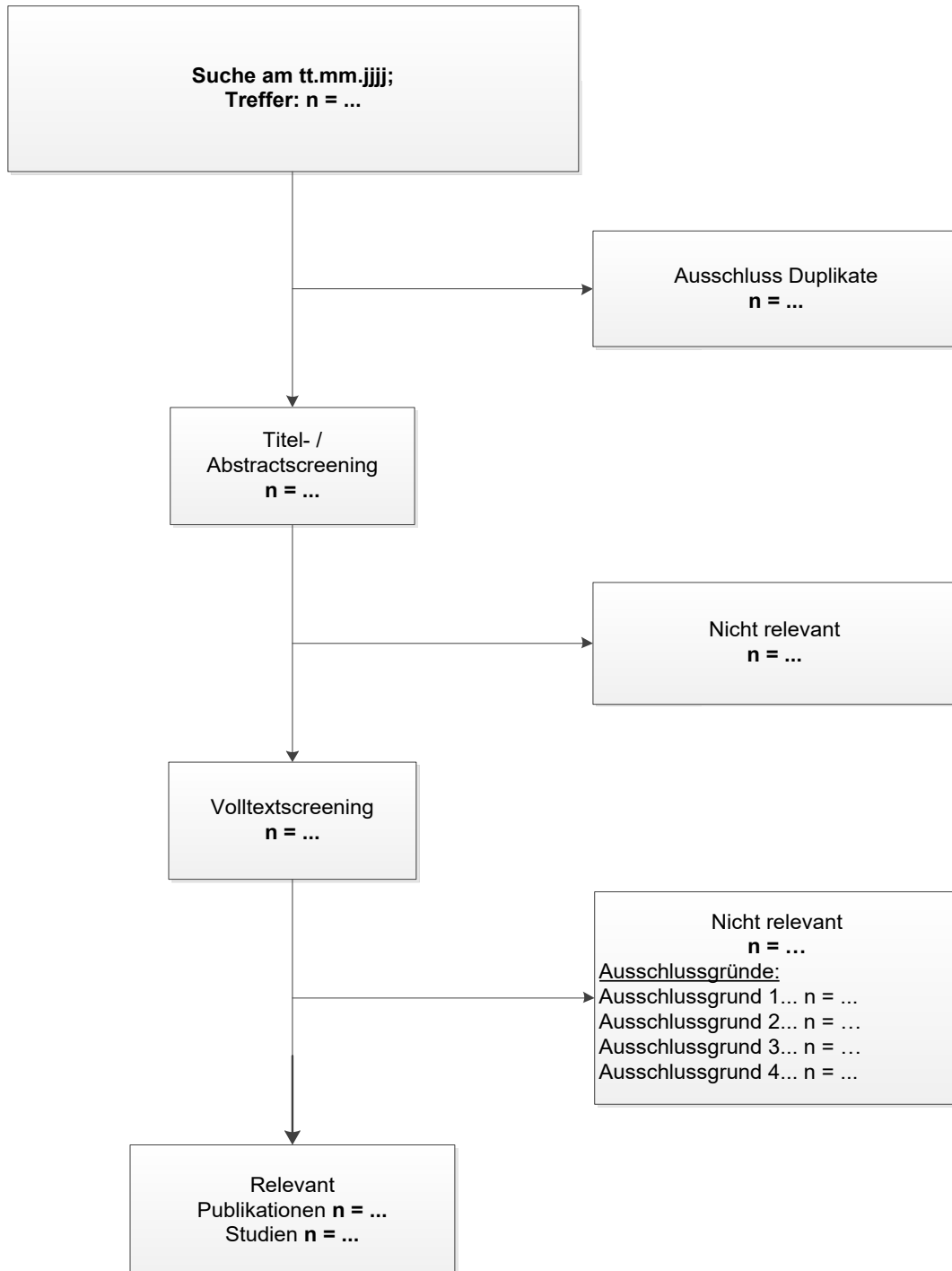


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

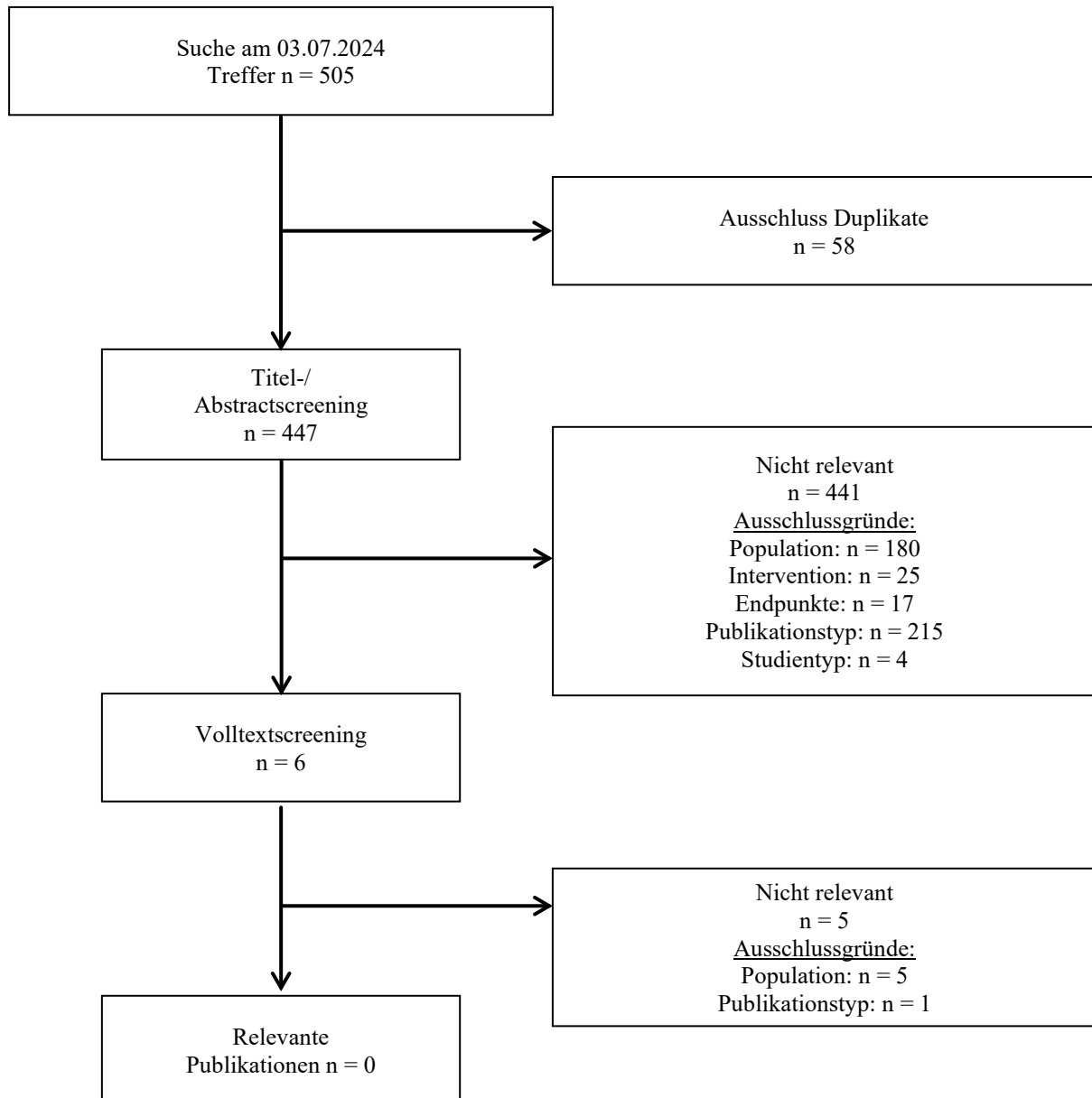


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Wirkstoff Isavuconazol wurde am 03.07.2024, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien befinden sich in Anhang 4-A. Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 447 Treffer wurden anhand Titel/Abstract unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/ Ausschlusskriterien selektiert. Es wurden 6 Publikationen als potenziell relevant identifiziert und nachfolgend im Volltext evaluiert. Von diesen wurden alle in der Volltextansicht für nicht relevant befunden und ausgeschlossen (Anhang 4-C).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Es wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.				
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>EudraCT-Nummer: Identifizierungsnummer des European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials-Registers für klinische Studien, NCT-Nummer: Identifizierungsnummer bei ClinicalTrials.gov, RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)</p>				

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

Die Angaben in Tabelle 4-11 entsprechen dem Stand vom 03.07.2024 bzw. 05.07.2024.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-12: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-12 entsprechen dem Stand vom 05.07.2024.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-13: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Es wurde keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial), z. B.: zum Beispiel</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe

- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z. B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z. B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z. B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z. B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z. B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.4). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-3: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z. B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z. B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z. B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-22: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-23 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-23: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator- b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator- d>
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-25: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-28: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*

- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-30: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-32: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-33: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
9766-CL-0107	ja	nein ^a	abgeschlossen	max. 84 Tage ^b	Isavuconazol (CRESEMBA) ^c
9766-CL-0046	nein	nein ^a	abgeschlossen	max. 28 Tage	Isavuconazol (CRESEMBA) ^d

a: Der Sponsor der Studie war Astellas Pharma Global Development Inc. Die Pfizer Pharma GmbH übernimmt den Vertrieb von CRESEMBA in Deutschland.
b: Die Angaben zur Studiendauer beziehen sich nur auf die Dauer der Behandlung, nicht auf die gesamte Dauer der Studie (Follow-up-Termine erfolgten 30 und 60 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation und konnten somit vor oder nach dem Zeitpunkt Tag 84 liegen).
c: Für die genauen Angaben zu den Dosierungen siehe Tabelle 4-40.
d: Diese Phase-I-Studie untersuchte die Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit von Isavuconazol bei immungeschwächten pädiatrischen Patient:innen mit einem Risiko für invasive Mykosen.
ggf.: gegebenenfalls, GmbH: Gemeinschaft mit beschränkter Haftung

Die Angaben in Tabelle 4-33 entsprechen dem Stand vom 03.07.2024.

Tabelle 4-34: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
9766-CL-0046	Patientenpopulation außerhalb des Anwendungsgebiets ^a

a: Es handelt sich um Patient:innen mit hämatologischer Krebserkrankung ohne Diagnose einer IFD, aber mit einem Risiko für eine IFD (prophylaktisches Setting).
IFD: Invasive Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease)

Die in der Tabelle 4-33 genannte Studie 9766-CL-0107 wurde für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

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

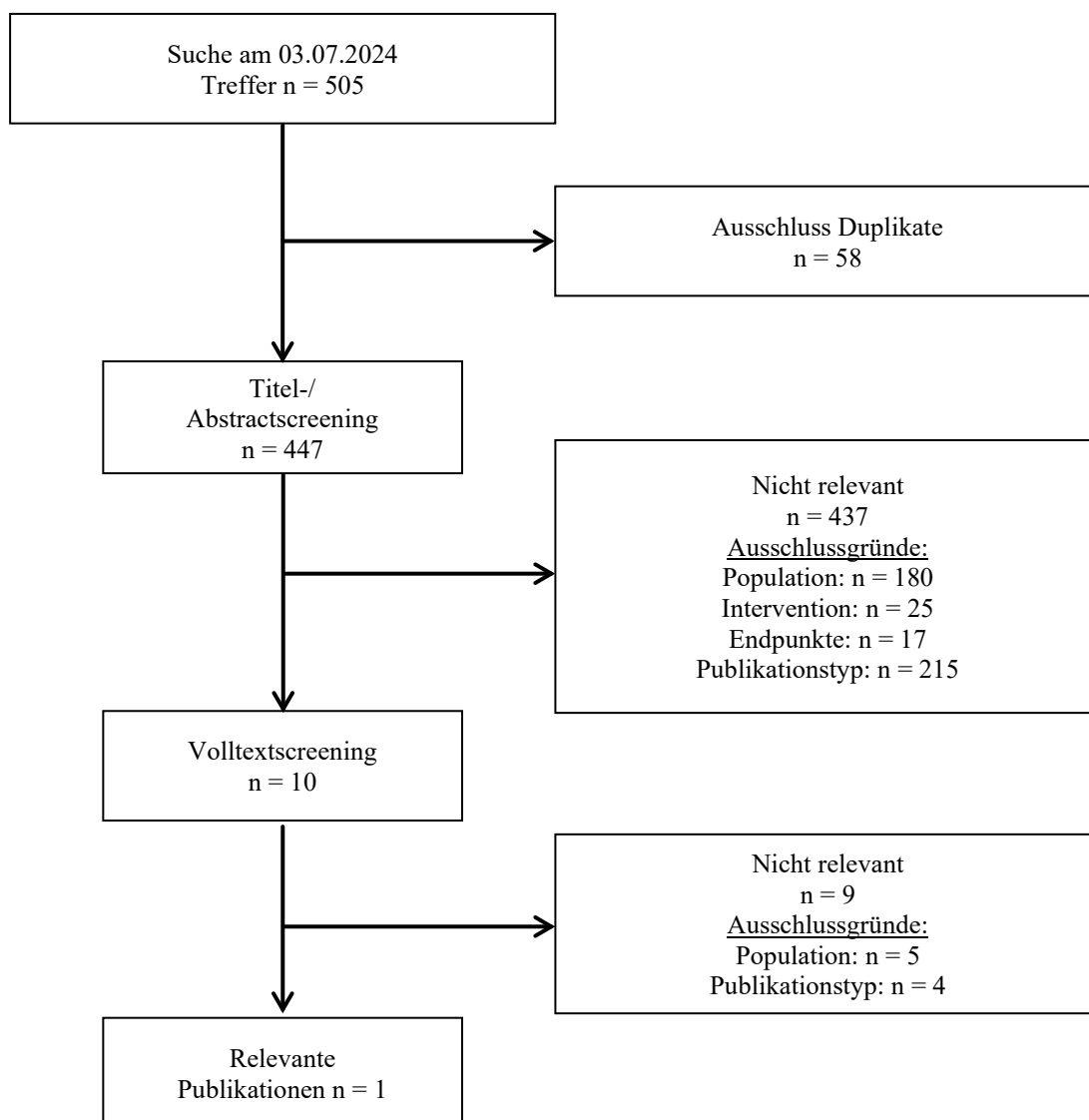


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Wirkstoff Isavuconazol wurde am 03.07.2024, wie in Abschnitt 4.2.3.2 beschrieben, durchgeführt. Die verwendeten Suchstrategien befinden sich in Anhang 4-A. Die nach der Entfernung von Dubletten verbleibenden 447 Treffer wurden anhand Titel/Abstract unter Zuhilfenahme der in Abschnitt 4.2.2 spezifizierten Ein-/ Ausschlusskriterien selektiert. Es wurden 10 Publikationen als potenziell relevant identifiziert und nachfolgend im Volltext evaluiert. Von diesen wurden 9 Publikationen in der Volltextsichtung für nicht relevant befunden und ausgeschlossen (siehe Anhang 4-C). Ein Posterbeitrag zur Studie 9766-CL-0107 wurde als relevante Publikation eingeschlossen (103).

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-33) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-35: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
9766-CL-0107	ClinicalTrials.gov (22) EU-CTR (23) WHO ICTRP (24)	ja	ja	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
EU-CTR: European Union Clinical Trials Register, WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization), ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-35 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-35 entsprechen dem Stand vom 03.07.2024 bzw. 05.07.2024.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-33) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Die Suche nach der Studie 9766-CL-0107 und ihren Studienkürzeln führte zu keinen Ergebnissen.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-36 entsprechen dem Stand vom 05.07.2024.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten

Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-37: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Registereinträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Einarmige Studie						
9766-CL-0107	ja	nein ^e	ja ^e	ja (63)	ja (22-24)	ja (103)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>e: Der Sponsor der Studie war Astellas Pharma Global Development Inc. Die Pfizer Pharma GmbH übernimmt den Vertrieb von CRESEMBA in Deutschland.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss, z. B.: zum Beispiel</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppel-blind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population ^{a,b} <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
9766-CL-0107	Phase II, offen, nicht vergleichend, multizentrisch	Kinder und Jugendliche (1- < 18 Jahre) mit nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher invasiver Pilzinfektion (IFD) gemäß der EORTC/MSG 2008 Kriterien	Isavuconazol (n = 31)	Screening: zwischen Tag -5 und 1 Behandlung: max. 84 Tage (IA) oder max. 180 Tage (IM) bzw. bis EOT Follow-up: 30 und 60 Tage nach EOT	10 Studienzentren in Belgien, Spanien und den USA 8/2019 – 12/2022	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42 <u>Sekundärer Endpunkt:</u> Wirksamkeit: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität bis einschließlich EOT und Tag 84 • Gesamtansprechen^c bis EOT, Tag 42 und Tag 84 Sicherheit: <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Klinische Laboruntersuchungen^d • Vitalzeichen^d • EKG^d
<p>a: Kriterien für die Beurteilung nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher invasiver Pilzinfektion, einschließlich der diagnostischen Tests, Nachweis der Wirtsfaktoren, radiologischen/klinischen Merkmale entsprechen den Kriterien der EORTC/MSG (The European Organisation for Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group) aus 2008 (97).</p> <p>b: Erläuterungen zu den ausgewerteten Studienpopulationen und die Kriterien der Diagnosesicherheit sind in der Tabelle 4-43 und in der Tabelle 4-39 beschrieben.</p> <p>c: Der kombinierte Endpunkt Gesamtansprechen besteht aus den Einzelkomponenten klinisches, mykologisches und radiologisches Ansprechen. Da ausschließlich das klinische und das radiologische Ansprechen als patientenrelevant eingestuft werden, werden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Isavuconazol lediglich diese Einzelkomponenten herangezogen. Um ein umfassendes Bild über den Behandlungserfolg zu erhalten, erfolgt eine supportive Darstellung des Gesamtansprechens sowie des mykologischen Ansprechens.</p> <p>d: Es handelt sich hierbei um nicht-patientenrelevante Endpunkte, diese Ergebnisse werden daher nicht im vorliegenden Modul 4 dargestellt.</p> <p>EKG: Elektrokardiogramm, EORTC/MSG: European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group, EOT: Behandlungsende (End of Treatment), IA: Invasive Aspergillose, IFD: Invasive Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease)</p>						

Tabelle 4-39: Kriterien der Diagnosesicherheit der invasiven Pilzinfektion bei Patient:innen der Studie 9766-CL-0107

Diagnose der invasiven Pilzinfektion^a	Definition
Nachgewiesen^b	Zytopathologische, histopathologische oder Nasspräparat-Untersuchung des Biopsie- oder Punktionsmaterials ODER Nachweis der Erreger-Kultur aus steriler Probe (Transbronchiale, Lungen- oder Hirnbiopsie) ODER Nachweis des Erregers aus der Blutkultur (gilt nicht für immunsupprimierte Patient:innen)
Wahrscheinlich	Vorhandensein von mindestens einem Wirtsfaktor UND mindestens einem klinischen Anzeichen UND mindestens einem mykologischen Kriterium: Wirtsfaktoren: <ul style="list-style-type: none"> • Neutropenie (ANC < 0.5 x 10⁹/L [$< 500/\text{mm}^3$]) für ≥ 10 Tage • durchgeführte allogene Stammzell- oder Knochenmarktransplantation • Behandlung mit Immunsuppressiva in den letzten 90 Tagen (Cyclosporin, Tacrolimus, Monoklonale Antikörper oder Nukleosidanaloga) • Angeborene Immunschwäche Klinische Anzeichen: <ul style="list-style-type: none"> • Erkrankung der unteren Atemwege • Sino-nasale Infektion • Infektion des zentralen Nervensystems Mykologische Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> • Zytologischer, mikroskopischer Nachweis oder Erreger-Kultur einer nichtsterilen Probe • Galactomannannachweis^e im Serum
Möglich^d	Vorhandensein von mindestens einem Wirtsfaktor UND mindestens einem klinischen Anzeichen (siehe oben)
<p>a: Die Kriterien für die Beurteilung der nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher invasiven Pilzinfektion, einschließlich der diagnostischen Tests, Nachweis der Wirtsfaktoren, radiologischen/klinischen Merkmale, beruhen auf den Kriterien der EORTC/MSG aus 2008 (97), da die aktuell gültigen Kriterien der EORTC/MSG aus 2019 (75) zu Beginn der Studie noch nicht verfügbar waren.</p> <p>b: Vorhandensein von Wirtsfaktoren oder klinischen Anzeichen ist bei den Patient:innen, die die genannten Kriterien der nachgewiesenen invasiven Pilzinfektion erfüllen, für die Diagnosestellung nicht erforderlich.</p> <p>c: Nicht Bestandteil der EORTC/MSG aus 2008. Zusätzlich zu den von der EORTC/MSG festgelegten mykologischen Kriterien, und nur für Patient:innen mit einem zugrunde liegenden hämatologischen Malignom oder Empfänger einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation, die auch klinische und radiologische Merkmale aufweisen, die auf eine invasive Pilzinfektion hindeuten, wurde ein Galactomannannachweis im Serum für die Einstufung einer wahrscheinlichen invasiven Pilzinfektion verwendet. Dafür reichten sowohl ein einzelner Wert im Serum bzw. BAL von 1,0 aus oder zwei Serum-Werte von 0,5 aus zwei getrennten Proben.</p> <p>d: Patient:innen mit einer möglichen invasiven Pilzinfektion wurden zwar in die Studie eingeschlossen, es musste jedoch innerhalb von 10 Tagen nach der ersten Gabe der Studienmedikation mit Hilfe diagnostischer Tests eine nachgewiesene oder wahrscheinliche invasive Pilzinfektion bestätigt werden.</p> <p>ANC: Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count), BAL: Bronchoalveoläre Lavage, EORTC/MSG: European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group, L: Liter, mm: Millimeter</p>	

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Isavuconazol ^{a, b}	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
9766-CL-0107 Aufsättigungsdosis (0-48 Stunden der Behandlung)	<u>Infusionslösung</u> 6 Infusionen alle 8 Stunden: $\leq 37 \text{ kg}$: 5,4 mg/kg i. v. $> 37 \text{ kg}$: 200 mg i. v. ODER ^c <u>Hartkapseln^d</u> 6 Verabreichungen alle 8 Stunden: $12-< 18 \text{ kg}$: 2 Hartkapseln à 40 mg (insgesamt 80 mg) $18-< 25 \text{ kg}$: 3 Hartkapseln à 40 mg (insgesamt 120 mg) $25-< 32 \text{ kg}$: 4 Hartkapseln à 40 mg (insgesamt 160 mg) $\geq 32 \text{ kg}$: 5 Hartkapseln à 40 mg (insgesamt 200 mg)	Weitere medikamentöse (z. B. Schmerzmittel) und nicht-medikamentöse Therapien (z. B. Vitamine, Heilkräuter) sind bei entsprechender Indikation und nach Rücksprache mit dem ärztlichen Personal nicht ausgeschlossen, werden aber als Begleitmedikation in der Studie erfasst.
Erhaltungsdosis (ab Tag 3 bis zum EOT, Beginn 12- 24 Stunden nach der letzten Aufsättigungsdosis)	<u>Infusionslösung</u> Infusion einmal täglich: $\leq 37 \text{ kg}$: 5,4 mg/kg i. v. $> 37 \text{ kg}$: 200 mg i. v. ODER ^c <u>Hartkapseln^d</u> Verabreichung einmal täglich: $12-< 18 \text{ kg}$: 2 Hartkapseln à 40 mg (insgesamt 80 mg) $18-< 25 \text{ kg}$: 3 Hartkapseln à 40 mg (insgesamt 120 mg) $25-< 32 \text{ kg}$: 4 Hartkapseln à 40 mg (insgesamt 160 mg) $\geq 32 \text{ kg}$: 5 Hartkapseln à 40 mg (insgesamt 200 mg)	

a: Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde die in der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 verwendete Dosierung von Isavuconazol für die Fachinformationen geringfügig angepasst:
 - Mindestgewicht für Hartkapsel-Einnahme (Studie 9766-CL-0107 vs. Fachinformation: 12 kg vs. 16 kg)
 - Gewicht zur Dosis-Diskriminierung bei i. v.-Gabe (Studie 9766-CL-0107 vs. Fachinformation: $\leq 37 \text{ kg} / > 37 \text{ kg}$ vs. $< 37 \text{ kg} / \geq 37 \text{ kg}$)
 - Alter bei i. v.-Gabe (Studie 9766-CL-0107 vs. Fachinformation: 1-< 18-Jahre vs. 3-< 18 Jahre)
 - Für Kinder im Alter von 1-< 3 Jahren wurde die i. v.-Dosierung aufgrund pharmakokinetischer Eigenschaften auf 8,1 mg/kg erhöht. Der Anteil der 1-< 3-Jährigen betrug in der Studie 9766-CL-0107 13 % (4/31).
 b: Die abweichenden Cut-off-Werte von 32 kg und 37 kg für die orale bzw. intravenöse Darreichung sind durch die Bioverfügbarkeit der unterschiedlichen Darreichungsformen bedingt.
 c: Wenn klinisch indiziert, ist ein Wechsel zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform ohne Dosisanpassung für Patient:innen zwischen 6-< 18 Jahren und $\geq 12 \text{ kg}$ jederzeit möglich.

d: Für pädiatrische Patient:innen ab 6-< 18 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 12 kg stehen auch Hartkapseln mit 40 mg Isavuconazol zur Verfügung. Die tägliche Dosis hängt vom Körpergewicht ab.
i. v.: intravenös, kg: Kilogramm, mg: Milligramm

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 9766-CL-0107	Isavuconazol N = 31				
	IFD-Kategorie				Gesamt (N = 31) ^c
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12) ^a	IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1) ^a	IFD möglich (N = 16)	IFD andere ^b (N = 2)	
Demographische Patientencharakteristika					
Alter (Jahre)					
MW (SD)	9,8 (5,2)	14,0 (- ^d)	9,2 (5,3)	12,0 (1,4)	9,7 (5,0)
Median (Min-Max)	10,0 (1-16)	14,0 (14-14)	9,0 (1-17)	12,0 (11-13)	10,0 (1-17)
Alterskategorien, n (%)					
1-< 12 Jahre	7 (58,3)	0	11 (68,8)	1 (50,0)	19 (61,3)
12-< 18 Jahre	5 (41,7)	1 (100)	5 (31,3)	1 (50,0)	12 (38,7)
Geschlecht, n (%)					
Weiblich	10 (83,3)	0	13 (81,3)	2 (100)	25 (80,6)
Männlich	2 (16,7)	1 (100)	3 (18,8)	0	6 (19,4)
Ethnie, n (%)					
Hispanisch oder Latino	3 (25,0)	1 (100)	4 (25,0)	2 (100)	10 (32,3)
Nicht-hispanisch oder Nicht-Latino	7 (58,3)	0	12 (75,0)	0	19 (61,3)
Keine Angabe	2	0	0	0	2
Abstammung, n (%)					
Kaukasisch	4 (33,3)	1 (100)	13 (81,3)	1 (50,0)	19 (61,3)
Schwarz oder afroamerikanisch	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Asiatisch	4 (33,3)	0	1 (6,3)	0	5 (16,1)
Andere ^e	2 (16,7)	0	1 (6,3)	1 (50,0)	4 (12,9)
Keine Angabe	2	0	0	0	2

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

Studie 9766-CL-0107	Isavuconazol N = 31				
	IFD-Kategorie				Gesamt (N = 31) ^c
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12) ^a	IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1) ^a	IFD möglich (N = 16)	IFD andere ^b (N = 2)	
Körpergröße (cm)					
MW (SD)	133,11 (29,45)	- ^f	131,51 (32,095)	147,90 (5,80)	133,30 (29,56)
Median (Min-Max)	138,50 (80,5-172,0)	- ^f	132,00 (72,5-177,5)	147,90 (143,8-152,0)	138,00 (72,5-177,5)
Körpergewicht (kg)					
MW (SD)	37,01 (21,77)	50,5 (- ^d)	37,81 (19,21)	35,05 (8,84)	37,73 (19,16)
Median (Min-Max)	30,60 (9,6-84,3)	50,50 (50,5-50,5)	44,45 (9,0-74,0)	35,05 (28,8-41,3)	42,60 (9,0-84,3)
BMI (kg/m²)					
MW (SD)	18,98 (4,42)	- ^d	19,76 (4,44)	15,90 (2,79)	19,17 (4,33)
Median (Min-Max)	17,77 (14,0-28,5)	- ^d	18,82 (13,5-28,2)	15,90 (13,9-17,9)	17,84 (13,5-28,5)
Krankheitsspezifische Patientencharakteristika					
Grunderkrankung, n (%)					
Maligne Erkrankung	6 (50,0)	1 (100,0)	11 (68,8)	1 (50,0)	19 (61,3)
ALL	3 (25,0)	1 (100,0)	5 (31,3)	0 (0,0)	9 (29,0)
(Rezidivierende) AML	1 (8,3)	0 (0,0)	3 (18,8)	1 (50,0)	5 (16,1)
B-Lymphoblasten- Lymphom	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,2)
In AML transformiertes MDS	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (3,2)
Non-Hodgkin Lymphom	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	2 (6,5)
Anderer solider Tumor	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,2)
Nicht-maligne Erkrankung	6 (50,0)	0 (0,0)	5 (31,3)	1 (50,0)	12 (38,7)
Immundefekt	2 (16,7)	0 (0,0)	1 (6,3)	1 (50,0)	4 (12,9)
Andere	4 (33,3)	0 (0,0)	4 (25,0)	0 (0,0)	8 (25,8)

Studie 9766-CL-0107	Isavuconazol N = 31				
	IFD-Kategorie				Gesamt (N = 31) ^c
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12) ^a	IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1) ^a	IFD möglich (N = 16)	IFD andere ^b (N = 2)	
Risikofaktoren^g, n (%)					
Wirtsmerkmale					
Kürzlich behobene oder anhaltende Neutropenie	8 (66,7)	1 (100,0)	10 (62,5)	1 (50,0)	20 (64,5)
Erhalt einer allogenen hämato- poetischen SZT	1 (8,3)	1 (100,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	3 (9,7)
Längere Einnahme von Kortiko- steroiden	7 (58,3)	0 (0,0)	2 (12,5)	1 (50,0)	10 (32,3)
Behandlung mit anderen anerkannten Tzell- Immunsuppressiva	8 (66,7)	1 (100,0)	5 (31,3)	0 (0,0)	14 (45,2)
Vererbte schwere Immunschwäche	1 (8,3)	0 (0,0)	3 (18,8)	0 (0,0)	4 (12,9)
Keine	2 (16,7)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	3 (9,7)
Klinische Merkmale					
Gut abgegrenzte/r Knoten mit oder ohne Halozeichen	8 (66,7)	0 (0,0)	8 (50,0)	2 (100,0)	18 (58,1)
Keilförmiges Infiltrat	3 (25,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (9,7)
Luftsichelzeichen	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	2 (6,5)
Hohlraum	0 (0,0)	1 (100,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	3 (9,7)
Tracheobronchiales Geschwür, Knötchen, Pseudomembran, Plaques oder Echar bei bronchoskopischer Untersuchung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
ZNS-Infektion - Fokale Läsionen in der Bildgebung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Studie 9766-CL-0107	Isavuconazol N = 31				
	IFD-Kategorie				Gesamt (N = 31) ^c
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12) ^a	IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1) ^a	IFD möglich (N = 16)	IFD andere ^b (N = 2)	
ZNS-Infektion - Meningeale Anreicherung auf MRT oder CT	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
CT- oder MRT- Aufnahme mit Sinusitis + akutem lokalem Schmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
CT- oder MRT- Aufnahme mit Sinusitis + Nasen- geschwür oder schwarzem Schorf	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
CT- oder MRT- Aufnahme mit Sinusitis + eine Ausbreitung von den knöchernen Barrieren der Nasennebenhöhlen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Keine	2 (16,7)	0 (0,0)	4 (25,0)	0 (0,0)	6 (19,4)
Mykologische Kriterien					
Kein mykologischer Nachweis vorhanden	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (87,5)	2 (100,0)	16 (51,6)
Kein mykologischer Nachweis vorhanden aufgrund problematischem Infektionsort oder klinischer Bedingungen, die eine erfolgreiche Probennahme verhindern	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (3,2)
Sputum, BAL, Bronchialbürste oder Sinus-Aspirat- Proben	5 (41,7)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (19,4)

Studie 9766-CL-0107	Isavuconazol N = 31				
	IFD-Kategorie				Gesamt (N = 31) ^c
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12) ^a	IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1) ^a	IFD möglich (N = 16)	IFD andere ^b (N = 2)	
Serum (ein einzelner Wert von $\geq 1,0$ oder zwei Werte von $\geq 0,5$ von zwei separaten Proben)	2 (16,7)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	3 (9,7)
BAL GM (ein einziger Wert von $\geq 1,0$)	6 (50,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (19,4)

a: Patient:innen mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Pilzinfektion bilden das mFAS.
b: Die Prüffärstin bzw. der Prüffarzt haben bestätigt, dass es sich nicht um IA- oder IM-Infektionen handelt.
c: Die 31 in die Studie eingeschlossenen Patient:innen bilden die FAS- bzw. die SAF-Population.
d: Nicht berechenbar.
e: Die Kategorie „andere“ beinhaltet „unbekannt“, „nicht spezifiziert“, „kaukasisch/asiatisch“ und „hispanisch und/oder Latino“.
f: Nicht berichtet.
g: Einschätzung gemäß Prüffärzt:in

ALL: Akute Lymphatische Leukämie, AML: Akute Myeloische Leukämie, BAL: Bronchoalveoläre Lavage, CT: Computertomographie, GM: Galactomannan, IA: invasive Aspergillose; IFD: Invasive Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease), IM: invasive Mukormykose; Max: Maximum, Min: Minimum, MDS: Myelodysplastisches Syndrom, mFAS: Modified Full Analysis Set, MRT: Magnetresonanztomographie, MW: Mittelwert, N: Anzahl der Studienteilnehmenden, n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit Ereignis, SD: Standardabweichung, SZT: Stammzelltransplantation, ZNS: Zentrales Nervensystem

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Die Recherchen in Literaturdatenbanken, Studienregistern sowie auf anderen Internetseiten (G-BA, EMA, AMice) identifizierten alleinig die offene, einarmige Studie 9766-CL-0107, welche die in Abschnitt 4.2.2 definierten Einschlusskriterien für „weitere Untersuchungen“ erfüllt.

Studiendesign

Bei der Studie 9766-CL-0107 handelt es sich um eine Studie der Phase II, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen (1-< 18 Jahre) mit invasiven Aspergillose- und Mukormykose-Infektionen untersucht. Die Studienteilnehmenden mussten eine nachgewiesene, wahrscheinliche oder mögliche invasive Pilzinfektion gemäß den EORTC/MSG 2008 Kriterien aufweisen (97). Patient:innen mit einer möglichen IFD waren zur Teilnahme berechtigt. Diagnostische Tests zur Bestätigung der IFD als „wahrscheinlich“ oder „nachgewiesen“ mussten jedoch innerhalb von 10 Tagen nach der 1. Dosis von Isavuconazol abgeschlossen sein.

In den ersten 48 Stunden der Behandlung wurde die Aufsättigungsdosis von Isavuconazol 6 Mal verabreicht, danach erfolgte ab dem 3. Behandlungstag die Erhaltungsdosis einmal täglich. Die Dosis konnte als intravenöse Gabe oder bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 12 kg auch als Hartkapsel verabreicht werden. Ein Wechsel zwischen den beiden Darreichungsformen war ohne Dosisanpassung jederzeit möglich, wenn dies klinisch indiziert war. Eine genaue Beschreibung der Dosierung ist Tabelle 4-40 zu entnehmen. Die pädiatrischen Patient:innen wurden so lange behandelt, bis die Prüfmutter bzw. der Prüfarzt die Infektion als geheilt beurteilt hat oder die maximale Therapiedauer von 84 Tagen bei invasiver Aspergillose bzw. 180 Tagen bei Mukormykose erreicht wurde. Die tatsächliche Behandlungsdauer innerhalb der Studie ist in Tabelle 4-42 dargestellt.

Tabelle 4-42: Behandlungsdauer – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 9766-CL-0107	Isavuconazol N = 31				
	IFD-Kategorie				Gesamt (N = 31)
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12) ^a	IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1) ^a	IFD möglich (N = 16)	IFD andere ^b (N = 2)	
Behandlungsdauer (in Tagen)					
MW (SD)	51,0 (35,2)	15,0 (- ^c)	71,9 (51,6)	5,5 (0,7)	57,7 (46,4)
Median (Min-Max)	49,5 (2-99)	15,0 (15-15)	69,0 (6-181)	5,5 (5-6)	55,0 (2-181)
a: Patient:innen des mFAS b: Die Prüfer:in bzw. der Prüfer hat bestätigt, dass es sich nicht um IA- oder IM-Infektionen handelt. c: nicht berechenbar IA: invasive Aspergillose, IFD: Invasive Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease), IM: invasive Mukormykose, Max: Maximum, mFAS: Modified Full Analysis Set, Min: Minimum, MW: Mittelwert, N: Anzahl der Studienteilnehmenden, n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit Ereignis, SD: Standardabweichung					

Als primärer Endpunkt der Studie war gemäß Studienprotokoll (Version 4.0 vom 5. September 2019) die Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42 definiert (61).

Als zentraler sekundärer Wirksamkeitsendpunkt wurde in der vorliegenden Studie die Gesamtmortalität bis einschließlich EOT und Tag 84 erhoben. Das „Gesamtansprechen am EOT, Tag 42 und Tag 84“ wurde als weiterer sekundärer Wirksamkeitsendpunkt erhoben. Bei diesem Endpunkt handelte es sich um einen kombinierten binären Endpunkt, bestehend aus den drei Einzelkomponenten klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen. Während die Einzelkomponenten sowohl von der Prüfer:in bzw. vom Prüfer als auch vom AC bewertet wurden, erfolgte die Bewertung des übergeordneten kombinierten Endpunktes Gesamtansprechen nur durch das AC. Das Gesamtansprechen galt als erreicht, wenn jede Einzelkomponente als erreicht gewertet wurde. Da nur das klinische und das radiologische Ansprechen als patientenrelevant eingestuft werden (siehe Abschnitt 4.2.5.2), werden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Isavuconazol lediglich diese Einzelkomponenten herangezogen. Um ein umfassendes Bild über den Behandlungserfolg zu erhalten, erfolgt eine supportive Darstellung des Gesamtansprechens sowie des mykologischen Ansprechens.

Für die Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte, d. h. aller Endpunkte, die der Kategorie Mortalität oder Morbidität zugeordnet sind, wird die FAS-Population herangezogen. Die FAS-Population der Studie 9766-CL-0107 schließt alle randomisierten Patient:innen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, ein. Die FAS-Population umfasst nicht nur pädiatrische Patient:innen mit einer nachgewiesenen oder wahrscheinlichen invasiven Aspergillose oder Mukormykose, sondern auch jene mit einer möglichen Diagnose. Somit

spiegelt die FAS-Population den medizinischen Behandlungsalltag wider, da auch dort regelmäßig eine unverzügliche Therapieeinleitung ohne konkreten Erregernachweis für Patient:innen mit invasiven Pilzinfektionen erforderlich ist. Demzufolge weist die FAS-Analyse der Studie 9766-CL-0107 eine hohe externe Validität auf.

Zusätzlich wurde im Studienbericht die mFAS-Population ausgewertet, die sich aus den Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose oder Mukormykose zusammensetzt. Da die Diagnosesicherheit aus therapeutischer Sicht nicht ausschlaggebend ist und eine Therapie bereits bei Verdacht auf eine invasive Pilzinfektion unverzüglich einzuleiten ist, spielt die Kategorisierung in nachgewiesen, wahrscheinlich und möglich nur eine untergeordnete Rolle im Klinikalltag. Sie dient stattdessen der besseren Vergleichbarkeit klinischer Studien. Aus diesem Grund wird auf die Darstellung der mFAS-Population im Dossier verzichtet.

Für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte wurde die SAF-Population herangezogen. Die Definition der analysierten Populationen ist der Tabelle 4-43 zu entnehmen.

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 16.02.2023.

Tabelle 4-43: Definition der Studienpopulationen der Studie 9766-CL-0107

Studie	Bezeichnung der Population im Studienbericht	Definition im Studienbericht ^a
9766-CL-0107	FAS (Full Analysis Set; n = 31)	Das FAS besteht aus allen Patient:innen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben, und stellt das primäre Analyseset für die Wirksamkeitsanalysen dar.
	mFAS^b (modifiziertes Full Analysis Set, n = 13)	Das mFAS besteht aus der Untergruppe der FAS-Patient:innen, die zu Studienbeginn oder bis zu 10 Tage nach der ersten Dosis eine wahrscheinliche oder nachgewiesene IA- oder IM-Diagnose aufwiesen. Patient:innen mit einer möglichen Diagnose einer IA oder IM wurden nicht in diese Untergruppe aufgenommen. Die mFAS ist ein Sekundäranalyseset für die Wirksamkeitsanalysen.
	SAF (Safety Analysis Set, n = 31)	Das SAF umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben. In dieser Studie entspricht das SAF dem FAS. Für die statistische Zusammenfassung der Sicherheitsdaten wird das SAF verwendet.
<p>a: Die ausführliche Beschreibung der Diagnosekriterien befindet sich in Tabelle 4-39. b: Da auch mögliche IFD im Klinikalltag eine Rolle spielen, wurde die mFAS-Population im vorliegenden Modul 4 nicht berücksichtigt. FAS: Full Analysis Set, IA: invasive Aspergillose, IM: invasive Mukormykose, mFAS: Modified Full Analysis Set, n: Anzahl der Studienteilnehmenden im Analyseset, SAF: Safety Analyses Set</p>		

Patientencharakteristika

In der FAS-Population waren 31 Patient:innen eingeschlossen (Tabelle 4-41). Das mediane Alter der Patient:innen betrug 10,0 Jahre (Min-Max: 1 bis 16 Jahre). Der Anteil der Patient:innen mit einer malignen Erkrankung zu Studieneinschluss lag bei 61,3 %. Unter den

38,7 % Patient:innen mit einer nicht-malignen Erkrankung wiesen 12,9 % der Patient:innen einen Immundefekt auf. Mit 80,6 % vs. 19,4 % überwog der Anteil weiblicher Patientinnen. Die in die Studie eingeschlossenen Patient:innen wiesen alle Vorerkrankungen und Begleitumständen auf. In der Gesamtpopulation fielen diese am häufigsten in die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (90,3 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (87,1 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (83,9 %), Infektionskrankheiten (83,9 %) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (80,6 %). Weitere Vorerkrankungen und Begleitumstände sind im Anhang 4-G aufgeführt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

An der Studie nahmen insgesamt 30 Studienzentren in Belgien, Spanien, dem Vereinigten Königreich, Deutschland und den USA teil. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung konnten lediglich 10 Zentren in Europa (Belgien, Spanien) und in Nordamerika (USA) Patient:innen für die Studie rekrutieren. Von den insgesamt 31 behandelten Patient:innen waren 19 Patient:innen (61,3 %) kaukasischer Herkunft. Somit lassen sich die Ergebnisse grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

Tabelle 4-44: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
9766-CL-0107	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	ja	ja	- ^b
a: Nicht kontrollierte einarmige Studie b: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie 9766-CL-0107 um eine einarmige Studie handelt, wird entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene vorgenommen.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Gesamtmortalität	Gesamtansprechen ^a	Sicherheit
9766-CL-0107	ja	nein	ja
<p>a: Der kombinierte Endpunkt Gesamtansprechen besteht aus den Einzelkomponenten klinisches, mykologisches und radiologisches Ansprechen. Da ausschließlich das klinische und das radiologische Ansprechen als patientenrelevant eingestuft werden, werden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Isavuconazol lediglich diese Einzelkomponenten herangezogen. Um ein umfassendes Bild über den Behandlungserfolg zu erhalten, erfolgt eine supportive Darstellung des Gesamtansprechens sowie des mykologischen Ansprechens.</p>			

4.3.2.3.1 Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-46: Operationalisierung von Gesamtmortalität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
9766-CL-0107	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>In der Studie 9766-CL-0107 sind Todesfälle jeglicher Ursache bis Tag 42 als primärer Wirksamkeitsendpunkt definiert. Die Erhebung von Todesfällen jeglicher Ursache bis Tag 84 und bis EOT (bis max. Tag 84) stellen die sekundären Wirksamkeitsendpunkte der Studie dar. Daten zur Gesamtmortalität bis EOT, Tag 42 und bis Tag 84 werden berechnet, indem die Anzahl der Todesfälle jeglicher Ursache zum jeweiligen Zeitpunkt durch die Anzahl der FAS-Patient:innen dividiert wird und ein 2-seitiges exaktes 95 %-KI kalkuliert wird. Jeder Tod, der nach der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum EOT bzw. Tag 42 bzw. Tag 84 eintrat, wird berücksichtigt, wobei jede Patientin bzw. jeder Patient entweder als tot oder lebendig eingestuft wird. Patient:innen, die am oder vor EOT bzw. Tag 42 bzw. Tag 84 gestorben oder aus der Studie ausgeschieden sind, werden als Todesfälle gewertet.</p> <p>Die Mortalitätsrate im zeitlichen Verlauf wird nach der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Aus dieser resultiert die Darstellung einer Überlebenszeitkurve von Tag 1 bis EOT bzw. Tag 42 bzw. Tag 84. Eine Patientin bzw. ein Patient ohne gemeldeten Tod wird zu seinem letzten Bewertungstag zensiert.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Eine Patientin bzw. ein Patient ohne gemeldeten Tod wird zu seinem letzten Bewertungstag zensiert.</p> <p><i>Analysepopulation</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt in der FAS-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i></p> <p>Die Ergebnisse werden deskriptiv dargestellt.</p> <p><i>Datenschnitt</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 16.02.2023.</p> <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <p>Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 wurden für den primären Endpunkt Gesamtmortalität folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausschluss von mFAS-Patient:innen, die nicht erlaubte Begleitmedikamente zur Behandlung von IFD einnahmen. • Anwendung einer Bedingung auf die rohe Erfolgsrate des Gesamtergebnisses der Behandlung, die vom AC an Tag 42 bewertet wird. Patient:innen, die vor oder an Tag 42 sterben, werden als Misserfolg betrachtet, auch wenn AC sie als erfolgreich einstuft. Die rohe Erfolgsquote des Gesamtergebnisses der Behandlung, die vom AC an Tag 42 bewertet wurde, wird unter Einbeziehung dieser Bedingung zusammengefasst. Für diese Analyse wird ein 95%-KI unter Verwendung exakter Konfidenzgrenzen berechnet. Diese Sensitivitätsanalyse wird nur durchgeführt, wenn jede bzw. jeder bis Tag 42 verstorbene Patient:in vom AC als Behandlungserfolg gewertet worden ist.

Studie	Operationalisierung
	Da keine der Bedingungen (unerlaubte Einnahme von Begleitmedikamenten, vor Tag 42 verstorbene Patient:in mit Behandlungserfolg) eintrat, wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.
AC: Unabhängiges Review-Komitee (Adjudication Committee), EOT: Behandlungsende (End of Treatment), FAS: Full Analysis Set, IFD: Invasive Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease), KI: Konfidenzintervall, max.: maximal, mFAS: Modified Full Analysis Set	

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

Tabelle 4-47: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtmortalität in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
9766-CL-0107	.. ^a	Nein	Ja	Ja	Ja	.. ^a
a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. ITT: Intention to Treat						

Da es sich bei der Studie 9766-CL-0107 um eine einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Gesamtmortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS-Population

Studie 9766-CL-0107	IFD-Kategorie				Gesamt ^b (N = 31)
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)	IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)	IFD möglich (N = 16)	IFD andere ^a (N = 2)	
Mortalität [n (%); 95 %-KI]					
EOT	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tag 42	1 (8,3) (0,21; 38,48)	0 (0,00; 97,50)	1 (6,3) (0,16; 30,23)	0 (0,00; 84,19)	2 (6,5) (0,79; 21,42)
Tag 84	2 (16,7) (2,09; 48,41)	0 (0,00; 97,50)	1 (6,3) (0,16; 30,23)	0 (0,00; 84,19)	3 (9,7) (2,04; 25,75)
Datenschnitt: 16.02.2023					
a: Von der Prüferärztin bzw. vom Prüferarzt bestätigt, dass es sich nicht um IA- oder IM-Infektionen handelt.					
b: Die 31 in die Studie eingeschlossenen Patient:innen bilden die FAS- bzw. die SAF-Population.					
EOT: Behandlungsende (End of Treatment), FAS: Full Analysis Set, IA: invasive Aspergillose, IFD: Invasive Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease), IM: invasive Mukormykose, KI: Konfidenzintervall, max.: maximal, mFAS: Modified Full Analysis Set, N: Anzahl der Studienteilnehmenden, n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit Ereignis					

Niemand unter den Kindern und Jugendlichen starb unter Behandlung mit Isavuconazol, weshalb keine Todesfälle zum EOT zu verzeichnen waren. Die Todesfälle ereigneten sich in der Follow-up-Phase bei Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener invasiver Aspergillose bzw. einer möglichen IFD. Todesursachen waren Herzkreislauf Kollaps, septischer Schock und in einem Fall Progression der IFD. Kein Todesfall stand in Zusammenhang mit der Studienmedikation und ein:e Patient:in mit nachgewiesener Aspergillose verstarb aufgrund einer Progression der IFD. Eine Patient:in verstarb an einem Herzkreislauf-Kollaps infolge der Grunderkrankung „atypisches Typ-2-Griscelli-Syndrom“ und ein:e weitere Patient:in mit AML sowie bestehender Escherichia coli-Sepsis, septischem Schock und Multi-Organ-Versagen verstarb an den Folgen eines septischen Schocks.

Die Gesamtmortalität bis Tag 42 bildete in der Studie 9766-CL-0107 den primären Wirksamkeitsendpunkt. Bis Tag 42 starben 2 von insgesamt 31 Patient:innen (6,5 %) in der Gesamtpopulation. Darunter befanden sich jeweils 1 Patient:in mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose und 1 Patient:in mit möglicher IFD.

Die Gesamtmortalität bis Tag 84 und die Gesamtmortalität bis EOT stellten sekundäre Wirksamkeitsendpunkte in der Studie 9766-CL-0107 dar. Bis Tag 84 starb 1 weitere:r Patient:in mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose, sodass zu Tag 84 insgesamt 3 Patient:innen (9,7 %) in der Gesamtpopulation verstarben.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für Tag 42 bzw. Tag 84 sind in Abbildung 4-5 bzw. Abbildung 4-6 dargestellt. Da sich bis EOT keine Todesfälle ereigneten liegt keine Kaplan-Meier-Kurve für diesen Zeitpunkt vor.

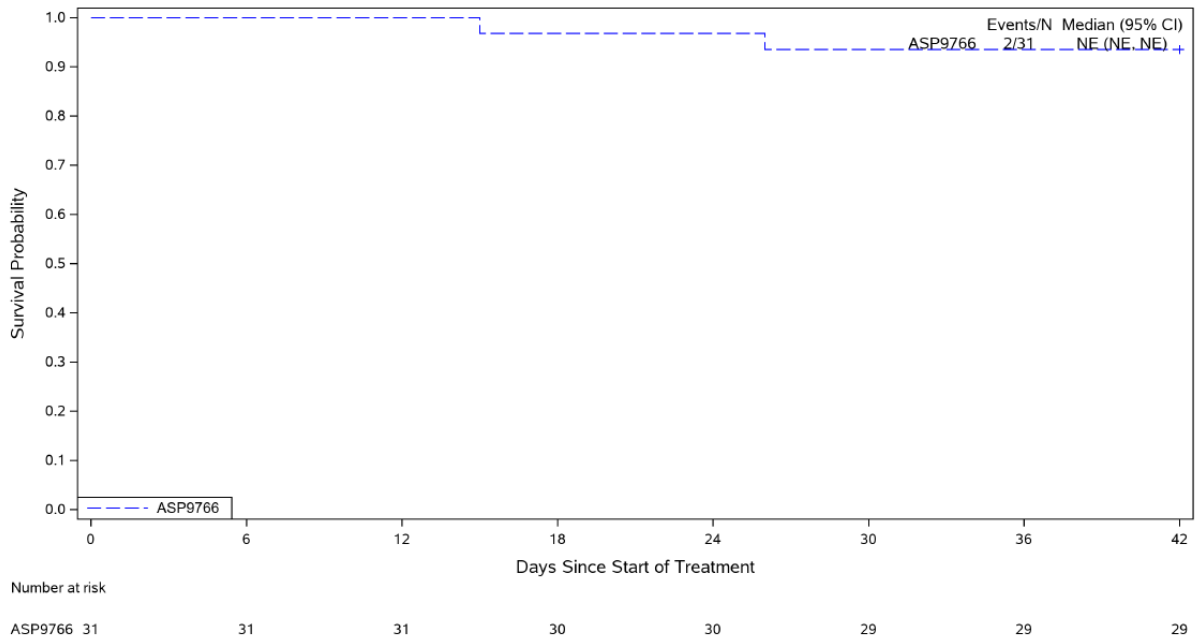


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben zu Tag 42 – FAS-Population

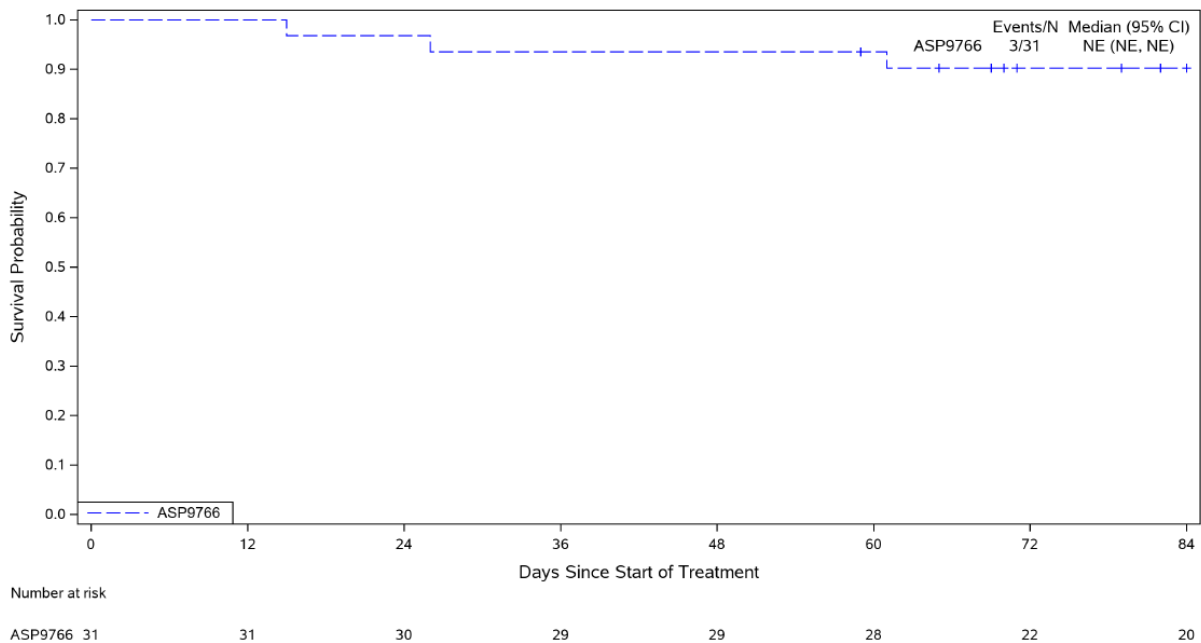


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben zu Tag 84 – FAS-Population

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Gesamtansprechen – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Gesamtansprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
9766-CL-0107	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Das klinische, radiologische und mykologische Ansprechen sowie das Gesamtansprechen, bestehend aus diesen 3 Einzelkomponenten, wurden über den gesamten Behandlungszeitraum, einschließlich der Visiten 14, 28 und 56 erhoben, und für die Zeitpunkte EOT, Tag 42 und Tag 84 ausgewertet.</p> <p>Ein erfolgreiches klinisches Ansprechen war definiert als das Verschwinden aller infektionsbedingten Anzeichen und Symptome oder das Abklingen infektionsbedingter klinischer Symptome oder körperlicher Befunde. Darunter fielen Symptome wie Fieber, Dyspnoe, Bluthusten, produktiver und nicht produktiver Husten, Nasenausfluss, Pleuraschmerz, Pleurareiben oder erythematöse Papeln oder Knötchen.</p> <p>Ein Erfolg im mykologischen Ansprechen war eine (anzunehmende) Beseitigung des Erregers. Ein erfolgreiches radiologisches Ansprechen ließ sich in eine Verbesserung um $\geq 90\%$, um $\geq 50-90\%$ oder um $\geq 25-50\%$ (lediglich für Tag 42) im Vergleich zum Screening kategorisieren.</p> <p>Das Gesamtansprechen wurde als erfolgreich bewertet, wenn alle 3 Einzelkomponenten als erfolgreich eingestuft worden sind. Sofern eine der Einzelkomponenten nicht ausgewertet wurde, wurde das Gesamtansprechen als „nicht auswertbar“ eingestuft.</p> <p>Die 3 Einzelkomponenten klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen wurden sowohl von der Prüferärztin bzw. vom Prüferarzt als auch von einem unabhängigen Review-Komitee (AC) beurteilt. Die Mitglieder des AC waren weder Beschäftigte des Studiensponsors noch anderweitig Mitglieder des Daten- und Sicherheitsüberwachungsausschusses (DSMB). Für den Großteil der Patient:innen nahm das AC keine Bewertung des klinischen Ansprechens vor, da die Mitglieder keinen Kontakt zu den Kindern und Jugendlichen hatten, um die Verbesserung der klinischen Symptome unabhängig bewerten zu können.</p> <p>Die Beurteilung des Gesamtansprechens erfolgte ausschließlich durch das AC. Das AC bewertete das Gesamtansprechen bis EOT, Tag 42 und Tag 84 auf Grundlage der im eCRF für jeden Teilnehmer gemeldeten Daten. Das AC oder die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt lieferte keine Bewertung des Gesamtansprechens für einen bestimmten Zeitpunkt, wenn die Studienbehandlung bereits vor diesem Zeitpunkt abgeschlossen war. D. h., wenn das EOT der Patientin bzw. des Patienten vor Tag 42 eintrat, wurde keine Bewertung für Tag 42 und Tag 84 vorgenommen. Für diese Patient:innen liegt folglich nur eine EOT-Auswertung vor. Da das AC keinen Kontakt zu den Kindern und Jugendlichen hatten das klinische Ansprechen nicht sinnvoll bewerten konnte, wurde zur Beurteilung des Gesamtansprechens die Auswertung des klinischen Ansprechens gemäß Prüferärzt:in herangezogen.</p> <p><i>Zensierungen</i></p> <p>Es werden keine Daten von Studienteilnehmern zensiert.</p> <p><i>Analysepopulation</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt in der FAS-Population.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p><i>Auswertungen</i></p> <p>Die AC-Auswertung des Gesamtansprechens gemäß ITT sowie der Einzelkomponenten radiologisches und mykologisches Ansprechen wird im vorliegenden Modul 4 als Hauptanalyse betrachtet, da die AC-Bewertung durch unabhängige Personen im Peer-Review-Verfahren durchgeführt wurde, welches dem Standardvorgehen in klinischen Studien entspricht. Für die Einzelkomponente klinisches Ansprechen wurde aus den oben genannten Gründen hingegen die Auswertung gemäß Prüffärzt:in als Hauptanalyse betrachtet. Die Auswertung gemäß Prüffärzt:in für die Einzelkomponenten radiologisches und mykologisches Ansprechen werden supportiv dargestellt.</p> <p>Die Auswertung der Endpunkte erfolgte mittels roher Erfolgsraten und 2-seitigem exaktem 95 %-KI.</p> <p><i>Datenschnitt</i></p> <p>Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 16.02.2023.</p>
<p>AC: Unabhängiges Review-Komitee (Adjudication Committee), DSMB: Daten- und Sicherheitsüberwachungsausschusses (Data Safety Monitoring Board), eCRF: elektronisches Case Report Form EOT: Behandlungsende (End of Treatment), ITT: Intention to Treat</p>	

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtansprechen in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
9766-CL-0107	- ^a	Nein	Ja	Ja	Ja	- ^a
<p>a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen.</p> <p>ITT: Intention to Treat</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie 9766-CL-0107 um eine einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die

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

4.3.2.3.2.1 Auswertung gemäß AC

Tabelle 4-51: Ergebnisse für Gesamtansprechen sowie klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen gemäß AC aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS-Population (ITT-Analyse)

Studie 9766-CL-0107	IFD-Kategorie				Gesamt ^b (N = 31)
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)	IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)	IFD möglich (N = 16)	IFD andere ^a (N = 2)	
Klinisches Ansprechen gemäß AC [n (%)]					
EOT^c					
Erfolg	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	2 (6,5)
Vollständig	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	2 (6,5)
Teilweise	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Versagen	1 (8,3)	1 (100,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	3 (9,7)
Stabil	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (3,2)
Progression	1 (8,3)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (6,5)
Nicht auswertbar	11 (91,7)	0 (0,0)	13 (81,3)	2 (100,0)	26 (83,9)
Keine klinischen Anzeichen oder Symptome zu Studienbeginn	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Keine Bewertung ^c	11 (91,7)	0 (0,0)	13 (81,3)	2 (100,0)	26 (83,9)
Tag 42					
Erfolg	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vollständig	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Teilweise	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Versagen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stabil	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Progression	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht auswertbar	5 (41,7)	0 (0,0)	13 (81,3)	0 (0,0)	18 (58,1)
Keine klinischen Anzeichen oder Symptome zu Studienbeginn	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Keine Bewertung ^c	5 (41,7)	0 (0,0)	13 (81,3)	0	18 (58,1)

Studie 9766-CL-0107	IFD-Kategorie				Gesamt ^b (N = 31)
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)	IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)	IFD möglich (N = 16)	IFD andere ^a (N = 2)	
Tag 84					
Erfolg	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vollständig	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Teilweise	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Versagen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stabil	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Progression	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht auswertbar	5 (41,7)	0 (0,0)	6 (37,5)	0 (0,0)	11 (35,5)
Keine klinischen Anzeichen oder Symptome zu Studienbeginn	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Keine Bewertung ^c	5 (41,7)	0 (0,0)	6 (37,5)	0 (0,0)	11 (35,5)
Radiologisches Ansprechen gemäß AC [n (%)]					
EOT^c					
Erfolg	8 (66,7)	0 (0,0)	8 (50,0)	0 (0,0)	16 (51,6)
Vollständig	3 (25,0)	0 (0,0)	3 (18,8)	0 (0,0)	6 (19,4)
Teilweise	5 (41,7)	0 (0,0)	5 (31,3)	0 (0,0)	10 (32,3)
Versagen	2 (16,7)	1 (100,0)	1 (6,3)	1 (50,0)	5 (16,1)
Stabil	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (3,2)
Progression	2 (16,7)	1 (100,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	4 (12,9)
Nicht auswertbar	2 (16,7)	0 (0,0)	7 (43,8)	1 (50,0)	10 (32,3)
Keine Radiologie nach Studien- beginn inkl. Nachweis einer radiologischen Erkrankung zu Studienbeginn verfügbar	2 (16,7)	0 (0,0)	5 (31,3)	0 (0,0)	7 (22,6)
Radiologie zu Studienbeginn nicht anwendbar	2 (16,7)	0 (0,0)	2 (12,5)	1 (50,0)	3 (9,7)

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

Studie 9766-CL-0107	IFD-Kategorie				Gesamt ^b (N = 31)
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)	IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)	IFD möglich (N = 16)	IFD andere ^a (N = 2)	
Tag 42					
Erfolg	4 (33,3)	0 (0,0)	5 (31,3)	0 (0,0)	9 (29,0)
Vollständig	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (3,2)
Teilweise	4 (33,3)	0 (0,0)	4 (25,0)	0 (0,0)	8 (25,8)
Versagen	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	2 (6,5)
Stabil	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (3,2)
Progression	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (3,2)
Nicht auswertbar	1 (8,3)	0 (0,0)	6 (37,5)	0 (0,0)	7 (22,6)
Keine Radiologie nach Studien- beginn inkl. Nachweis einer radiologischen Erkrankung zu Studienbeginn verfügbar	1 (8,3)	0 (0,0)	4 (25,0)	0 (0,0)	5 (16,1)
Radiologie zu Studienbeginn nicht anwendbar	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	2 (6,5)
Tag 84					
Erfolg	5 (41,7)	0 (0,0)	3 (18,8)	0 (0,0)	8 (25,8)
Vollständig	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (6,5)
Teilweise	4 (33,3)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	6 (19,4)
Versagen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stabil	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Progression	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht auswertbar	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (18,8)	0 (0,0)	3 (9,7)
Keine Radiologie nach Studien- beginn inkl. Nachweis einer radiologischen Erkrankung zu Studienbeginn verfügbar	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (3,2)
Radiologie zu Studienbeginn nicht anwendbar	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	2 (6,5)

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

Studie 9766-CL-0107	IFD-Kategorie				Gesamt ^b (N = 31)
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)	IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)	IFD möglich (N = 16)	IFD andere ^a (N = 2)	
Mykologisches Ansprechen gemäß AC [n (%)]					
EOT ^c					
Erfolg	9 (75,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	11 (35,5)
Eradikation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vermutlich eradiziert	9 (75,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	11 (35,5)
Versagen	3 (25,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (12,9)
Persistenz	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,2)
Vermutliche Persistenz	2 (16,7)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (9,7)
Nicht auswertbar	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (87,5)	2 (100,0)	16 (51,6)
Kein mykologischer Nachweis	0 (0,0)	0 (0,0)	14 (87,5)	2 (100,0)	16 (51,6)
Tag 42					
Erfolg	4 (33,3)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	6 (19,4)
Eradikation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vermutlich eradiziert	4 (33,3)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	6 (19,4)
Versagen	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,2)
Persistenz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vermutliche Persistenz	1 (8,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,2)
Nicht auswertbar	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (68,8)	0 (0,0)	11 (35,5)
Kein mykologischer Nachweis	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (68,8)	0 (0,0)	11 (35,5)
Tag 84					
Erfolg	5 (41,7)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	6 (19,4)
Eradikation	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vermutlich eradiziert	5 (41,7)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	6 (19,4)
Versagen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Persistenz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Vermutliche Persistenz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht auswertbar	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (31,3)	0 (0,0)	5 (16,1)
Kein mykologischer Nachweis	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (31,3)	0 (0,0)	5 (16,1)

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

Studie 9766-CL-0107	IFD-Kategorie				Gesamt ^b (N = 31)
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)	IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)	IFD möglich (N = 16)	IFD andere ^a (N = 2)	
Gesamtansprechen gemäß AC^d [n (%)]					
EOT ^c					
Erfolg	8 (66,7)	0 (0,0)	9 (56,3)	0 (0,0)	17 (54,8)
Vollständig	3 (25,0)	0 (0,0)	3 (18,8)	0 (0,0)	6 (19,4)
Teilweise	5 (41,7)	0 (0,0)	6 (37,5)	0 (0,0)	11 (35,5)
Versagen	2 (16,7)	1 (100)	1 (6,3)	0 (0,0)	4 (12,9)
Stabil	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Progression	2 (16,7)	1 (100)	1 (6,3)	0 (0,0)	4 (12,9)
Nicht auswertbar	2 (16,7)	0 (0,0)	6 (37,5)	2 (100)	10 (32,3)
Tag 42					
Erfolg	4 (33,3)	0 (0,0)	5 (31,3)	0 (0,0)	9 (29,0)
Vollständig	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (3,2)
Teilweise	4 (33,3)	0 (0,0)	4 (25,0)	0 (0,0)	8 (25,8)
Versagen	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	2 (6,5)
Stabil	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (3,2)
Progression	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (3,2)
Nicht auswertbar	1 (8,3)	0 (0,0)	6 (37,5)	0 (0,0)	7 (22,6)
Keine Bewertung ^c	7	1	3	2	13 (41,9)
Tag 84					
Erfolg	5 (41,7)	0 (0,0)	3 (18,8)	0 (0,0)	8 (25,8)
Vollständig	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (6,5)
Teilweise	4 (33,3)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	6 (19,4)
Versagen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Stabil	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Progression	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht auswertbar	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (18,8)	0 (0,0)	3 (9,7)
Keine Bewertung ^c	7	1	10	2	20 (64,5)
Datenschnitt: 16.02.2023					
a: Von der Prüferärztin bzw. vom Prüferarzt bestätigt, dass es sich nicht um IA- oder IM-Infektionen handelt.					
b: Die 31 in die Studie eingeschlossenen Patient:innen bilden die FAS- bzw. die SAF-Population.					
c: Das AC lieferte keine Bewertung des Gesamtansprechens für einen bestimmten Zeitpunkt, wenn die Studienbehandlung bereits vor diesem Zeitpunkt abgeschlossen war. D. h., wenn das EOT der Patientin bzw. des Patienten vor Tag 42 eintrat, wurde keine AC-Bewertung für die Tage 42 und Tag 84 vorgenommen. Für diese Patient:innen liegt folglich nur eine EOT-Auswertung vor.					
d: Da das AC aufgrund des fehlenden Kontakts zu den Kindern und Jugendlichen das klinische Ansprechen nicht sinnvoll bewerten konnte, wurde zur Beurteilung des Gesamtansprechens die Auswertung des klinischen Ansprechens gemäß Prüferärzt:in herangezogen.					

Studie 9766-CL-0107	IFD-Kategorie				Gesamt ^b (N = 31)
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)	IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)	IFD möglich (N = 16)	IFD andere ^a (N = 2)	
AC: Unabhängiges Review-Komitee (Adjudication Committee), d. h.: das heißt, EOT: Behandlungsende (End of Treatment), FAS: Full Analysis Set, IA: invasive Aspergillose, IFD: Invasive Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease), IM: invasive Mukormykose, N: Anzahl der Studienteilnehmenden, n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit Ereignis, SAF: Safety Analysis Set					

Das Gesamtansprechen inkl. der Einzelendpunkte klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen stellen sekundäre Wirksamkeitsendpunkte der Studie 9766-CL-0107 dar. Die Auswertung gemäß AC wird hierbei als Hauptanalyse im Dossier betrachtet (Tabelle 4-51). Da das AC aufgrund des fehlenden Kontakts zu den Kindern und Jugendlichen das klinische Ansprechen nicht sinnvoll bewerten konnte, wurde zur Beurteilung des Gesamtansprechens die Auswertung des klinischen Ansprechens gemäß Prüfer:in herangezogen. Sofern die behandelten Kinder und Jugendlichen bereits vor Tag 42 bzw. Tag 84 die Behandlung beendeten, erfolgte protokollgemäß keine Auswertung dieser Zeitpunkte durch das AC bzw. durch die Prüfer:in bzw. den Prüfer, sondern nur eine Auswertung zum EOT. In diesen Fällen gibt es für die Kinder und Jugendlichen lediglich eine Bewertung des Ansprechens zu EOT. Protokollgemäß wurde daher zu Tag 42 bzw. Tag 84 nur für 19 bzw. 12 Kinder und Jugendliche der ursprünglich 31 Patient:innen der Gesamtpopulation eine Bewertung des Ansprechens durchgeführt. Zwölf Patient:innen wurden weniger als 42 Tage behandelt und hatten dementsprechend keine Beurteilung zu Tag 42 und Tag 84, 19 Patient:innen wurden weniger als 84 Tage behandelt und hatten dementsprechend keine Beurteilung zu Tag 84. In der Gruppe mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose (n = 12) war für 6 bzw. 5 Kinder und Jugendliche eine Beurteilung zu Tag 42 bzw. Tag 84 möglich, da 6 Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Aspergillose weniger als 42 Tage und 7 Patient:innen weniger als 84 Tage behandelt wurden.

Ein erfolgreiches klinisches Ansprechen zu EOT attestierte das AC bei 12,5 % (2/16) der Patient:innen, welche eine mögliche IFD aufwiesen. Das klinische Ansprechen bis Tag 42 und Tag 84 wertete das AC bei keiner Patientin bzw. bei keinem Patienten der Studie als erfolgreich.

Einen Erfolg im radiologischen Ansprechen gemäß ITT bis EOT, Tag 42 und Tag 84 erzielten gemäß Einschätzung des AC 51,6 % (16/31), 29,0 % (9/31) bzw. 25,8 % (8/31) der Patient:innen in der Gesamtpopulation. Bezogen auf Kinder und Jugendliche mit protokollgemäßer Beurteilung zu Tag 42 bzw. Tag 84 wurde das radiologische Ansprechen bei 47,4 % (9/19) bzw. 66,7 % (8/12) der Patient:innen als Erfolg gewertet. In der Kohorte mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose machte der Anteil der Patient:innen mit einem erfolgreichen radiologischen Ansprechen bis EOT; Tag 42 und Tag 84 66,7 % (8/12), 33,3 % (4/12) bzw. 41,7 % (5/12) gemäß ITT aus, bezogen auf Patient:innen mit protokollgemäßer Auswertung zu Tag 42 bzw. Tag 84 waren es 66,7 % (4/6) bzw. 100 % (5/5).

Das mykologische Ansprechen bis EOT, Tag 42 und Tag 84 stufte das AC bei 35,5 % (11/31), 19,4 % (6/31) bzw. 19,4 % (6/31) der Patient:innen in der Gesamtpopulation gemäß ITT als erfolgreich ein. Bezogen auf Patient:innen mit protokollgemäßer Auswertung an Tag 42 bzw. Tag 84 waren dies 31,6 % (6/19) bzw. 50 % (6/12). Unter den Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose hatten nach Einschätzung des AC gemäß ITT 75,0 % (9/12), 33,3 % (4/12) bzw. 41,7 % (5/12) bzw. der Patient:innen ein erfolgreiches Gesamtansprechen bis EOT, Tag 42 bzw. Tag 84. Unter Berücksichtigung der protokollgemäßen Auswertung an Tag 42 bzw. Tag 84 entspricht dies bei Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Aspergillose einem Anteil von 66,7 % (4/6) bzw. 100 % (5/5).

Bis EOT, Tag 42 und Tag 84 erzielten nach Auswertung des AC gemäß ITT insgesamt 54,8 % (17/31), 29,0 % (9/31) bzw. 25,8 % (8/31) der Patient:innen in der Gesamtpopulation einen Behandlungserfolg. Von den Kindern und Jugendlichen, für die gemäß Protokoll eine Beurteilung des Ansprechens an Tag 42 bzw. Tag 84 durchgeführt wurde, wurden entsprechend 47,4 % (9/19) bzw. 66,7 % (8/12) als Erfolg eingestuft. Unter den Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose hatten nach Einschätzung des AC 66,7 % (8/12) der Patient:innen ein erfolgreiches Gesamtansprechen bis EOT. Die übrigen 9 Fälle mit erfolgreichem Gesamtansprechen bis EOT waren Patient:innen mit einer möglichen IFD (56,3 %). Bis Tag 42 und Tag 84 erzielten 33,3 % (4/12) bzw. 41,7 % (5/12) der Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose ein erfolgreiches Gesamtansprechen. Unter Berücksichtigung der protokollgemäßen Auswertung an Tag 42 bzw. Tag 84 entspricht dies bei Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Aspergillose einem Anteil von 66,7 % (4/6) bzw. 100 % (5/5).

4.3.2.3.3.2 Auswertung gemäß Prüfer:in

Tabelle 4-52: Ergebnisse für klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen gemäß Prüfer:in aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – FAS-Population (ITT-Analyse)

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie				Gesamt ^b (N = 31)
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)	IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)	IFD Möglich (N = 16)	IFD andere ^a (N = 2)	
Klinisches Ansprechen gemäß Prüfer:in [n (%)]					
EOT					
Erfolg	8 (66,7)	0 (0,0)	11 (68,8)	0 (0,0)	19 (61,3)
Versagen	3 (25,0)	1 (100,0)	4 (25,0)	1 (50,0)	9 (29,0)
Nicht auswertbar	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (3,2)

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

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie				Gesamt ^b (N = 31)
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)	IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)	IFD Möglich (N = 16)	IFD andere ^a (N = 2)	
Tag 42					
Erfolg	5 (41,7)	0 (0,0)	8 (50,0)	0 (0,0)	13 (41,9)
Versagen	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (18,8)	0 (0,0)	3 (9,7)
Nicht auswertbar	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tag 84					
Erfolg	4 (33,3)	0 (0,0)	6 (37,5)	0 (0,0)	10 (32,3)
Versagen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht auswertbar	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Radiologisches Ansprechen gemäß Prüfer:in [n (%)]					
EOT					
Erfolg	7 (58,3)	0 (0,0)	8 (50,0)	0 (0,0)	15 (48,4)
Versagen	2 (16,7)	1 (100,0)	1 (6,3)	1 (50,0)	5 (16,1)
Nicht auswertbar	2 (16,7)	0 (0,0)	6 (37,5)	1 (50,0)	9 (29,0)
Tag 42					
Erfolg	4 (33,3)	0 (0,0)	4 (25,0)	0 (0,0)	8 (25,8)
Versagen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (3,2)
Nicht auswertbar	1 (8,3)	0 (0,0)	3 (18,8)	0 (0,0)	4 (12,9)
Tag 84					
Erfolg	2 (16,7)	0 (0,0)	4 (25,0)	0 (0,0)	6 (19,4)
Versagen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht auswertbar	1 (8,3)	0 (0,0)	2 (12,5)	0 (0,0)	3 (9,7)
Mykologisches Ansprechen gemäß Prüfer:in [n (%)]					
EOT					
Erfolg	7 (58,3)	0 (0,0)	7 (43,8)	0 (0,0)	14 (45,2)
Versagen	3 (25,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (12,9)
Nicht auswertbar	1 (8,3)	0 (0,0)	8 (50,0)	2 (100,0)	11 (35,5)

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

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie				Gesamt ^b (N = 31)
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)	IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)	IFD Möglich (N = 16)	IFD andere ^a (N = 2)	
Tag 42					
Erfolg	2 (16,7)	0 (0,0)	5 (31,3)	0 (0,0)	7 (22,6)
Versagen	1 (8,3)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	2 (6,5)
Nicht auswertbar	2 (16,7)	0 (0,0)	5 (31,3)	0 (0,0)	7 (22,6)
Tag 84					
Erfolg	3 (25,0)	0 (0,0)	5 (31,3)	0 (0,0)	8 (25,8)
Versagen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht auswertbar	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (6,3)	0 (0,0)	1 (3,2)
Datenschnitt: 16.02.2023					
a: Von der Prüferärztin bzw. vom Prüferarzt bestätigt, dass es sich nicht um IA- oder IM-Infektionen handelt.					
b: Die 31 in die Studie eingeschlossenen Patient:innen bilden die FAS- bzw. die SAF-Population.					
EOT: Behandlungsende (End of Treatment), FAS: Full Analysis Set, IA: invasive Aspergillose, IFD: Invasive Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease), IM: invasive Mukormykose, N: Anzahl der Studienteilnehmenden, n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit Ereignis, SAF: Safety Analysis Set					

Die Einzelendpunkte klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen stellen sekundäre Wirksamkeitsendpunkte der Studie 9766-CL-0107 dar. Die Auswertung gemäß Prüferärzt:in wird als supportive Analyse im Dossier betrachtet (Tabelle 4-52). Wenn das EOT der Patientin bzw. des Patienten vor Tag 42 eintrat, wurde keine Bewertung für Tag 42 und Tag 84 vorgenommen. Für diese Patient:innen liegt folglich nur eine EOT-Auswertung vor. Lag das EOT nach Tag 42, aber vor Tag 84, so wurde das Ansprechen zu Tag 84 nicht mehr erhoben.

Bis EOT, Tag 42 und Tag 84 erzielten nach Auswertung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes gemäß ITT insgesamt 61,3 % (19/31), 41,9 % (13/31) und 32,3 % (10/31) bzw. der Patient:innen in der Gesamtpopulation ein erfolgreiches klinisches Ansprechen. Bezogen auf Patient:innen, für die gemäß Protokoll an Tag 42 bzw. Tag 84 eine Beurteilung des Ansprechens durchgeführt wurde, lag der Anteil bei 68,4 % (13/19) bzw. 83,3 % (10/12). Unter den Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose hatten nach Einschätzung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes gemäß ITT 66,7 % (8/12), 41,7 % (5/12) bzw. 33,3 % (4/12) der Patient:innen ein erfolgreiches klinisches Ansprechen bis EOT, Tag 42 und Tag 84. Bezogen auf Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Aspergillose und protokollgemäßer Auswertung an Tag 42 bzw. Tag 84 lag der Anteil bei 83,3 % (5/6) bzw. 80,0 % (4/5).

Das radiologische Ansprechen bis EOT, Tag 42 und Tag 84 wertete die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt gemäß ITT bei 48,4 % (15/31), 25,8 % (8/31) bzw. 19,4 % (6/31) in der Gesamtpopulation als erfolgreich. In der Kohorte mit wahrscheinlicher oder nachgewiesener invasiver Aspergillose lagen die Anteile der Patient:innen mit einem erfolgreichen radiologischen Ansprechen gemäß ITT bei 58,3 % (7/12), 33,3 % (4/12) bzw. 16,7 % (2/12).

Das mykologische Ansprechen gemäß ITT bis EOT, Tag 42 und Tag 84 und stufte die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt bei 45,2 % (14/31), 22,6 % (7/31) bzw. 25,8 % (8/31) der Patient:innen in der Gesamtpopulation als erfolgreich ein. Unter den Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose hatten nach Einschätzung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes 58,3 % (7/12), 16,7 % (2/12) bzw. 25,0 % (3/12) der Patient:innen ein erfolgreiches Gesamtansprechen bis EOT, Tag 42 bzw. Tag 84.

4.3.2.3.3 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-53: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
9766-CL-0107	<p><i>Operationalisierung</i></p> <p>Alle UE wurden gemäß MedDRA (Version 23.0) codiert. Um alle Ereignisse zu identifizieren, die mit der Studie in Verbindung stehen und zu einer Änderung der Durchführung der Studie führen könnten, wurden auch dann UE erhoben, wenn die Patientin bzw. der Patient noch nicht mit der Behandlung begonnen hat. Demnach erfolgte die Erfassung von UE, einschließlich SUE, ab der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 60 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikamentes bzw. bis die Patientin bzw. der Patient als Screening-Fehler identifiziert wurde. Die letzte Dosis des Studienmedikamentes ist gleichbedeutend mit EOT und war für Patient:innen mit invasiver Aspergillose auf max. 84 Tage festgesetzt.</p> <p>Jedes UE, das während oder nach Abbruch der Studie auftrat, wurde so lange nachbeobachtet, bis es abgeklungen war, bis es als klinisch nicht mehr bedeutsam eingestuft wurde oder bis es derart chronisch geworden ist, dass es von der Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt vollständig charakterisiert werden konnte. Wenn sich ein UE, über den im Prüfplan festgelegten Beobachtungszeitraum von UE (bis 60 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikamentes) hinweg, zu einem SUE entwickelte, war die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt dazu verpflichtet, den Sponsor unverzüglich zu benachrichtigen. Dies galt ebenso, wenn die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt von einem UE bzw. SUE, einschließlich Tod, erfuhr, und der Ansicht war, dass ein Zusammenhang mit der Einnahme des Studienmedikamentes oder der Studienteilnahme vorlag.</p> <p>Bei der Erfassung von UE wurde auf die Vermeidung von Verzerrungen geachtet. Offene und nicht-leitende verbale Befragungen der Patient:innen bildeten hierfür die bevorzugte Methode, um sich nach dem Auftreten von UE zu erkundigen.</p> <p>Als Hauptanalyse fungiert folgende Auswertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Schwere UE • SUE • Therapieabbruch aufgrund von UE <p>Als supportive Analyse fungiert folgende Auswertung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Interventionsbedingte UE • Interventionsbedingte schwere UE • Interventionsbedingte SUE • Therapieabbruch aufgrund interventionsbedingter UE <p>Todesfälle aufgrund von (interventionsbedingten) UE wurden im Rahmen der Gesamtmortalität ausgewertet.</p> <p>Für jede der genannten Hauptkategorien erfolgt eine detaillierte Darstellung der primären SOC und der zugehörigen Bevorzugten Begriffe (PT) gemäß MedDRA. Dabei werden folgende Schwellenwerte für die Häufigkeit in jeder einzelnen Kategorie bzw. in der Gesamtpopulation verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamt UE, die bei mindestens 10 % der Patient:innen in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm aufgetreten sind • Schwere UE, die bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm aufgetreten sind

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> SUE, die bei mindestens 5 % der Patient:innen in einem Studienarm aufgetreten sind, zusätzlich alle Ereignisse, die bei mindestens 10 Patient:innen und bei mindestens 1 % der Patient:innen in einem Studienarm aufgetreten sind UE, die zum Therapieabbruch führen ohne Schwellenwert <p>Die auftretenden SOC und PT werden entsprechend der MedDRA-Datenbank übersetzt. Es wurden keine UE von besonderem Interesse prädefiniert.</p> <p><i>Zensierungen</i> Es werden keine Daten von Studienteilnehmern zensiert.</p> <p><i>Analysepopulation</i> Die Auswertung erfolgt in der SAF-Population.</p> <p><i>Auswertungen</i> Die Ergebnisse werden deskriptiv dargestellt.</p> <p><i>Datenschnitt</i> Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt für den nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt vom 16.02.2023.</p>
<p>EOT: Behandlungsende (End of Treatment), MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT: Preferred Term nach MedDRA, UE: Unerwünschtes Ereignis, SAF: Safety Analysis Set, SOC: System Organ Class nach MedDRA, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>	

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

Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
9766-CL-0107	- ^a	Nein	Ja	Ja	Ja	- ^a
<p>a: Für nicht-randomisierte Studien ist gemäß den Vorgaben in Anhang 4-F keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials vorzunehmen. ITT: Intention to Treat</p>						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie 9766-CL-0107 um eine einarmige Studie handelt, wurde entsprechend den Vorgaben in der Modulvorlage keine abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene vorgenommen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

4.3.2.3.3.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Tabelle 4-55: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAF-Population

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)	
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)			
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse
Sicherheit – Gesamtraten										
UE	11 (91,7)	181	1 (100,0)	12	15 (93,8)	202	2 (100,0)	20	29 (93,5)	415
Schwere UE	6 (50,0)	14	1 (100,0)	1	9 (56,3)	37	0 (0,0)	0	16 (51,6)	52
SUE	9 (75,0)	22	0 (0,0)	0	9 (56,3)	20	0 (0,0)	0	18 (58,1)	42
Therapieabbruch aufgrund von UE	2 (16,7)	2	0 (0,0)	0	1 (6,3)	1	0 (0,0)	0	3 (9,7)	3
Datenschnitt: 16.02.2023 a: Von der Prüferin bzw. vom Prüfer bestätigt, dass es sich nicht um IA- oder IM-Infektionen handelt. b: Die 31 in die Studie eingeschlossenen Patient:innen bilden die FAS- bzw. die SAF-Population. FAS: Full Analysis Set, IA: invasive Aspergillose, IFD: Invasive Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease), IM: invasive Mukormykose, N: Anzahl der Studienteilnehmenden, n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit Ereignis, SAF: Safety Analysis Set, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis										

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für interventionsbedingte Unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAF-Population

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)	
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)			
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse
Sicherheit – Gesamtraten										
Interventions- bedingte UE	3 (25,0)	16	1 (100,0)	1	5 (31,3)	7	0 (0,0)	0	9 (29,0)	24
Interventions- bedingte schwere UE	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	1 (6,3)	1	0 (0,0)	0	1 (3,2)	1
Interventions- bedingte SUE	1 (8,3)	4	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	0 (0,0)	0	1 (3,2)	4
Therapieabbruch aufgrund interventions- bedingter UE	1 (8,3)	1	0 (0,0)	0	1 (6,3)	1	0 (0,0)	0	2 (6,5)	2
Datenschnitt: 16.02.2023 a: Von der Prüferin bzw. vom Prüfer bestätigt, dass es sich nicht um IA- oder IM-Infektionen handelt. b: Die 31 in die Studie eingeschlossenen Patient:innen bilden die FAS- bzw. die SAF-Population. FAS: Full Analysis Set, IA: invasive Aspergillose, IFD: Invasive Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease), IM: invasive Mukormykose, N: Anzahl der Studienteilnehmenden, n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit Ereignis, SAF: Safety Analysis Set, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis										

Bei der Betrachtung der UE ist in dieser Indikation besonders zu berücksichtigen, dass die Kinder und Jugendlichen schwerwiegend vorerkrankt sind. Häufig beinhaltet die medizinische Vorgeschichte der Patient:innen Immunsuppression, schwere genetisch bedingte Erkrankungen und maligne Erkrankungen, die eine medikamentöse Therapie – häufig mit mehreren Substanzen – notwendig macht. Daher ist zu erwarten, dass ein Großteil der aufgetretenen UE in Zusammenhang mit der Grunderkrankung oder mit Begleitmedikationen stehen. Eine Betrachtung der von der Prüffärztin bzw. dem Prüffarzt als interventionsbedingt eingestuften UE ist daher notwendig.

Insgesamt traten bei 29 Patient:innen (93,5 %) 415 UE auf (Tabelle 4-55). Von diesen standen gemäß Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes 24 UE bei 9 Patient:innen in Zusammenhang mit der Verabreichung von Isavuconazol (Tabelle 4-56), die Mehrzahl der Ereignisse war dabei leicht bis moderat (14 von 24 UE wurden als leicht und 9 von 24 UE als moderat klassifiziert). Unter den Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose kam es bei 11 Patient:innen (91,7 %) zu 181 UE, wovon 16 UE bei 3 Patient:innen als interventionsbedingt, also durch Isavuconazol verursacht, eingestuft wurden.

Schwere UE zeigten sich in der Gesamtpopulation bei 16 Patient:innen (51,6 %) mit insgesamt 52 Ereignissen (Tabelle 4-55). Gemäß Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes ließ sich 1 Ereignis bei 1 Patient:in (3,2 %) auf die Verabreichung von Isavuconazol zurückführen (Tabelle 4-56). Bei 6 Patient:innen (50,0 %) mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose traten insgesamt 14 UE auf. Keiner dieser Fälle stand in kausalem Zusammenhang zu Isavuconazol.

In der Gesamtpopulation waren bei 18 Patient:innen (58,1 %) 42 SUE zu verzeichnen (Tabelle 4-55). Darunter war gemäß Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes nur bei 1 Patient:in (nachgewiesene oder wahrscheinliche invasive Aspergillose) mit 4 SUE ein Zusammenhang mit Isavuconazol festgestellt worden (Tabelle 4-56). In der Kohorte mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose traten bei insgesamt 9 Patient:innen (75,0 %) 22 SUE auf, wovon 4 UE bei 1 Patient:in (8,3 %) als interventionsbedingt eingestuft wurden.

Insgesamt traten bei 3 Patient:innen (9,7 %) 3 Therapieabbrüche aufgrund von UE auf (Tabelle 4-55), wovon nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes 2 UE bei 2 Patient:innen (6,5 %) in Zusammenhang mit Isavuconazol standen (Tabelle 4-56). Unter den Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose gab es 2 Patient:innen (16,7 %), die die Therapie aufgrund von UE abbrachen. Eines der UE wurde dabei auch den schweren UE zugeordnet und eines den SUE. Bei 1 Patient:in (8,3 %) mit 1 UE ließ sich ein Zusammenhang zur Behandlung mit Isavuconazol feststellen.

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

4.3.2.3.3.2 Unerwünschte Ereignisse – nach SOC/PT

Tabelle 4-57: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAF-Population

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)	
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)			
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse
Sicherheit – UE nach SOC und PT										
SOC										
PT										
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (50,0)	12	0	0	5 (31,3)	13	1 (50,0)	1	12 (38,7)	26
Anämie	2 (16,7)	2	0	0	1 (6,3)	4	0	0	3 (9,7)	6
Febrile Neutropenie	3 (25,0)	4	0	0	0	0	0	0	3 (9,7)	4
Thrombozytopenie	1 (8,3)	1	0	0	2 (12,5)	2	0	0	3 (9,7)	3
Erkrankungen des Herzens	1 (8,3)	3	0	0	5 (31,3)	7	0	0	6 (19,4)	10
Tachykardie	1 (8,3)	1	0	0	2 (12,5)	2	0	0	3 (9,7)	3
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (16,7)	4	0	0	0	0	0	0	2 (6,5)	4
Ohrenschmerzen	2 (16,7)	4	0	0	0	0	0	0	2 (6,5)	4
Endokrine Erkrankungen	0	0	0	0	1 (6,3)	1	1 (50,0)	1	2 (6,5)	2
Schilddrüsenzyste	0	0	0	0	0	0	1 (50,0)	1	1 (3,2)	1
Augenerkrankungen	2 (16,7)	2	0	0	2 (12,5)	3	1 (50,0)	2	5 (16,1)	7

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

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)	
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)			
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse
Episkleritis	0	0	0	0	0	0	1 (50,0)	1	1 (3,2)	1
Meibom-Drüsen-Dysfunktion	0	0	0	0	0	0	1 (50,0)	1	1 (3,2)	1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (66,7)	45	1 (100,0)	1	10 (62,5)	21	2 (100,0)	4	21 (67,7)	71
Diarrhö	4 (33,3)	5	1 (100,0)	1	3 (18,8)	3	0	0	8 (25,8)	9
Erbrechen	4 (33,3)	11	0	0	3 (18,8)	3	0	0	7 (22,6)	14
Stomatitis	2 (16,7)	7	0	0	2 (12,5)	2	1 (50,0)	1	5 (16,1)	10
Abdominale Distension	2 (16,7)	2	0	0	2 (12,5)	2	0	0	4 (12,9)	4
Aphthöses Ulkus	3 (25,0)	6	0	0	1 (6,3)	1	0	0	4 (12,9)	7
Übelkeit	2 (16,7)	6	0	0	2 (12,5)	2	0	0	4 (12,9)	8
Abdominale Schmerzen	0	0	0	0	2 (12,5)	2	1 (50,0)	1	3 (9,7)	3
Verstopfung	2 (16,7)	2	0	0	0	0	1 (50,0)	1	3 (9,7)	3
Abdominaler Schmerz, oberer	0	0	0	0	0	0	1 (50,0)	1	1 (3,2)	1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (66,7)	19	1 (100,0)	2	7 (43,8)	12	2 (100,0)	4	18 (58,1)	37
Pyrexie	3 (25,0)	7	0	0	5 (31,3)	5	1 (50,0)	1	9 (29,0)	13
Nicht-kardialer Brustschmerz	2 (16,7)	2	0	0	2 (12,5)	2	1 (50,0)	1	5 (16,1)	5
Schmerzen an der Infusionsstelle	2 (16,7)	2	0	0	0	0	0	0	2 (6,5)	2
Schmerzen	0	0	1 (100,0)	2	0	0	1 (50,0)	1	2 (6,5)	3

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

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)	
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)			
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse
Schleimhaut Induration	0	0	0	0	0	0	1 (50,0)	1	1 (3,2)	1
Leber- und Gallenerkrankungen	0	0	0	0	2 (12,5)	4	0	0	2 (6,5)	4
Erkrankungen des Immunsystems	2 (16,7)	3	0	0	2 (12,5)	2	0	0	4 (12,9)	5
Medikamentenüberempfindlichkeit	2 (16,7)	3	0	0	0	0	0	0	2 (6,5)	3
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (66,7)	16	0	0	10 (62,5)	27	0	0	18 (58,1)	43
Rhinitis	1 (8,3)	2	0	0	2 (12,5)	2	0	0	3 (9,7)	4
Septischer Schock	0	0	0	0	3 (18,8)	4	0	0	3 (9,7)	4
Follikulitis	2 (16,7)	2	0	0	0	0	0	0	2 (6,5)	2
Oraler Herpes	2 (16,7)	2	0	0	0	0	0	0	2 (6,5)	2
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (33,3)	5	0	0	3 (18,8)	6	0	0	7 (22,6)	11
Untersuchungen	4 (33,3)	14	1 (100,0)	1	7 (43,8)	23	1 (50,0)	1	13 (41,9)	39
QRS Achse abnormal	0	0	0	0	2 (12,5)	4	0	0	2 (6,5)	4
Blutbilirubin erhöht	0	0	1 (100,0)	1	0	0	0	0	1 (3,2)	1
C-reaktives Protein erhöht	0	0	0	0	0	0	1 (50,0)	1	1 (3,2)	1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (25,0)	6	1 (100,0)	3	8 (50,0)	22	0	0	12 (38,7)	31

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

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)	
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)			
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse
Hypoalbuminämie	0	0	0	0	4 (25,0)	4	0	0	4 (12,9)	4
Hypokaliämie	1 (8,3)	1	1 (100,0)	2	2 (12,5)	4	0	0	4 (12,9)	7
Hypophosphatämie	0	0	0	0	2 (12,5)	2	0	0	2 (6,5)	2
Hyperphosphatämie	0	0	1 (100,0)	1	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	5 (41,7)	11	0	0	4 (25,0)	5	1 (50,0)	2	10 (32,3)	18
Muskelspasmen	2 (16,7)	2	0	0	0	0	0	0	2 (6,5)	2
Schmerz in den Extremitäten	1 (8,3)	3	0	0	0	0	1 (50,0)	1	2 (6,5)	4
Tendonitis	0	0	0	0	0	0	1 (50,0)	1	1 (3,2)	1
Erkrankungen des Nervensystems	2 (16,7)	2	1 (100,0)	1	2 (12,5)	2	1 (50,0)	1	6 (19,4)	6
Kopfschmerz	2 (16,7)	2	0	0	1 (6,3)	1	0	0	3 (9,7)	3
Dysgeusie	0	0	0	0	0	0	1 (50,0)	1	1 (3,2)	1
Lethargie	0	0	1 (100,0)	1	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Psychiatrische Erkrankungen	0	0	0	0	2 (12,5)	3	0	0	2 (6,5)	3
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (8,3)	1	1 (100,0)	1	2 (12,5)	6	1 (50,0)	1	5 (16,1)	9
Anurie	0	0	0	0	2 (12,5)	2	0	0	2 (6,5)	2
Dysurie	0	0	1 (100,0)	1	0	0	1 (50,0)	1	2 (6,5)	2

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

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)	
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)			
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0	0	0	0	3 (18,8)	3	1 (50,0)	1	4 (12,9)	4
Genitaler Juckreiz	0	0	0	0	0	0	1 (50,0)	1	1 (3,2)	1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	8 (66,7)	18	1 (100,0)	2	7 (43,8)	25	2 (100,0)	2	18 (58,1)	47
Husten	0	0	0	0	3 (18,8)	3	0	0	3 (9,7)	3
Epistaxis	1 (8,3)	1	0	0	2 (12,5)	3	0	0	3 (9,7)	4
Atembeschwerden	2 (16,7)	2	0	0	1 (6,3)	1	0	0	3 (9,7)	3
Rhinorrhö	2 (16,7)	2	0	0	1 (6,3)	1	0	0	3 (9,7)	3
Tachypnoe	1 (8,3)	1	0	0	1 (6,3)	1	1 (50,0)	1	3 (9,7)	3
Dyspnoe	1 (8,3)	1	1 (100,0)	1	0	0	0	0	2 (6,5)	2
Hämoptyse	2 (16,7)	3	0	0	0	0	0	0	2 (6,5)	3
Hypoxie	0	0	0	0	1 (6,3)	1	1 (50,0)	1	2 (6,5)	2
Oropharyngaler Schmerz	2 (16,7)	3	0	0	0	0	0	0	2 (6,5)	3
Pulmonares Ödem	0	0	0	0	2 (12,5)	2	0	0	2 (6,5)	2
Pneumothorax	0	0	1 (100,0)	1	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (41,7)	16	0	0	6 (37,5)	6	0	0	11 (35,5)	22
Trockene Haut	3 (25,0)	3	0	0	0	0	0	0	3 (9,7)	3

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

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)		
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)				
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	
Pruritus	3 (25,0)	3	0	0	0	0	0	0	0	3 (9,7)	3
Petechien	2 (16,7)	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (6,5)	2
Urtikarien	2 (16,7)	3	0	0	0	0	0	0	0	2 (6,5)	3
Gefäßerkrankungen	3 (25,0)	3	1 (100,0)	1	3 (18,8)	9	0	0	0	7 (22,6)	13
Bluthochdruck	0	0	1 (100,0)	1	2 (12,5)	3	0	0	0	3 (9,7)	4
Niedriger Blutdruck	0	0	0	0	3 (18,8)	3	0	0	0	3 (9,7)	3
Blässe	2 (16,7)	2	0	0	0	0	0	0	0	2 (6,5)	2
Datenschnitt: 16.02.2023 a: Von der Prüferin bzw. vom Prüfer bestätigt, dass es sich nicht um IA- oder IM-Infektionen handelt. b: Die 31 in die Studie eingeschlossenen Patient:innen bilden die FAS- bzw. die SAF-Population. FAS: Full Analysis Set, IA: invasive Aspergillose, IFD: Invasive Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease), IM: invasive Mukormykose, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: Anzahl der Studienteilnehmenden, n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit Ereignis, PT: Preferred Term nach MedDRA, SAF: Safety Analysis Set, SOC: System Organ Class nach MedDRA, UE: Unerwünschtes Ereignis,											

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für interventionsbedingte unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAF-Population

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)	
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)			
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse
Sicherheit – Interventionsbedingte UE nach SOC und PT										
SOC PT										
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (16,7)	4	0	0	0	0	0	0	2 (6,5)	4
Schmerzen an der Infusionsstelle	2 (16,7)	2	0	0	0	0	0	0	2 (6,5)	3
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (16,7)	2	0	0	0	0	0	0	2 (6,5)	2
Untersuchungen	1 (8,3)	6	1 (100,0)	1	1 (6,3)	1	0	0	3 (9,7)	8
Blutbilirubin erhöht	0	0	1 (100,0)	1	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Datenschnitt: 16.02.2023										
a: Von der Prüferin bzw. vom Prüfer bestätigt, dass es sich nicht um IA- oder IM-Infektionen handelt.										
b: Die 31 in die Studie eingeschlossenen Patient:innen bilden die FAS- bzw. die SAF-Population.										
FAS: Full Analysis Set, IA: invasive Aspergillose, IFD: Invasive Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease), IM: invasive Mukormykose, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: Anzahl der Studienteilnehmenden, n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit Ereignis, PT: Preferred Term nach MedDRA, SAF: Safety Analysis Set, SOC: System Organ Class nach MedDRA, UE: Unerwünschtes Ereignis										

Die häufigsten UE, die bei mindestens 10 % der Patient:innen der Gesamtpopulation auftraten, sind folgenden SOC zuzuordnen (Tabelle 4-57):

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (67,7 %)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (58,1 %)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (58,1 %)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums (58,1 %)
- Untersuchungen (41,9 %)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (38,7 %)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (38,7 %)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (35,5 %)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (32,3 %)
- Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (22,6 %)
- Gefäßerkrankungen (22,6 %)
- Erkrankungen des Herzens (19,4 %)
- Erkrankungen des Nervensystems (19,4 %)
- Augenerkrankungen (16,1 %)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (16,1 %)
- Erkrankungen des Immunsystems (12,9 %)
- Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (12,9 %)

Auf PT-Ebene waren Pyrexie (29,0 %), Diarrhö (25,8 %), Erbrechen (22,6 %), nicht-kardialer Brustschmerz (16,1 %) und Stomatitis (16,1 %) die häufigsten Beschwerden. Außerdem traten mit einer Häufigkeit von jeweils 12,9 %, abdominale Distension, aphthöses Ulkus, Übelkeit, Hypoalbuminämie und Hypokaliämie auf. Diese UE traten auch häufig in der medizinischen Vorgeschichte vieler Patient:innen auf und die Häufigkeit dieser UE hat sich während der Behandlung mit Isavuconazol nicht erkennbar erhöht.

In der Gesamtpopulation hat kein interventionsbedingtes UE die Häufigkeitsschwelle von 10 % erreicht (Tabelle 4-58).

Die häufigsten UE, die bei mindestens 10 % der Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose auftraten sind folgenden SOC zuzuordnen (Tabelle 4-57):

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (66,7 %)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (66,7 %)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (66,7 %)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (66,7 %)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (50,0 %)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (41,7 %)
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (41,7 %)
- Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (33,3 %)
- Untersuchungen (33,3 %)
- Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (25,0 %)
- Gefäßerkrankungen (25,0 %)
- Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (16,7 %)
- Augenerkrankungen (16,7 %)
- Erkrankungen des Immunsystems (16,7 %)
- Erkrankungen des Nervensystems (16,7 %)

Die häufigsten PT waren mit jeweils 33,3 % Diarrhö und Erbrechen. Außerdem traten febrile Neutropenie, aphthöses Ulkus, Pyrexie, trockene Haut und Pruritus bei jeweils 25,0 % der Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose auf. Auch in dieser Kohorte spiegeln die aufgetretenen UE die komplexe medizinische Vorgeschichte der Patient:innen wider, die auch Immunsuppression, schwerwiegende genetische Erkrankungen oder maligne Erkrankungen umfasst.

Die Tabelle 4-58 zeigt, dass nur UE der SOC (PT) allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schmerzen an der Infusionsstelle) und Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen bei jeweils 2 Patient:innen 16,7 % sowie UE in der SOC Untersuchungen bei 1 Patient:in (8,3 %) mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose als interventionsbedingt eingestuft wurden.

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

Tabelle 4-59: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAF-Population

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)	
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)			
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse
Sicherheit – Schwere UE nach SOC und PT										
SOC										
PT										
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (8,3)	1	0	0	2 (12,5)	2	0	0	3 (9,7)	3
Febrile Neutropenie	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Neutropenie	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Leukozytose	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Erkrankungen des Herzens	1 (8,3)	1	0	0	1 (6,3)	1	0	0	2 (6,5)	2
Herz- und Atemstillstand	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Perikarderguss	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (8,3)	2	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	2
Ohrenschmerzen	1 (8,3)	2	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	2
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (8,3)	3	0	0	1 (6,3)	1	0	0	2 (6,5)	4
Stomatitis	1 (8,3)	3	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	3

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

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)	
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)			
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse
Abdominale Distension	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	0	1 (100,0)	1	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Schmerzen	0	0	1 (100,0)	1	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Leber- und Gallenerkrankungen	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Venookklusive Lebererkrankung	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Erkrankungen des Immunsystems	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Graft-versus-Host-Syndrom	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (8,3)	1	0	0	7 (43,8)	12	0	0	8 (25,8)	13
Septischer Schock	0	0	0	0	3 (18,8)	4	0	0	3 (9,7)	4
Pneumonie	1 (8,3)	1	0	0	1 (6,3)	1	0	0	2 (6,5)	2
Streptokokken Sepsis	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Bakteriämie	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Gehirnabszess	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Escherichia Sepsis	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1

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

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)	
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)			
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse
Pneumonie durch Pseudomonas	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Sepsis	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Infektion eines Gefäß-Medizinprodukts	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Untersuchungen	0	0	0	0	2 (12,5)	3	0	0	2 (6,5)	3
Erhöhte Transaminase	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Erniedrigte Thrombozytenzahl	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Erniedrigte Zahl weißer Blutkörperchen	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Alkaloses	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (8,3)	2	0	0	2 (12,5)	2	0	0	3 (9,7)	4
Arthralgie	1 (8,3)	2	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	2
Rhabdomyolyse	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Systemischer Lupus erythematodes	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1

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

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)	
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)			
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	0	0	0	2 (12,5)	4	0	0	2 (6,5)	4
Anurie	0	0	0	0	2 (12,5)	2	0	0	2 (6,5)	2
Azotämie	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Glomerulonephritis	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	3 (25,0)	3	0	0	3 (18,8)	5	0	0	6 (19,4)	8
Atembeschwerden	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Hämoptyse	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Oropharyngaler Schmerz	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Hypoxie	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Pleuraerguss	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Pulmonales Ödem	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Opazität in der Lunge	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Atemstillstand	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Gefäßerkrankungen	1 (8,3)	1	0	0	2 (12,5)	4	0	0	3 (9,7)	5
Bluthochdruck	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Niedriger Blutdruck	0	0	0	0	2 (12,5)	1	0	0	2 (6,5)	1

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

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)		
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)				
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	
Kreislaufkollaps	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Periphere Venenerkrankung	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	0	1 (3,2)	1

Datenschnitt: 16.02.2023

a: Von der Prüferin bzw. vom Prüfer bestätigt, dass es sich nicht um IA- oder IM-Infektionen handelt.

b: Die 31 in die Studie eingeschlossenen Patient:innen bilden die FAS- bzw. die SAF-Population.

FAS: Full Analysis Set, IA: invasive Aspergillose, IFD: Invasive Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease), IM: invasive Mukormykose, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: Anzahl der Studienteilnehmenden, n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit Ereignis, PT: Preferred Term nach MedDRA, SAF: Safety Analysis Set, SOC: System Organ Class nach MedDRA, UE: Unerwünschtes Ereignis

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

Tabelle 4-60: Ergebnisse für interventionsbedingte schwere unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAF-Population

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)	
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)			
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse
Sicherheit – Interventionsbedingte schwere UE nach SOC und PT										
SOC										
PT										
Gefäßerkrankungen	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Niedriger Blutdruck	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Datenschnitt: 16.02.2023										
a: Von der Prüferin bzw. vom Prüfer bestätigt, dass es sich nicht um IA- oder IM-Infektionen handelt.										
b: Die 31 in die Studie eingeschlossenen Patient:innen bilden die FAS- bzw. die SAF-Population.										
FAS: Full Analysis Set, IA: invasive Aspergillose, IFD: Invasive Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease), IM: invasive Mukormykose, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: Anzahl der Studienteilnehmenden, n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit Ereignis, PT: Preferred Term nach MedDRA, SAF: Safety Analysis Set, SOC: System Organ Class nach MedDRA, UE: Unerwünschtes Ereignis										

Die häufigsten schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient:innen der Gesamtpopulation auftraten sind folgenden SOC zuzuordnen (Tabelle 4-59):

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (25,8 %)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (19,4 %)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (9,7 %)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (9,7 %)
- Gefäßerkrankungen (9,7 %)
- Erkrankungen des Herzens (6,5 %)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (6,5 %)
- Untersuchungen (6,5 %)
- Erkrankungen der Nieren und Harnwege (6,5 %)

Auf PT-Ebene waren septischer Schock (9,7 %), Pneumonie (6,5 %), Anurie (6,5 %) und niedriger Blutdruck (6,5 %) am häufigsten vertreten.

In der Gesamtpopulation hat kein interventionsbedingtes schweres UE die Häufigkeitsschwelle von 5 % erreicht (Tabelle 4-60).

Die häufigsten schweren UE, die bei mindestens 5 % der Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose auftraten sind folgenden SOC zuzuordnen (Tabelle 4-59):

- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (25,0 %)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (8,3 %)
- Erkrankungen des Herzens (8,3 %)
- Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (8,3%)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (8,3 %)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (8,3 %)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (8,3 %)
- Gefäßerkrankungen (8,3 %)

Zu den häufigsten PT, die bei jeweils 1 Patientin bzw. 1 Patienten (8,3 %) auftraten, zählten febrile Neutropenie, Herz- und Atemstillstand, Ohrenschmerzen, Stomatitis, Pneumonie, Arthralgie, Hämoptyse, oropharyngaler Schmerz, Atemstillstand und Kreislaufkollaps.

Die Tabelle 4-60 zeigt, dass keines der aufgetretenen schweren UE bei Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose als interventionsbedingt eingestuft wurde.

Auch die schweren UE traten bereits häufig in der medizinischen Vorgeschichte vieler Patient:innen auf und die Häufigkeit dieser UE hat sich unter der Behandlung mit Isavuconazol nicht erkennbar erhöht.

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAF-Population

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)	
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)			
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse
Sicherheit – SUE nach SOC und PT										
SOC										
PT										
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (16,7)	3	0	0	0	0	0	0	2 (6,5)	3
Febrile Neutropenie	2 (16,7)	3	0	0	0	0	0	0	2 (6,5)	3
Erkrankungen des Herzens	1 (8,3)	1	0	0	1 (6,3)	1	0	0	2 (6,5)	2
Herz- und Atemstillstand	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Perikarderguss	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Ohrenschmerzen	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (16,7)	4	0	0	1 (6,3)	1	0	0	3 (9,7)	5
Stomatitis	2 (16,7)	4	0	0	0	0	0	0	2 (6,5)	4
Abdominale Distension	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1

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

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)		
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)				
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (8,3)	3	0	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Schmerzen an der Infusionsstelle	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Pruritus an der Infusionsstelle	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Reaktion an der Injektionsstelle	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Leber- und Gallenerkrankungen	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	0	1 (3,2)	1
Venookklusive Lebererkrankung	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	0	1 (3,2)	1
Erkrankungen des Immunsystems	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	0	1 (3,2)	1
Graft-versus-Host-Syndrom	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	0	1 (3,2)	1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (16,7)	2	0	0	8 (50,0)	12	0	0	0	10 (32,3)	14
Septischer Schock	0	0	0	0	3 (18,8)	4	0	0	0	3 (9,7)	4
Bakteriämie	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	0	1 (3,2)	1
Bakterielle Sepsis	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Gehirnabszess	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	0	1 (3,2)	1
Escherichia Sepsis	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	0	1 (3,2)	1

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

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)	
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)			
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse
Pneumokokken Sepsis	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Pneumonie durch Pseudomonas	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Pneumonie	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Sepsis	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Streptokokken Sepsis	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Infektion eines Gefäß- Medizinprodukts	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Infusionsbezogene Reaktionen	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochenerkrank- ungen	2 (16,7)	3	0	0	1 (6,3)	1	0	0	3 (9,7)	4
Arthralgie	1 (8,3)	2	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	2
Rhabdomyolyse	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Synovitis	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Anurie	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1

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

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)	
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)			
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	2 (16,7)	2	0	0	1 (6,3)	1	0	0	3 (9,7)	3
Hämoptyse	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Pleuraerguss	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Atemstillstand	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Soziale Umstände	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Soziale Probleme	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Gefäßerkrankungen	1 (8,3)	1	0	0	1 (6,3)	1	0	0	2 (6,5)	2
Kreislaufkollaps	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Bluthochdruck	0	0	0	0	1 (6,3)	0	0	0	1 (3,2)	1
Datenschnitt: 16.02.2023 a: Von der Prüferin bzw. vom Prüfer bestätigt, dass es sich nicht um IA- oder IM-Infektionen handelt. b: Die 31 in die Studie eingeschlossenen Patient:innen bilden die FAS- bzw. die SAF-Population. FAS: Full Analysis Set, IA: invasive Aspergillose, IFD: Invasive Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease), IM: invasive Mukormykose, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: Anzahl der Studienteilnehmenden, n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit Ereignis, PT: Preferred Term nach MedDRA, SAF: Safety Analysis Set, SOC: System Organ Class nach MedDRA, UE: Unerwünschtes Ereignis										

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für interventionsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAF-Population

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)	
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)			
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse
Sicherheit – Interventionsbedingte SUE nach SOC und PT										
SOC										
PT										
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (8,3)	3	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	3
Schmerzen an der Infusionsstelle	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Pruritus an der Infusionsstelle	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Reaktion an der Injektionsstelle	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1

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

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)		
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)				
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Infusionsbezogene Reaktionen	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1

Datenschnitt: 16.02.2023

a: Von der Prüferin bzw. vom Prüfer bestätigt, dass es sich nicht um IA- oder IM-Infektionen handelt.

b: Die 31 in die Studie eingeschlossenen Patient:innen bilden die FAS- bzw. die SAF-Population.

FAS: Full Analysis Set, IA: invasive Aspergillose, IFD: Invasive Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease), IM: invasive Mukormykose, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: Anzahl der Studienteilnehmenden, n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit Ereignis, PT: Preferred Term nach MedDRA, SAF: Safety Analysis Set, SOC: System Organ Class nach MedDRA, UE: Unerwünschtes Ereignis

Die häufigsten SUE, die bei mindestens 5 % der Patient:innen der Gesamtpopulation auftraten sind folgenden SOC zuzuordnen (Tabelle 4-61):

- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (32,3 %)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (9,7 %)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (9,7 %)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (9,7 %)
- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (6,5 %)
- Erkrankungen des Herzens (6,5 %)
- Gefäßerkrankungen (6,5 %)

Auf PT-Ebene waren septischer Schock (9,7 %), febrile Neutropenie (6,5 %) und Stomatitis (6,5 %) am häufigsten vertreten.

In der Gesamtpopulation hat kein interventionsbedingtes SUE die Häufigkeitsschwelle von 5 % erreicht (Tabelle 4-62).

Die häufigsten SUE, die bei mindestens 5 % der Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose auftraten sind folgenden SOC zuzuordnen (Tabelle 4-61):

- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (16,7 %)
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (16,7 %)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (16,7 %)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (16,7 %)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (16,7 %)
- Erkrankungen des Herzens (8,3 %)
- Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths (8,3 %)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (8,3 %)
- Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (8,3 %)
- Soziale Umstände (8,3 %)
- Gefäßerkrankungen (8,3 %)

Die häufigsten PT waren mit jeweils 16,7 % febrile Neutropenie und Stomatitis. Die PT, die bei jeweils 1 Patientin bzw. 1 Patienten (8,3 %) mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose auftraten, waren Herz- und Atemstillstand, Ohrenschmerzen, Schmerzen an der Infusionsstelle, Pruritus an der Infusionsstelle und Reaktion an der Injektionsstelle, bakterielle Sepsis, Pneumonie, infusionsbezogene Reaktionen, Arthralgie, Synovitis, Hämoptyse, Atemstillstand, soziale Probleme und Kreislaufkollaps.

Tabelle 4-62 zeigt, dass nur SUE der SOC (PT) allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (PT Schmerzen an der Infusionsstelle, Pruritus an der Infusionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle) und Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (PT Infusionsbezogene Reaktionen) bei jeweils 1 Patienten bzw. 1 Patientin

mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose (8,3 %) als interventionsbedingt eingestuft wurden.

Die Häufigkeiten und Arten der SUE, die in dieser Studie auftraten, spiegelten im Allgemeinen die komplexen medizinischen Vorgeschichten der Kinder und Jugendlichen wider, die häufig Immunsuppression, Infektionen, schwere genetische Erkrankungen und maligne Erkrankungen beinhaltete.

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAF-Population

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)	
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)			
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse
Sicherheit – Therapieabbruch aufgrund von UE nach SOC und PT										
SOC										
PT										
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Reaktion an der Injektionsstelle	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Hämoptyse	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Gefäßerkrankungen	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Niedriger Blutdruck	0	0	0	0	1 (6,3)	0	0	0	1 (3,2)	1
Datenschnitt: 16.02.2023										
a: Von der Prüffärztin bzw. vom Prüfarzt bestätigt, dass es sich nicht um IA- oder IM-Infektionen handelt.										
b: Die 31 in die Studie eingeschlossenen Patient:innen bilden die FAS- bzw. die SAF-Population.										

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

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)	
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)			
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse
FAS: Full Analysis Set, IA: invasive Aspergillose, IFD: Invasive Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease), IM: invasive Mukormykose, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: Anzahl der Studienteilnehmenden, n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit Ereignis, PT: Preferred Term nach MedDRA, SAF: Safety Analysis Set, SOC: System Organ Class nach MedDRA, UE: Unerwünschtes Ereignis										

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Therapieabbruch aufgrund interventionsbedingter UE nach SOC und PT aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – SAF-Population

Studie 9766-CL-0107	IFD Kategorie								Gesamt ^b (N = 31)	
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 12)		IM nachgewiesen oder wahrscheinlich (N = 1)		IFD möglich (N = 16)		IFD andere ^a (N = 2)			
	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse	Patienten n (%)	Anzahl Ereignisse
Sicherheit – Therapieabbruch aufgrund interventionsbedingter UE nach SOC und PT										
SOC										
PT										
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Reaktion an der Injektionsstelle	1 (8,3)	1	0	0	0	0	0	0	1 (3,2)	1
Gefäßerkrankungen	0	0	0	0	1 (6,3)	1	0	0	1 (3,2)	1
Niedriger Blutdruck	0	0	0	0	1 (6,3)	0	0	0	1 (3,2)	1
Datenschnitt: 16.02.2023 a: Von der Prüferin bzw. vom Prüfer bestätigt, dass es sich nicht um IA- oder IM-Infektionen handelt. b: Die 31 in die Studie eingeschlossenen Patient:innen bilden die FAS- bzw. die SAF-Population. FAS: Full Analysis Set, IA: invasive Aspergillose, IFD: Invasive Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease), IM: invasive Mukormykose, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, N: Anzahl der Studienteilnehmenden, n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit Ereignis, PT: Preferred Term nach MedDRA, SAF: Safety Analysis Set, SOC: System Organ Class nach MedDRA, UE: Unerwünschtes Ereignis										

Die Therapieabbrüche aufgrund von UE, die bei Patient:innen der Gesamtpopulation auftraten, sind folgenden SOC zuzuordnen (Tabelle 4-63):

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (3,2 %)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (3,2 %)
- Gefäßerkrankungen (3,2%)

In jeder der SOC's trat jeweils 1 PT bei einer Patientin bzw. einem Patienten auf. Auf PT-Ebene waren die Therapieabbrüche aufgrund von UE in der Gesamtpopulation den PT Reaktion an der Injektionsstelle (3,2 %), Hämoptyse (3,2 %) und niedriger Blutdruck (3,2 %) zuzuordnen.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Reaktion an der Injektionsstelle) und Gefäßerkrankungen (PT Niedriger Blutdruck) wurden hierbei als interventionsbedingt eingestuft (Tabelle 4-64). Diese UE sind auch den SUE (Reaktion an der Injektionsstelle) und den schweren UE (Niedriger Blutdruck) zuzuordnen.

Die Therapieabbrüche aufgrund von UE betrafen in der Kohorte mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose jeweils nur 1 Patientin bzw. 1 Patienten (8,3 %) und sind folgenden SOC (PT) zuzuordnen (Tabelle 4-63):

- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Reaktion an der Injektionsstelle)
- Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (Hämoptyse)

Unter den UE, die in der Kohorte mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Aspergillose zum Therapieabbruch geführt haben, wurde nur die SOC (PT) allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Reaktion an der Injektionsstelle, auch den SUE zuzuordnen) als interventionsbedingt eingestuft (Tabelle 4-64).

4.3.2.3.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 dargelegt, werden aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmenden und der damit verbundenen fehlenden Aussagekraft der Ergebnisse keine Subgruppenanalysen im Dossier präsentiert.

Die in der Studie 9766-CL-0107 durchgeführten Subgruppenanalysen haben einen rein informativen Charakter und sind in Anhang 4-G ersichtlich.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Quellen
9766-CL-0107	<ul style="list-style-type: none">• Studienbericht (63) inkl. Protokoll (61) und SAP (62): <i>A Phase 2, Open-Label, Non-Comparative, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Efficacy and Pharmacokinetics of Isavuconazonium Sulfate for the Treatment of Invasive Aspergillosis (IA) or Invasive Mucormycosis (IM) in Pediatric Subjects</i>• Studienregistereinträge (22-24)• Publikation (103)

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Isavuconazol (CRESEMBA) wird angewendet bei Patienten ab 1 Jahr zur Behandlung der

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

Offizielle Leitlinien über die angemessene Anwendung von Antimykotika sind zu berücksichtigen (6).

Isavuconazol ist für Patient:innen ab 1 Jahr zugelassen. Das vorliegende Modul 4A befasst sich mit der Zulassungserweiterung für **Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr**, wovon Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis unter 18 Jahren umfasst sind, **mit invasiver Aspergillose**.

Aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns ist die Studie 9766-CL-0107 dem Evidenzlevel IV zuzuordnen. Es ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen. Auf eine Bewertung endpunktspezifischer Verzerrungsaspekte wird daher verzichtet. Studiendesign und -methodik werden anhand des TREND-Statements in Anhang 4-E berichtet.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte in den Nutzendimensionen *Mortalität*, *Morbidität* und *Sicherheit*. Die Erhebungsinstrumente der jeweiligen Endpunkte sind in der Indikation allgemein akzeptiert (Abschnitt 4.2.5.2).

Im vorliegenden Modul 4A werden die Ergebnisse der pivotalen einarmigen Phase II-Zulassungsstudie 9766-CL-0107 als bestverfügbare Evidenz deskriptiv dargestellt. Die darin untersuchten patientenrelevanten Endpunkte sind geeignet, die Wirksamkeit und Sicherheit von Isavuconazol für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose nachzuweisen und einen therapeutisch relevanten Zusatznutzen für die Zielpopulation abzuleiten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die invasive Aspergillose ist eine seltene Infektion, die altersübergreifend vornehmlich bei Patient:innen mit bestimmten angeborenen Immundefekten (z. B. septische Granulomatose) sowie bei immunsupprimierten Patient:innen auftritt (7, 8). Typische Risikofaktoren, die eine Aspergillose begünstigen, sind hier hämatologische Krebserkrankungen (AML, ALL), HSZT, Organtransplantation, Kortikosteroidtherapie, GvHD, prolongierte schwere Neutropenie (definiert als absolute Granulozytenzahl $< 500/\mu\text{l}$ über mindestens 10 Tage), bestimmte Virusinfektionen (z. B. Influenza, SARS-CoV-2, HIV) sowie chronische Lungenerkrankungen (9-17). Folglich haben Patient:innen mit invasiver Aspergillose bereits schwerwiegende Grunderkrankungen. Trotz Verbesserungen bei der Prävention und Behandlung von IFD ist die invasive Aspergillose auch bei Kindern und Jugendlichen mit einer hohen Mortalitätsrate assoziiert (18). bleibt eine invasive Aspergillose unbehandelt, so liegt die Mortalität bei über 95 % (19). Dies unterstreicht die Notwendigkeit einer frühzeitigen und adäquaten Behandlung dieser lebensbedrohlichen invasiven Pilzinfektionen (12, 20, 21) (siehe auch Abschnitt 3.2.1 in Modul 3 A). Aufgrund der Seltenheit der Infektion, der herausfordernden Diagnosestellung, der schnellen Progredienz, der hohen direkten und indirekten Mortalitätsrate sowie dem Mangel an wirksamen und sicheren Therapieoptionen, stellt die invasive Aspergillose nicht nur bei Kindern und Jugendlichen eine akut lebensbedrohliche Infektion dar (8). Eine zusätzliche Herausforderung ist, dass Kinder und Jugendliche mit invasiver Aspergillose aufgrund ihrer schwerwiegenden Grunderkrankungen in aller Regel bereits mit einer Vielzahl an Medikamenten behandelt werden und daher die Therapie einer durch die Grundkrankheit mitbedingten invasiven Pilzinfektion zu möglichst wenigen potenziellen Wechselwirkungen führen sollte. Der therapeutische Bedarf an sicheren, wirksamen und für pädiatrische Patient:innen zugelassenen Wirkstoffen, die die Mortalität und Morbidität der Patient:innen mit invasiver Aspergillose senken, ist damit sehr hoch.

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Isavuconazol gelten durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 22.08.2024 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V, als belegt. Die Quantifizierung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Isavuconazol im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen einarmigen Phase II-Zulassungsstudie 9766-CL-0107 (22-24).

Aufgrund der Seltenheit der Infektion konnten insgesamt nur 31 Patient:innen rekrutiert werden. Davon waren 19 Patient:innen (61,3 %) kaukasischer Herkunft. Somit lassen sich die Ergebnisse grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragen.

Für die Ableitung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus den in der AM-NutzenV festgelegten Nutzendimensionen Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (Gesamtansprechen, klinisches Ansprechen, radiologisches Ansprechen, mykologisches Ansprechen) und Sicherheit (UE), die in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellt sind, berücksichtigt. Der kombinierte Endpunkt Gesamtansprechen setzt sich aus den Endpunkten klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen zusammen. Der Endpunkt mykologisches Ansprechen kann als nicht unmittelbar patientenrelevant eingestuft werden und folglich auch der kombinierte Endpunkt Gesamtansprechen. Um ein umfassendes Bild über das Ansprechen zu erhalten, werden beide Endpunkte, Gesamtansprechen und mykologisches Ansprechen, supportiv im Dossier dargestellt.

Die Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Isavuconazol zur Behandlung der invasiven Aspergillose bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr erfolgt auf Basis der in Abschnitt 4.3.2.3.3 dargestellten Ergebnisse. In der nachfolgenden Tabelle 4-65 werden die Ergebnisse für jeden patientenrelevanten Endpunkt zusammengefasst, um anschließend das Ausmaß des Zusatznutzens anhand dieser Ergebnisse zu diskutieren. Dabei sind auch die Ergebnisse in der Gesamtpopulation (einschließlich Kinder und Jugendliche mit einer möglichen Pilzinfektion) zu berücksichtigen, da die Diagnosestellung sehr herausfordernd und nur durch eine Kombination mehrerer diagnostischer Tests möglich ist, sodass häufig bereits bei Verdacht auf eine Pilzinfektion eine empirische antimykotischen Behandlung begonnen werden muss.

Die Ergebnisse der Studie werden auch in Kontext zur Phase III-Studie 9776-CL-0104 (SECURE) diskutiert, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Isavuconazol im Vergleich zu Voriconazol bei Erwachsenen mit invasiver Aspergillose untersucht wurde.

Tabelle 4-65: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Isavuconazol (Studie 9766-CL-0107) – invasive Aspergillose (ITT-Analyse)

Endpunkt	Nachgewiesene oder wahrscheinliche IA (N = 12): n (%) ^a						Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
	Gesamtpopulation (N = 31): n (%) ^{a, b}						
	EOT ^c		Tag 42		Tag 84		
Mortalität							
Gesamtmortalität ^d	IA: 0 (0) (0; 0)		IA: 1 (8,3) (0,21; 38,48)		IA: 2 (16,7) (2,09; 48,41)		Nicht quantifizier- barer Zusatznutzen
	Gesamt: 0 (0) (0; 0)		Gesamt: 2 (6,5) (0,79; 21,42)		Gesamt: 3 (9,7) (2,04; 25,75)		
Morbidität							
Klinisches Ansprechen gemäß Prüfväert:in^d							
	IA:	Gesamt:	IA:	Gesamt:	IA:	Gesamt:	Nicht quantifizier- barer Zusatznutzen
Erfolg ^e	8 (66,7)	19 (61,3)	5 (41,7)	13 (41,9)	4 (33,3)	10 (32,3)	
Versagen	3 (25,0)	9 (29,0)	0 (0,0)	3 (9,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Nicht auswertbar	0 (0,0)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Radiologisches Ansprechen gemäß AC							
	IA:	Gesamt:	IA:	Gesamt:	IA:	Gesamt:	Nicht quantifizier- barer Zusatznutzen
Erfolg ^f	8 (66,7)	16 (51,6)	4 (33,3)	9 (29,0)	5 (41,7)	8 (25,8)	
Versagen ^f	2 (16,7)	5 (16,1)	0 (0,0)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Nicht auswertbar ^f	2 (16,7)	10 (32,3)	1 (8,3)	7 (22,6)	0 (0,0)	3 (9,7)	
Mykologisches Ansprechen gemäß AC^g							
	IA:	Gesamt:	IA:	Gesamt:	IA:	Gesamt:	Nicht quantifizier- barer Zusatznutzen
Erfolg ^f	9 (75,0)	11 (35,5)	4 (33,3)	6 (19,4)	5 (41,7)	6 (19,4)	
Versagen ^f	3 (25,0)	4 (12,9)	1 (8,3)	1 (3,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Nicht auswertbar ^f	0 (0,0)	16 (51,6)	0 (0,0)	11 (35,5)	0 (0,0)	5 (16,1)	
Gesamtansprechen gemäß AC^{d, g}							
	IA:	Gesamt:	IA:	Gesamt:	IA:	Gesamt:	Nicht quantifizier- barer Zusatznutzen
Erfolg ^f	8 (66,7)	17 (54,8)	4 (33,3)	9 (29,0)	5 (41,7)	8 (25,8)	
Versagen ^f	2 (16,7)	4 (12,9)	0 (0,0)	2 (6,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Nicht auswertbar ^f	2 (16,7)	10 (32,3)	1 (8,3)	7 (22,6)	0 (0,0)	3 (9,7)	
Keine Bewertung ^d	-	-	7	13 (41,9)	7	20 (64,5)	

Endpunkt	Nachgewiesene oder wahrscheinliche IA (N = 12): n (%) ^a Gesamtpopulation (N = 31): n (%) ^{a, b}			Zusatznutzen Ausmaß und Wahrscheinlichkeit
	EOT ^c	Tag 42	Tag 84	
Sicherheit^h				
UE – Gesamtraten				
UE	IA: 11 (91,7) Gesamt: 29 (93,5)			Nicht quantifizier- barer Zusatznutzen
Interventions- bedingte UE	IA: 3 (25,0) Gesamt: 9 (29,0)			
Schwere UE	IA: 6 (50,0) Gesamt: 16 (51,6)			
Interventions- bedingte schwere UE	IA: 0 (0,0) Gesamt: 1 (3,2)			
SUE	IA: 9 (75,0) Gesamt: 18 (58,1)			
Interventions- bedingte SUE	IA: 1 (8,3) Gesamt: 1 (3,2)			
Therapieabbruch aufgrund von UE	IA: 2 (16,7) Gesamt: 3 (9,7)			
Therapieabbruch aufgrund inter- ventionsbedingter UE	IA: 1 (8,3) Gesamt: 2 (6,5)			
Datenschnitt: 16.02.2023				
a: Für die Gesamtmortalität wird außerdem das 95%-KI ausgegeben. Ein Todesfall stand im Zusammenhang mit einer Progression der Pilzinfektion. Weitere Todesursachen waren ein Herzkreislauf-Kollaps infolge der Grunderkrankung „atypisches Typ 2-Griscelli-Syndrom“ sowie ein septischer Schock, der ebenfalls auf die Grunderkrankung zurückzuführen war.				
b: Die 31 Patient:innen in der Gesamtpopulation setzen sich aus 12 Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher IA, 1 Patient:in mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher IM, 16 Patient:innen mit einer möglichen IFD sowie 2 Patient:innen mit nachweislich keiner IA oder IM zusammen.				
c: Das AC lieferte keine Bewertung des Gesamtansprechens für einen bestimmten Zeitpunkt, wenn die Studienbehandlung bereits vor diesem Zeitpunkt abgeschlossen war. D. h., wenn das EOT der Patientin bzw. des Patienten vor Tag 42 eintrat, wurde keine AC-Bewertung für die Tage 42 und Tag 84 vorgenommen. Für diese Patient:innen liegt folglich nur eine EOT-Auswertung vor.				
d: Da das AC bzw. die Prüfer:in oder der Prüfer:in keinen Kontakt zu den Kindern und Jugendlichen hatten das klinische Ansprechen nicht sinnvoll bewerten konnte, wurde zur Beurteilung des Gesamtansprechens die Auswertung des klinischen Ansprechens gemäß Prüfer:in herangezogen.				
e: Ein erfolgreiches klinisches Ansprechen war definiert als das Verschwinden aller infektionsbedingten Anzeichen und Symptome oder das Abklingen infektionsbedingter klinischer Symptome oder körperlicher Befunde. Darunter fielen Symptome wie Fieber, Dyspnoe, Bluthusten, produktiver und nicht produktiver Husten, Nasenausfluss, Pleuraschmerz, Pleurareiben oder erythematöse Papeln oder Knötchen.				
f: Die Unterkategorien für <i>Erfolg</i> , <i>Versagen</i> und <i>nicht auswertbar</i> sind der Tabelle 4-51 zu entnehmen.				
g: Nicht unmittelbar patientenrelevant und daher supportiv				
h: Interventionsbedingten UE dienen als supportive Analyse.				
AC: unabhängiges Review-Komitee (Adjudication Committee), d. h.: das heißt, EOT: Behandlungsende (End of Treatment), IA: Invasive Aspergillose, IFD: invasive Pilzinfektion, IM: Invasive Mukormykose, ITT: Intention to Treat, N: Anzahl der Studienteilnehmenden, n: Anzahl der Studienteilnehmenden mit Ereignis, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschte Ereignisse				

Zusammenfassung der Ergebnisse

Da es sich bei der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 um eine einarmige Phase II-Studie handelt, erfolgt die Ergebnisdarstellung in deskriptiver Form.

Mortalität

Gesamtmortalität

Invasive Aspergillosen verlaufen unbehandelt bei über 95 % der Patient:innen tödlich, weshalb ein schneller und adäquater Therapiebeginn entscheidend für das Überleben der Patient:innen ist. Unter den drei verstorbenen Kindern und Jugendlichen starb niemand während der Behandlung mit Isavuconazol, weshalb keine Todesfälle zum EOT zu verzeichnen waren. Alle Todesfälle ereigneten sich in der Follow-up-Phase bei Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener invasiver Aspergillose bzw. einer möglichen IFD. Kein Todesfall stand in Zusammenhang mit der Studienmedikation. Ein:e Patient:in mit nachgewiesener Aspergillose verstarb aufgrund einer Progression der IFD, die anderen beiden Patient:innen verstarben an den Folgen ihrer Grunderkrankungen.

Im Vergleich zur Phase III-Studie 9776-CL-0104 (SECURE) bei Erwachsenen war die Gesamtmortalität bis Tag 42 und Tag 84 in der vorliegenden pädiatrischen Population mit 6,5 % bzw. 9,7 % niedriger als in der Erwachsenenpopulation (18,6 % bzw. 29,1 % im Isavuconazol-Arm). Die Ergebnisse der Gesamtmortalität lagen bei erwachsenen Patient:innen mit gesicherter invasiver Aspergillose ebenfalls in dieser Spanne (25). Im Voriconazol-Arm der ITT-Population der SECURE Studie lag die Gesamtmortalität bei 20,2 % zu Tag 42 bzw. 31,0 % zu Tag 84 und bei erwachsenen Patient:innen mit gesicherter invasiven Aspergillose (mITT) leicht darüber mit 22,2 % (Tag 42) bzw. 36,1 % (Tag 84) (25). Um diese Ergebnisse mit der Gesamtmortalität der bisher bevorzugten Therapien im Anwendungsgebiet, Voriconazol und Amphotericin B, zu vergleichen, lässt sich eine randomisierte, unverblindete Studie von Herbrecht et al. (2002) heranziehen (26). Diese schloss pädiatrische Patient:innen ab 12 Jahren mit invasiver Aspergillose ein und verglich die Behandlung von Voriconazol gegenüber Amphotericin B-Deoxycholat. Die Gesamtmortalität lag bei den pädiatrischen Patient:innen mit gesicherter Diagnose bei 29,2 % (Voriconazol) und bei 42,1 % (Amphotericin B-Deoxycholat) (26). Damit kann die Gesamtmortalität in der vorliegenden Studie 9766-CL-0107 als vergleichsweise niedrig eingestuft werden.

Morbidität

Der kombinierte Endpunkt Gesamtansprechen inkl. der Einzelendpunkte klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen stellten Wirksamkeitsendpunkte der Studie 9766-CL-0107 dar. Die AC-Auswertung des Gesamtansprechens sowie der Einzelkomponenten radiologisches und mykologisches Ansprechen wird im vorliegenden Modul 4A als Hauptanalyse betrachtet, da die AC-Bewertung durch unabhängige Expert:innen im Peer-Review-Verfahren durchgeführt wurde. Dies entspricht dem Standardvorgehen in klinischen Studien entspricht. Sofern die Behandlung der Kinder und Jugendlichen bereits vor Tag 42 bzw. Tag 84 beendet wurde, erfolgte protokollgemäß keine Auswertung des Ansprechens zu diesen Zeitpunkten durch das AC bzw. durch die Prüffärztin oder den Prüffarzt,

sondern nur eine Auswertung zum EOT. Protokollgemäß wurde daher zu Tag 42 bzw. Tag 84 nur für 19 bzw. 12 Kinder und Jugendliche in der Gesamtpopulation eine Bewertung des Ansprechens durchgeführt. Davon wurde für 6 bzw. 5 Kinder und Jugendliche mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose eine Beurteilung zu Tag 42 bzw. Tag 84 durchgeführt. Da die Mitglieder des AC keinen direkten Kontakt mit den Kindern und Jugendlichen hatten, konnten sie eine Verbesserung der klinischen Symptome nicht sinnvoll bewerten. Aus diesem Grund nahm das AC für den Großteil der Kinder und Jugendlichen keine Bewertung des klinischen Ansprechens vor. Für die Bewertung des Gesamtansprechens wurde daher das klinische Ansprechen gemäß Prüfarzt:in herangezogen. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden ausschließlich die patientenrelevanten Endpunkte klinisches Ansprechen (gemäß Prüfarzt:in) und radiologisches Ansprechen (gemäß AC) betrachtet. Die AC-Auswertung des mykologischen Ansprechens sowie des Gesamtansprechens werden jedoch supportiv dargestellt, um ein umfassendes Bild über das Therapieansprechen zu erhalten.

Klinisches Ansprechen

Ein erfolgreiches klinisches Ansprechen war definiert als das Verschwinden aller infektionsbedingten Anzeichen und Symptome oder das Abklingen infektionsbedingter klinischer Symptome oder körperlicher Befunde. Das klinische Ansprechen gemäß ITT bis EOT, Tag 42 und Tag 84 wertete die Prüfarztin bzw. der Prüfarzt bei 61,3 % (19/31), 41,9 % (13/31) bzw. 32,3 % (10/31) der Kinder und Jugendlichen der Gesamtpopulation als erfolgreich. Bezogen auf Patient:innen, für die gemäß Protokoll an Tag 42 bzw. Tag 84 eine Beurteilung des Ansprechens durchgeführt wurde, lag der Anteil bei 68,4 % (13/19) bzw. 83,3 % (10/12).

Bei Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose attestierte die Prüfarztin bzw. der Prüfarzt bis EOT, Tag 42 und Tag 84 bei 66,7 % (8/12), 41,7 % (5/12) bzw. 33,3 % (4/12) ein erfolgreiches klinisches Ansprechen. Bezogen auf Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Aspergillose, für die gemäß Protokoll an Tag 42 bzw. Tag 84 eine Beurteilung des Ansprechens durchgeführt wurde, lag der Anteil bei 83,33 % (5/6) bzw. 80 % (4/5).

Bei einem Großteil der Kinder und Jugendlichen konnte somit ein Verschwinden aller infektionsbedingten Anzeichen und Symptome oder das Abklingen infektionsbedingter klinischer Symptome (z. B. Fieber, Dyspnoe, Bluthusten, Pleuraschmerz) erreicht werden.

Radiologisches Ansprechen

Einen Erfolg im radiologischen Ansprechen gemäß ITT und AC bis EOT, Tag 42 und Tag 84 erzielten gemäß Einschätzung des AC 51,6 % (16/31), 29,0 % (9/31) bzw. 25,8 % (8/31) der Kinder und Jugendlichen in der Gesamtpopulation. Bezogen auf Kinder und Jugendliche, bei denen gemäß Protokoll eine Bewertung zu Tag 42 bzw. Tag 84 durchgeführt wurde, wurde das radiologische Ansprechen bei 47,4 % (9/19) bzw. 66,7 % (8/12) der Patient:innen als Erfolg gewertet. In der Kohorte mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose machte der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit einem erfolgreichen radiologischen

Ansprechen bis EOT, Tag 42 und Tag 84 66,7 % (8/12) 33,3 % (4/12) bzw. 41,7 % (5/12) gemäß ITT aus. Bezogen auf Patient:innen, bei denen gemäß Protokoll eine Bewertung zu Tag 42 bzw. Tag 84 durchgeführt wurde, waren es 66,7 % (4/6) bzw. 100 % (5/5).

Mykologisches Ansprechen

In der Gesamtpopulation wertete das AC das mykologische Ansprechen bis EOT, der Kinder und Jugendlichen als erfolgreich. In der Kohorte mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Aspergillose lag der Anteil der Kinder und Jugendlichen mit erfolgreichem mykologischem Ansprechen bis EOT bei 75,0 % (9/12). Unter Berücksichtigung der protokollgemäßen Auswertung an Tag 42 bzw. Tag 84 entspricht dies bei Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Aspergillose einem Anteil von 66,7 % (4/6) bzw. 100 % (5/5).

Gesamtansprechen

Das Gesamtansprechen bis EOT stuft das AC bei 54,8 % (17/31) der Kinder und Jugendlichen in der Gesamtpopulation als erfolgreich ein. Von den Kindern und Jugendlichen, für die gemäß Protokoll eine Beurteilung des Ansprechens an Tag 42 bzw. Tag 84 durchgeführt wurde, wurden entsprechend 47,4 % (9/19) bzw. 66,7 % (8/12) als Erfolg eingestuft. Bei Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose lag der Anteil mit erfolgreichem Gesamtansprechen bei 66,7 % (8/12).

Fazit zur Morbidität

Die vorliegenden Ergebnisse des klinischen Ansprechens bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr mit nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher IFD zu EOT von 61,3 % sind mit dem klinischen Ansprechen bei Erwachsenen mit nachgewiesener, wahrscheinlicher oder möglicher IFD aus der RCT-Studie 9776-CL-0104 (SECURE) vergleichbar. Hier lag der Anteil der erwachsenen Patient:innen mit einem erfolgreichem klinischen Ansprechen gemäß Prüfarzt:in zu EOT bei 67,6 %. Die Ergebnisse des klinischen Ansprechens lagen bei erwachsenen Patient:innen mit gesicherter invasiver Aspergillose bei 63,2 % (25) und bei Kindern und Jugendlichen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Aspergillose bei 66,7 %. Das erfolgreiche radiologische Ansprechen gemäß AC betrug bei Erwachsenen durchschnittlich 29 % und war damit niedriger als in der vorliegenden pädiatrischen Population (66,7 %) (27).

Bei Betrachtung von Voriconazol, dem bisherigen Therapiestandard im Anwendungsgebiet, lag das klinische Ansprechen in der SECURE-Studie für erwachsene Patient:innen mit gesicherter Diagnose einer invasiven Aspergillose zu EOT bei 66,7 %. Damit liegt das klinische Ansprechen von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen in derselben Größenordnung wie bei Erwachsenen mit nachgewiesener invasiver Aspergillose, die mit Voriconazol behandelt wurden. In der zuvor beschriebenen Studie von Herbrecht et al. (2002) zum Vergleich von Voriconazol versus Amphotericin B-Deoxycholat war nach 12 Wochen der Anteil an Patient:innen ab 12 Jahren mit einem erfolgreichem Ansprechen im Voriconazol-Arm signifikant größer als im Amphotericin B-Arm (52,8 % vs. 31,6 %) (26).

Vor dem Hintergrund, dass die Studienteilnehmenden Kinder und Jugendliche mit schweren Immundefekten sind, die im Rahmen ihrer schweren Grunderkrankungen an einer invasiven Aspergillose erkrankten, kann ein bestätigtes klinisches bzw. radiologisches Ansprechen bei mehr als der Hälfte der Kinder und Jugendlichen als Therapieerfolg gewertet werden.

Sicherheit

Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen wurde während der Studienlaufzeit fortlaufend dokumentiert. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Gesamtraten jeglicher UE, schwerer UE, SUE und der Therapieabbrüche aufgrund von UE herangezogen. Die Todesfälle aufgrund von UE werden im Rahmen der Gesamtmortalität präsentiert. In dieser Indikation ist zu berücksichtigen, dass die Kinder und Jugendlichen schwerwiegende Grunderkrankungen haben. So leiden die Patient:innen oft an schweren genetisch bedingten Erkrankungen oder an malignen Erkrankungen, die medikamentöse Therapien – häufig mit mehreren Substanzen, darunter auch immunsupprimierende Medikamente – notwendig macht und zu einer Beeinträchtigung mehrerer Arme des Immunsystems führt. Daher ist zu erwarten, dass ein Großteil der aufgetretenen UE in Zusammenhang mit der Grunderkrankung und deren Therapien stehen. Eine Betrachtung der von der Prüffärztin bzw. dem Prüfarzt als interventionsbedingt eingestuft UE ist daher notwendig.

UE – Gesamtraten

In der Gesamtpopulation traten bei 29 Kindern und Jugendlichen (93,5 %) und in der Population mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Aspergillose bei 11 Kindern und Jugendlichen (91,7 %) UE auf. Hiervon wurden 29,0 % bzw. 25,0 % als interventionsbedingt eingestuft.

Schwere UE zeigten sich in der Gesamtpopulation bei 16 Kindern und Jugendlichen (51,6 %). Bei Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose kam es bei 6 Kindern und Jugendlichen (50,0 %) zu schweren UE. Eine Einstufung der schweren UE als interventionsbedingt lag jedoch nur bei 1 Patient:in (3,2 %) bzw. keinem Patienten vor.

In der Gesamtpopulation waren bei 18 Kindern und Jugendlichen (58,1 %) SUE zu verzeichnen. In der Kohorte mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose traten SUE bei 9 Kindern und Jugendlichen (75,0 %) auf. Nur bei einem einzigen Patient:in mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose (8,3 % bzw. 3,2 % bezogen auf die Gesamtpopulation) wurde ein SUE als interventionsbedingt eingestuft.

Insgesamt kam es bei 3 Patient:innen (9,7 %) zum Therapieabbruch aufgrund von UE. Davon wurde ein UE als SUE eingestuft, ein UE als schwer und ein UE wurde sowohl den schweren als auch den SUE zugeordnet. Unter den Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose gab es 2 Patient:innen (16,7 %), die die Therapie aufgrund von UE abbrachen. Bei 2 Patient:innen in der Gesamtpopulation (6,5 %) bzw. 1 Patient:in (8,3 %) mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose wurden UE, die zum Therapieabbruch führten, als interventionsbedingt eingestuft.

Häufige UE – SOC/PT

Im Folgenden werden die in der vorliegenden Studie häufig aufgetretenen UE, schweren UE und SUE nach SOC und PT zusammengefasst.

Die **UE jeglichen Schweregrads**, die bei > 10 % der Patient:innen aufgetreten sind, waren in mehr als der Hälfte der Fälle den folgenden SOC zuzuordnen: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (67,7 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und des Mediastinums (58,1 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (58,1 %) und allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (58,1 %) (Tabelle 4-57 in Abschnitt 4.3.2.3.3.3.2). Diese UE traten auch häufig in der medizinischen Vorgeschichte vieler Patient:innen auf und die Häufigkeit dieser UE hat sich unter der Behandlung mit Isavuconazol nicht erkennbar erhöht.

In der Gesamtpopulation hat kein interventionsbedingtes UE die Häufigkeitsschwelle von 10 % erreicht (Tabelle 4-58 in Abschnitt 4.3.2.3.3.3.2).

In der Kohorte mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose traten **UE jeglichen Schweregrads** (> 10 % der Patient:innen) in mehr als der Hälfte der Fälle den in den folgenden SOC auf: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (66,7 %), allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (66,7 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (66,7 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (66,7 %) und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (50,0 %) (Tabelle 4-57 in Abschnitt 4.3.2.3.3.3.2).

Als interventionsbedingt wurden davon nur UE der SOC (PT) allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Schmerzen an der Infusionsstelle) und Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen bei jeweils 16,7 % der Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose eingestuft (Tabelle 4-58 in Abschnitt 4.3.2.3.3.3.2).

Schwere UE, die bei mindestens 5 % der Patient:innen in der Gesamtpopulation aufgetreten waren, waren unter anderem den SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (25,8 %) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (19,4 %) zuzuordnen (Tabelle 4-59 in Abschnitt 4.3.2.3.3.3.2).

Das Auftreten der schweren UE kann durch die jeweiligen Grunderkrankungen und deren Therapie erklärt werden und keines der als interventionsbedingt eingestuften schweren UE erreichte die Häufigkeitsschwelle von 5 % (Tabelle 4-60 in Abschnitt 4.3.2.3.3.3.2).

Bei Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose waren die häufigsten **schweren UE**, die bei mindestens 5 % der Patient:innen aufgetreten sind, am häufigsten der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (25,0 %) zuzuordnen (Tabelle 4-59 in Abschnitt 4.3.2.3.3.3.2).

Auch in dieser Kohorte überschritt keines der als interventionsbedingt eingestuften schweren UE die Häufigkeitsschwelle von 5 % (Tabelle 4-60 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Die **häufigsten SUE**, die bei mindestens 5 % der Patient:innen der Gesamtpopulation auftraten, waren am häufigsten der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (32,3 %) zuzuordnen (Tabelle 4-61 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2). Keines der SUE aus dieser SOC wurde als interventionsbedingt eingestuft.

In der Gesamtpopulation hat kein interventionsbedingtes SUE die Häufigkeitsschwelle von 5 % erreicht (Tabelle 4-62 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Bei Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose konnten **SUE**, die bei mindestens 5 % der Patient:innen auftraten, am häufigsten den folgenden SOC zugeordnet werden: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (16,7 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (16,7 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (16,7 %), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (16,7 %) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (16,7 %) (Tabelle 4-61 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Tabelle 4-62 zeigt, dass nur davon **SUE** der SOC (PT) allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (PT Schmerzen an der Infusionsstelle, Pruritus an der Infusionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle) und Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (PT Infusionsbezogene Reaktionen) als interventionsbedingt eingestuft wurden (Tabelle 4-62 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Davon traten vier PT (Schmerzen an der Infusionsstelle, Pruritus an der Infusionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle und Infusionsbezogene Reaktionen) bei derselben Patientin bzw. demselben Patienten auf,

Die Häufigkeiten und Arten der SUE, die in dieser Studie auftraten, spiegelten im Allgemeinen die komplexen medizinischen Vorgeschichten der Kinder und Jugendlichen wider, die häufig schwere genetische Erkrankungen und maligne Erkrankung beinhaltete, die durch immunsupprimierende Medikamente therapiert werden, die wiederum das Risiko für Infektionen erhöhen.

In der Gesamtpopulation waren **UE, die zum Therapieabbruch führten**, den SOC (PT) allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Reaktion an der Injektionsstelle, welches als SUE eingestuft wurde), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (sowohl schwer als auch schwerwiegend klassifizierte Hämoptyse) und Gefäßerkrankungen (als schwer eingestuft niedriger Blutdruck) zuzuordnen und traten jeweils bei 1 Patientin bzw. 1 Patienten (3,2 %) auf (Tabelle 4-63 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2). Davon wurden lediglich die beiden UE in den SOC (PT) Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Reaktion an der Injektionsstelle) und Gefäßerkrankungen (niedriger Blutdruck) als interventionsbedingt eingestuft (Tabelle 4-64 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Die Therapieabbrüche aufgrund von UE betrafen in der Kohorte mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose jeweils nur 1 Patientin bzw. 1 Patienten (8,3 %) und sind den SOC (PT) allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Reaktion an der Injektionsstelle) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums (Hämoptyse) zuzuordnen (Tabelle 4-63 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2). Nur das UE im SOC (PT) allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Reaktion an der Injektionsstelle) wurde dabei als interventionsbedingt eingestuft und ebenfalls als interventionsbedingtes SUE dokumentiert (Tabelle 4-64 in Abschnitt 4.3.2.3.3.2).

Fazit zur Sicherheit

Der Anteil an Patient:innen, die in der Gesamtpopulation ein UE hatten, war mit 93,5 % hoch. Auch die Anteile schwerer UE (51,6 %) und SUE (58,1 %) waren relativ hoch. Dieses Ergebnis war aufgrund der schwerwiegenden Grunderkrankungen, der komplexen medizinischen Vorgeschichte und der umfangreichen Medikationen zur Behandlung der Grunderkrankung z. B. mit Chemotherapeutika und anderen Immunsuppressiva für die vorliegende Population jedoch zu erwarten. Die berichteten UE sind dabei konsistent zu denen, die in einer pädiatrischen, größtenteils onkologischen Population unter Behandlung der Krebserkrankung zu erwarten sind. Dies drückt sich auch darin aus, dass nur wenige Ereignisse als interventionsbedingt eingestuft wurden und verdeutlicht, dass diese Differenzierung im vorliegenden Anwendungsgebiet von großer Bedeutung ist. Die UE, die während der Studie in der Gesamtpopulation auftraten, traten erwartungsgemäß auch in der Anamnese vieler Patient:innen gehäuft auf. Hierzu zählten Pyrexie (58,1 %), Diarrhö (25,8 %), Erbrechen (54,8 %), nicht-kardiale Brustschmerzen (19,4 %), Übelkeit (64,5 %) und aphthöses Ulkus (16,1 %). Im Allgemeinen blieb die Häufigkeit dieser Ereignisse während der Studienbehandlung nahezu konstant zu. Die UE Pyrexie, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö traten außerdem ähnlich häufig wie in der Phase III-Studie 9776-CL-0104 (SECURE) auf (25, 27). UE wie nicht-kardiale Brustschmerzen, Stomatitis und aphthöses Ulkus traten in der vorliegenden pädiatrischen Studie 9766-CL-0107 häufiger als bei erwachsenen Patient:innen auf. Diese waren jedoch nicht interventionsbedingt oder altersabhängig und standen vermutlich mit der zytostatischen Chemotherapie in Verbindung, die die Kinder erhalten hatten.

Die Häufigkeit von UE ist ebenfalls mit derjenigen bei erwachsenen Patient:innen in der Phase III-Studie 9776-CL-0104 (SECURE) vergleichbar. Dort lag der Anteil an Patient:innen mit UE bei 96,1 % und der Anteil ans UE, die als interventionsbedingt eingestuft wurden bei 42,4 % (25).

Die aufgetretenen UE in der Kohorte der Patient:innen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose sind in Art und Häufigkeit ebenfalls konsistent mit den Daten, die für Erwachsene Patient:innen mit invasiver Aspergillose in der Phase III-Studie 9776-CL-0104 (SECURE) berichtet wurden (25). Nur 39,0 % der UE wurden in dieser Kohorte als interventionsbedingt eingestuft. UE in den SOC Erkrankungen des Nervensystems, Erkrankungen der Nieren und Harnwege, Leber und Gallenerkrankungen und Erkrankungen des Immunsystems wurden in der vorliegenden Studie 9766-CL-0107 seltener berichtet als in der Phase III-Studie 9776-CL-0104 (SECURE) und waren in der Regel leicht bis moderat und

wurden als nicht-interventionsbedingt eingestuft. Nur UE im SOC Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen wurden in der vorliegenden pädiatrischen Studie 9766-CL-0107 häufiger beobachtet als in der Phase III-Studie 9776-CL-0104. Diese waren jedoch in der Regel leicht bis moderat: nur bei einer Patientin bzw. einem Patienten wurde ein UE in dieser SOC als SUE eingestuft.

In Übereinstimmung mit den Beobachtungen bei Erwachsenen (Phase III-Studie 9776-CL-0104 (SECURE): 52,1 %) trat mit 58,1 % bei mehr als der Hälfte der pädiatrischen Patient:innen in der Gesamtpopulation ein SUE auf. In der vorliegenden pädiatrischen Population waren septischer Schock, febrile Neutropenie und Stomatitis am häufigsten als SUE zu beobachten, ähnlich wie in der Erwachsenenpopulation der SECURE-Studie (25, 27). Die Häufigkeit und Art der in dieser Studie aufgetretenen SUE spiegeln somit die durch die Behandlung der schweren Grunderkrankung (vererbter Immundefekt, Krebserkrankung) der Patient:innen hervorgerufenen Probleme wider.

Die bevorzugten Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet lauten Voriconazol und Amphotericin B, für die eine Reihe von Nebenwirkungen bekannt sind. Besondere Warnhinweise bei der Verwendung von Voriconazol betreffen beispielsweise eine Verlängerung des QTc-Intervalls, Lebertoxizität, Phototoxizität, schwere arzneimittelinduzierte Hautreaktionen und Nebenwirkungen am Auge (28-30). Die Fachinformation von Voriconazol beschreibt weiterhin einen Trend zu einer Häufung von erhöhten Leberenzymen als UE bei Kindern und Jugendlichen. In Studien, die die Sicherheit von Voriconazol bei Kindern untersuchten, wurden ebenfalls visuelle Reaktionen und Lebertoxizität beobachtet. Die Inzidenz für UE, die das Auge betreffen lag dabei zwischen 8 % und 29 %, während leberbezogene Ereignisse eine Inzidenz von 25,8 % hatten (31-33). Die Zahl der eingeschlossenen Kinder und Jugendlichen in den Studien war jedoch gering.

Besondere Warnhinweise bei der Therapie mit liposomalen Amphotericin B betreffen vor allem anaphylaktische bzw. anaphylaktoide Reaktionen, schwerwiegende Infusionsreaktionen. Nebenwirkungen in Bezug auf Nephrotoxizität können nicht ausgeschlossen werden und besonders bei hohen Dosen konnten erhöhte Serumkreatininwerte, Hypokaliämie und Hypomagnesiämie beobachtet werden, weswegen zum Teil die Therapie mit diesem Medikament abgebrochen werden muss. Die Funktion der Nieren und der Leber sowie die Hämatopoese und Serumelektrolyte (vorzugsweise Magnesium, Kalium) müssen daher überwacht werden (34). In einer Studie zum Vergleich von liposomalen mit konventionellem Amphotericin B bei Patient:innen von 2 bis 80 Jahren mit persistierendem Fieber lag die Häufigkeit nephrotoxischer Effekte (erhöhtes Serumkreatinin) bei 12 % bei liposomalen Amphotericin B und bei 26 % bei konventionellem Amphotericin B (35). Erhöhte Serumkreatininwerte, Hypomagnesiämie und Hypokaliämie wurden in der vorliegenden Studie 9766-CL-0107 nicht als UE dokumentiert.

Ein Vergleich zwischen der Behandlung mit Voriconazol und Amphotericin B-Deoxycholat zeigte bei immungeschwächten IA-Patient:innen ab 12 Jahren ein höheres Aufkommen von visuellen Störungen, Halluzinationen und Verwirrung bei der Behandlung mit Voriconazol.

Schüttelfrost, Fieber oder beides war in der Amphotericin B behandelten Gruppe häufiger ebenso wie Nierenfunktionsstörung und Hypokaliämie (26).

Die oben beschriebenen Nebenwirkungen, die unter der Behandlung von Voriconazol und Amphotericin B bekannt sind, werden im Folgenden auch in der vorliegenden Studie 9766-CL-0107 betrachtet. In der in der Studie 9776-CL-0104 (SECURE) wurden diese Ereignisse auch als UE von besonderem Interesse untersucht. Psychiatrische Erkrankungen wurden in der pädiatrischen Population nicht bzw. selten beobachtet und keines davon wurde als schwer oder schwerwiegend eingestuft (9766-CL-0107: IA 0,0 %; Gesamt 6,5 % vs. SECURE: mITT 30,9 %; Gesamt 28,4 %). Das Auftreten von Augentoxizität war in beiden Studien vergleichbar (9766-CL-0107: IA 8,3 %; Gesamt 6,4 % vs. SECURE: mITT 8,9 %; Gesamt 8,2 %). Auch für Torsade de Pointes waren die Häufigkeiten vergleichbar (9766-CL-0107: IA 8,3 %; Gesamt 6,4 % vs. SECURE: mITT 8,9 %; Gesamt 5,8 %). Keines dieser Ereignisse wurde in der pädiatrischen Studie als interventionsbedingt klassifiziert. Hypersensitivitätsreaktionen/Anaphylaxie hingegen wurden bei Kindern häufiger dokumentiert als bei Erwachsenen (9766-CL-0107: IA 33,3 %; Gesamt 12,9 % vs. SECURE: mITT 0,8 %; Gesamt 1,9 %). Diese waren jedoch in fast allen Fällen leicht bis moderat. Nur bei 2 Patient:innen traten UE in dieser Kategorie auf, die als schwerwiegend eingestuft wurden, jedoch nur bei einem bzw. einer Patient:in konnte ein Zusammenhang mit Isavuconazol festgestellt werden (1 Patient:in mit den als SUE eingestuften PT Schmerzen an der Infusionsstelle, Pruritus an der Infusionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle, Infusionsbezogene Reaktionen). Eine akute Pankreatitis trat weder bei Erwachsenen noch bei Kindern auf. Nicht in der Studie 9776-CL-0104 (SECURE) als UE von besonderem Interesse definiert waren Lebertoxizität und Phototoxizität.

In der pädiatrischen Studie traten Ereignisse in der SOC Leber- und Gallenerkrankungen nur in der Kohorte von Patient:innen mit möglicher IFD auf (12,5 % bzw. 6,5 % bezogen auf die Gesamtpopulation). Leber und Gallenerkrankungen waren in der Gesamtpopulation und in der Kohorte mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose mit einem Anteil von 6,5 % bzw. 0 % äußerst selten vertreten und in der Regel leicht bis moderat. Dies traf ebenso auf Erkrankungen der Nieren und Harnwege zu, die bei 16,1 % der Kinder und Jugendlichen in der Gesamtpopulation bzw. 8,3 % der Kinder und Jugendlichen mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Aspergillose auftraten. Bei den meisten Patient:innen wurden diese UE als leicht bis moderat klassifiziert und keines dieser UE wurde als interventionsbedingt eingestuft. Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes traten hingegen mit einem Anteil von 35,5 % und 41,7 % in der Gesamtpopulation bzw. der Kohorte mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher invasiver Aspergillose häufiger auf. UE dieses SOC wurden jedoch als leicht und nicht-interventionsbedingt eingestuft und lassen sich bereits in der medizinischen Vorgeschichte der Kinder und Jugendlichen finden. Der vermehrte Auftreten von UE der Haut und des Unterhautgewebes ist daher wahrscheinlich auf die Grunderkrankungen und der zur Behandlung dieser eingesetzten Medikamente wie beispielsweise Glucocorticoid, Zytostatika oder Antibiotika zurückzuführen. Alle Ereignisse aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, die möglicherweise der Phototoxizität zugeordnet werden könnten (Urtikaria, Bullae, Windelausschlag, Erythem,

Papel, Verstärkte Hautpigmentierung, Hauttoxizität) wurden von den Prüfer:innen als leicht und nicht-interventionsbedingt eingestuft.

Die in der pädiatrischen Zulassungsstudie 9766-CL-0107 häufig aufgetretenen UE sind nach Einschätzung der Prüfer:innen bzw. des Prüfers überwiegend auf die Grunderkrankung und die Vielzahl von therapeutischen Medikamenten sowie der Begleitmedikation der Kinder und Jugendlichen, die ihrerseits mit einem hohen Risiko für UE einhergehen, zurückzuführen. Darüber hinaus decken sich die beobachteten UE und SUE anteilmäßig mit den Beobachtungen in der Erwachsenenpopulation. Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen ableiten, dass das Sicherheitsprofil altersübergreifend vergleichbar ist und Isavuconazol eine sichere und verträgliche Behandlung für Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose darstellt. Dies führte auch zu den hohen Empfehlungsgraden der Behandlung mit Isavuconazol in der ECIL-8-Leitlinie (20).

Insgesamt wurden in der Zulassungsstudie 9766-CL-0107 keine für die Pädiatrie spezifischen Sicherheitsaspekte identifiziert. Zusammenfassend zeigt sich, dass die Behandlung mit Isavuconazol auch bei Kindern und Jugendlichen gut verträglich und sicher ist.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen

Invasive Infektionen mit Schimmelpilzen wie die invasive Aspergillose oder Mukormykose sind seltene Infektionen, die jedoch aufgrund der schwierigen Diagnosestellung, verbunden mit einer schnellen Progredienz und einer hohen direkten und indirekten Mortalitätsrate sowie dem Mangel an wirksamen und sicheren Therapieoptionen, auch bei Kindern und Jugendlichen akut lebensbedrohliche Infektionen darstellen (36). Die besondere Gefährdung, die von Aspergillus-Erregern ausgeht, sieht auch die WHO und gruppiert *A. fumigatus* in die höchste Stufe (*critical group*) der Pilzerreger-Prioritätsliste ein (13). Weltweit ist ein Trend zum Anstieg invasiver Pilzinfektionen zu beobachten, der auf die wachsende Zahl immunsupprimierter Patient:innen, den verstärkten Einsatz neuartiger Immunsuppressions- und Chemotherapieprotokolle, die Verbesserungen der Überlebenschancen vorbehandelter Patient:innen und den breiteren Einsatz nicht-invasiver diagnostischer Tests zurückzuführen ist (9, 37). Die derzeit verfügbaren Therapieoptionen sind gerade für pädiatrische Patient:innen limitiert und somit der Bedarf an sicheren, wirksamen und für pädiatrische Patient:innen zugelassenen Wirkstoffen, die die Mortalität und Morbidität der Patient:innen mit invasiver Aspergillose oder Mukormykose reduzieren, sehr hoch.

Neben einer frühzeitigen Diagnose der IFD ist die zeitnahe und adäquate Therapieinitiierung der Schlüssel zur Kontrolle der Infektion (12, 20, 21). Durch die bei Kindern oft schwierige Diagnose einer Infektion durch spezifische Erreger ist es in vielen Fällen notwendig, eine Therapie mit möglichst breitem Wirkspektrum durchzuführen. Zudem ist die Behandlung einer IFD bei Kindern und Jugendlichen mit erheblichen Herausforderungen verbunden, da es nur wenig direkte Evidenz aus Literatur und klinischen Studien gibt, die sich mit der vergleichenden Wirksamkeit von antimykotischen Therapien in dieser Patientenpopulation auseinandersetzt. Empfehlungen zu Diagnostik und Therapie basieren häufig nur auf Studien mit Erwachsenen sowie auf Pharmakokinetik-Studien mit Kindern und Jugendlichen oder Fallberichten/Fallserien (8, 12). Zudem wird die IFD-Therapie bei pädiatrischen Patient:innen durch die komplexe Kinetik vieler Antimykotika und durch das Fehlen etablierter pädiatrischer Dosierungen erschwert (8).

Auf Basis der einarmigen Phase II-Zulassungsstudie 9766-CL-0107 kann nun auch für Kinder und Jugendliche ein Zusatznutzen gezeigt werden. Isavuconazol ist in der untersuchten pädiatrischen Studienpopulation wirksam und weist im Vergleich zu alternativen Therapieoptionen ein vorteilhaftes Sicherheitsprofil auf. Die Gesamtmortalität ist niedrig und das klinische Ansprechen sowie das Gesamtansprechen als erfolgreich einzustufen.

Darüber hinaus verfügt Isavuconazol über therapeutische Eigenschaften, die zum Zusatznutzen beitragen:

- Breites Wirkspektrum

Im Vergleich zu anderen Triazolen kann mit der Zulassung von Isavuconazol ein breites Anwendungsgebiet in Form der invasiven Aspergillose und der Mukormykose abgedeckt werden (6). Dies ist insofern ein großer Zugewinn, da die Erregeridentifizierung auf Basis der derzeit verfügbaren diagnostischen Methoden gerade im pädiatrischen Patientenkollektiv herausfordernd und somit oft verzögert ist. Eine frühzeitige und adäquate Therapieinitiierung ist jedoch entscheidend für Krankheitsverlauf und Therapieerfolg (12, 20, 21, 38, 39). Folglich bringt Isavuconazol eine höhere Aussicht auf Therapieerfolg mit sich.

- Geringeres Wechselwirkungspotenzial

Isavuconazol hat eine vorhersagbare, lineare Pharmakokinetik mit geringer Variabilität zwischen den Patient:innen (Interpatientenvariabilität) und innerhalb einzelner Patient:innen im Zeitverlauf (Intrapatientenvariabilität), wodurch kein routinemäßiges TDM erforderlich ist (40, 41). Im Vergleich zu anderen Triazol-Antimykotika besitzt Isavuconazol ein geringeres Wechselwirkungspotential insbesondere mit Immunsuppressiva und damit ein verringertes Risiko für Immunsuppressiva-vermittelte Toxizität oder für Transplantatabstoßungsreaktionen bei immunsupprimierten Patient:innen (38, 40, 42-45). Gerade diese Patientengruppe stellt eine bedeutende Risikogruppe für die Entwicklung der invasiven Aspergillose dar. Die lineare Pharmakokinetik von Isavuconazol bewirkt eine konstante Bioverfügbarkeit und erlaubt eine zuverlässige Dosisbestimmung, woraus sich ebenfalls ein geringeres

Wechselwirkungspotenzial mit anderen Arzneimitteln ergibt (38, 40-42, 45). Ein routinemäßiges TDM ist daher nicht erforderlich und das Auftreten von Nebenwirkungen wird reduziert (38, 40-42, 44, 45).

- Geringeres Nephrotoxizitätspotenzial

Isavuconazol erlaubt einen uneingeschränkten Einsatz bei Patient:innen mit invasiver Aspergillose und Nierenfunktionsstörung jeglichen Schweregrades, da es sich um eine Formulierung ohne den Lösungsvermittler Cyclodextrin handelt. Hieraus resultiert ein therapeutischer Zusatznutzen von Isavuconazol gegenüber anderen Triazol-Antimykotika sowie gegenüber dem nephrotoxischem Polyen Amphotericin B, die intravenös nur nach individueller Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durch das ärztliche Personal bei Patient:innen mit mittlerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung eingesetzt werden dürfen (6, 38, 40).

- Geringere Lebertoxizität

Es ist bekannt, dass Azol-Antimykotika hepatozelluläre Schäden verursachen können. Daher ist während der Behandlung eine Überwachung der Leberenzyme erforderlich. Im Vergleich zu anderen Triazolen, wurde bei der Behandlung von immungeschwächten Patient:innen mit IFD über eine geringere Hepatotoxizität bei der Verwendung von Isavuconazol berichtet (27, 40, 46-50) .

- Keine QTc-Verlängerung

Patient:innen mit dem höchsten Risiko für eine IFD haben häufig zahlreiche QTc-Intervall-verlängernde Wirkstoffe erhalten oder weisen andere Komorbiditäten auf, die das QTc-Intervall verlängern können (38, 51). Ein verlängertes QTc-Intervall erhöht das Risiko für Spitzenumkehr-Tachykardien (Torsade de Pointes), die zu Synkopen oder plötzlichem Herztod führen können. Im Gegensatz zu anderen Triazol-Antimykotika führt Isavuconazol zu keiner Verlängerung des QTc-Intervalls und stellt damit eine Verbesserung des Sicherheitsprofils von schimmelpilzwirksamen Triazolen dar (6, 28-30, 52-54).

- ZNS-Gängigkeit

Eine Beteiligung des ZNS bei pulmonalen Infektion mit Schimmelpilzen ist sowohl bei pädiatrischen als auch bei erwachsenen Patient:innen häufig und führt in der Regel zu neurologischen Spätschäden (55-57). Isavuconazol kann als einziges mukorwirksames Triazol-Antimykotikum die Blut-Hirn-Schranke passieren und seine Wirkung somit im ZNS entfalten. Die ZNS-Gängigkeit von Isavuconazol ist im Vergleich zu liposomalem Amphotericin B, einem Polyen-Antimykotikum mit Mucor-Wirksamkeit, höher. Dadurch bietet der Einsatz von Isavuconazol einen deutlichen Vorteil gegenüber liposomalem Amphotericin B bei der Behandlung von Patient:innen mit noch nicht differenzierter ZNS-Infektion mit Schimmelpilzen (6, 34).

- Vorteilhafte Darreichungsform

Im Vergleich zu anderen Triazol-Antimykotika ist die Einnahme von Isavuconazol in der Phase der Erhaltungsdosis lediglich einmal am Tag erforderlich und vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme unabhängig. Die Substanz ist sowohl in oraler als auch intravenöser Form verfügbar. Beide Darreichungsformen sind durch die 98%-ige Bioverfügbarkeit beliebig gegeneinander austauschbar (6, 28-30, 48, 52-54, 58). Die lineare Pharmakokinetik und die konstante Bioverfügbarkeit von Isavuconazol erlauben einen zuverlässigen Wirkspiegel.

Diese vorteilhaften therapeutischen Eigenschaften von Isavuconazol zeigen, dass Isavuconazol aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften und seiner Darreichungsform, eine Verbesserung des therapielevanten Nutzens aufweist. Die Vorteile zeigen sich insbesondere in einem verbesserten Sicherheitsprofil, in einem breiten Wirkspektrum, das sowohl die invasive Aspergillose als auch die Mukormykose umfasst, sowie in einem geringeren Wechselwirkungspotenzial, welches in dieser Patientenpopulation besonders relevant ist. Aufgrund dieser Vorteile spricht die pädiatrische ECIL-8-Leitlinie bereits seit dem Jahr 2020, trotz der fehlenden pädiatrischen Zulassung, den höchsten Empfehlungsgrad für den Einsatz von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen mit invasiver Aspergillose aus (20, 59, 60).

Mit der Zulassungserweiterung von Isavuconazol für Kinder und Jugendlichen ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose steht nun auch dieser Patientenpopulation per Zulassung eine wirksame Therapieoption zur Verfügung, die aufgrund der 10-jährigen Anwendungserfahrung bei Erwachsenen ein bekanntes und verträgliches Sicherheitsprofil aufweist. Auf Basis der verfügbaren Evidenz lässt sich ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** von Isavuconazol ableiten.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-66: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche ab 1 Jahr mit invasiver Aspergillose	Nicht quantifizierbar

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Bei Isavuconazol handelt es sich um einen Wirkstoff zur Behandlung eines seltenen Leidens gemäß der Anerkennung des Orphan Drug Status in der Europäischen Union am 04.07.2014 (EU/3/14/1284) nach der Verordnung (EG) Nr.141/2000 des Europäischen Parlaments und Rates vom 16.12.1999 (1-5).

Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Isavuconazol gelten durch die Zulassung, die durch die Europäische Kommission am 22.08.2024 vergeben wurde, gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V, als belegt. Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Isavuconazol im zugelassenen Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen einarmigen Phase II-Zulassungsstudie 9766-CL-0107 (22-24).

Zur Beantwortung der Fragestellung nach dem Ausmaß des Zusatznutzens von Isavuconazol wird die bestverfügbare Evidenz herangezogen. Dabei wird die Evidenzklassifizierung des 4. Kapitels, 2. Abschnitt § 7 Abs. 3 VerfO des G-BA zugrunde gelegt (64). Im Rahmen der Informationsbeschaffung zur Beantwortung der Fragestellung wurde keine RCT oder sonstige direktvergleichende Evidenz zu Isavuconazol im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet identifiziert (siehe Abschnitt 4.3.1.1). Damit stellt die zulassungsbegründende, einarmige Phase-II-Studie 9766-CL-0107 die bestverfügbare Evidenz dar.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Europäisches Parlament und Rat. Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. 2000.
2. European Medicines Agency (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation CRESEMBA (isavuconazole) for the treatment of invasive aspergillosis. 2015.
3. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation Isavuconazonium sulfate for the treatment of invasive aspergillosis. 2014.
4. European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation Isavuconazonium sulfate for the treatment of mucormycosis. 2014.
5. European Medicines Agency (EMA). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation CRESEMBA (isavuconazole) for the treatment of mucormycosis. 2015.
6. Basilea Pharmaceutica Deutschland GmbH. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: CRESEMBA (Stand: August 2024). 2024.
7. von Lilienfeld-Toal M, Wagener J, Einsele H, Cornely OA, Kurzai O. Invasive fungal infection - new treatments to meet new challenges. Deutsches Arzteblatt international. 2019;116(16):271-8. Epub 2019/06/05.
8. Hsu AJ, Tamma PD, Fisher BT. Challenges in the Treatment of Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Children. Antimicrob Agents Chemother. 2022;66(7):e0215621.
9. Cadena J, Thompson GR, 3rd, Patterson TF. Aspergillosis: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. Infectious disease clinics of North America. 2021;35(2):415-34. Epub 2021/05/22.
10. Nucci M, Anaissie E. Fungal infections in hematopoietic stem cell transplantation and solid-organ transplantation--focus on aspergillosis. Clinics in chest medicine. 2009;30(2):295-306, vii. Epub 2009/04/21.

11. Albrich WC, Lamoth F. Viral-associated Pulmonary Aspergillosis: Have We Finally Overcome the Debate of Colonization versus Infection? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2023;208(3):230-1.
12. Arrieta AC, Lee A, Tran MT. Invasive Mold Infections in Children: Navigating Troubled Waters with a Broken Compass. *Infect Dis Ther*. 2023;12(6):1465-85.
13. World Health Organization (WHO). WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action. 2022.
14. Zou P, Wang C, Zheng S, Guo F, Yang L, Zhang Y, et al. Invasive Pulmonary Aspergillosis in Adults With Avian Influenza A (H7N9) Pneumonia in China: A Retrospective Study. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020;221(Supplement_2):S193-S7.
15. Thompson Iii GR, Cornely OA, Pappas PG, Patterson TF, Hoenigl M, Jenks JD, et al. Invasive Aspergillosis as an Under-recognized Superinfection in COVID-19. *Open forum infectious diseases*. 2020;7(7):ofaa242. Epub 2020/08/06.
16. Meersseman W, Vandecasteele SJ, Wilmer A, Verbeken E, Peetermans WE, Van Wijngaerden E. Invasive aspergillosis in critically ill patients without malignancy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(6):621-5. Epub 2004/07/02.
17. Koulenti D, Garnacho-Montero J, Blot S. Approach to invasive pulmonary aspergillosis in critically ill patients. *Current opinion in infectious diseases*. 2014;27(2):174-83. Epub 2014/02/12.
18. Apsemidou A, Petridis N, Vyzantiadis TA, Tragiannidis A. Invasive Aspergillosis in Children: Update on Current Guidelines. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2018;10(1):e2018048. Epub 2018/09/14.
19. Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Infect Dis*. 2024.
20. Groll AH, Pana D, Lanternier F, Mesini A, Ammann RA, Averbuch D, et al. 8th European Conference on Infections in Leukaemia: 2020 guidelines for the diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or post-haematopoietic cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2021;22(6):e254-e69.
21. Lehrnbecher T, Robinson P, Fisher B, Alexander S, Ammann RA, Beauchemin M, et al. Guideline for the Management of Fever and Neutropenia in Children With Cancer and Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients: 2017 Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(18):2082-94.

22. ClinicalTrials.gov. A Study to Evaluate Isavuconazonium Sulfate for the Treatment of Invasive Aspergillosis (IA) or Invasive Mucormycosis (IM) in Pediatric Participants (NCT03816176). 2024. Aufgerufen am: 03.07.2024. Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03816176>.
23. EU CTR. EU Clinical Trials Register (2018-003975-36): A Phase 2, Open-Label, Non-Comparative, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Efficacy and Pharmacokinetics of Isavuconazonium Sulfate for the Treatment of Invasive Aspergillosis (IA) or Invasive Mucormycosis (IM) in Pediatric Subjects. 2024. Aufgerufen am: 03.07.2024. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003975-36/DE>.
24. WHO ICTRP. A Study to Evaluate Isavuconazonium Sulfate for the Treatment of Invasive Aspergillosis (IA) or Invasive Mucormycosis (IM) in Pediatric Participants (NCT03816176). 2024. Aufgerufen am: 03.07.2024. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03816176>.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isavuconazol (Aspergillose, Mukormykose). 2015. Aufgerufen am: 04.07.2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/200/>.
26. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, Bennett JE, Greene RE, Oestmann JW, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. The New England journal of medicine. 2002;347(6):408-15.
27. 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 (London, England). 2016;387(10020):760-9. Epub 2015/12/20.
28. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation VFEND 50 mg/200 mg Filmtabletten (Stand: Mai 2023). 2023.
29. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation VFEND 200 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: September 2023). 2023.
30. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation VFEND 40 mg/ml Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Stand: April 2024). 2024.
31. Martin JM, Macias-Parra M, Mudry P, Conte U, Yan JL, Liu P, et al. Safety, Efficacy, and Exposure-Response of Voriconazole in Pediatric Patients With Invasive Aspergillosis, Invasive Candidiasis or Esophageal Candidiasis. Pediatr Infect Dis J. 2017;36(1):e1-e13.

32. Walsh TJ, Driscoll TA, Milligan PA, Wood ND, Schlamm HT, Groll AH, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Voriconazole in Immunocompromised Children. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2010;54:4116 - 23.
33. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, Arguedas AG, Adamson P, Saez-Llorens X, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48(6):2166-72.
34. Gilead Sciences GmbH. Fachinformation AmBisome liposomal 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion (Stand: März 2024). 2024.
35. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *The New England journal of medicine*. 1999;340(10):764-71. Epub 1999/03/11.
36. Lin S-J, Schranz J, Teutsch SM. Aspergillosis Case-Fatality Rate: Systematic Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases*. 2001;32(3):358-66.
37. Firacative C. Invasive fungal disease in humans: are we aware of the real impact? *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*. 2020;115:e200430. Epub 2020/10/15.
38. Lewis JS, 2nd, Wiederhold NP, Hakki M, Thompson GR, 3rd. New Perspectives on Antimicrobial Agents: Isavuconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022;66(9):e0017722. Epub 2022/08/16.
39. Teng P, Han X, Zhang S, Wei D, Wang Y, Liu D, et al. Mixed invasive pulmonary *Mucor* and *Aspergillus* infection: a case report and literature review. *Chinese Medical Journal*. 2022;135(07):854-6.
40. Batista MV, Ussetti MP, Jiang Y, Neofytos D, Cortez AC, Feriani D, et al. Comparing the Real-World Use of Isavuconazole to Other Anti-Fungal Therapy for Invasive Fungal Infections in Patients with and without Underlying Disparities: A Multi-Center Retrospective Study. *J Fungi (Basel)*. 2023;9(2). Epub 2023/02/26.
41. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46(2):201-11. Epub 2008/01/04.
42. Andes D, Azie N, Yang H, Harrington R, Kelley C, Tan RD, et al. Drug-Drug Interaction Associated with Mold-Active Triazoles among Hospitalized Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(6):3398-406. Epub 2016/03/24.

43. Groll AH, Townsend R, Desai A, Azie N, Jones M, Engelhardt M, et al. Drug-drug interactions between triazole antifungal agents used to treat invasive aspergillosis and immunosuppressants metabolized by cytochrome P450 3A4. *Transplant infectious disease : an official journal of the Transplantation Society*. 2017;19(5). Epub 2017/07/20.
44. Gu TM, Lewis JS, 2nd, Le H, Bubalo JS. Comparative effects of fluconazole, posaconazole, and isavuconazole upon tacrolimus and cyclosporine serum concentrations. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2021;28(6):1357-62. Epub 2021/07/02.
45. Klatt ME, Eschenauer GA. Review of Pharmacologic Considerations in the Use of Azole Antifungals in Lung Transplant Recipients. *J Fungi (Basel)*. 2021;7(2). Epub 2021/01/28.
46. Amigues I, Cohen N, Chung D, Seo SK, Plescia C, Jakubowski A, et al. Hepatic safety of voriconazole after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2010;16(1):46-52. Epub 2010/01/08.
47. DiPippo AJ, Rausch CR, Kontoyiannis DP. Tolerability of isavuconazole after posaconazole toxicity in leukaemia patients. *Mycoses*. 2019;62(1):81-6.
48. Ellsworth M, Ostrosky-Zeichner L. Isavuconazole: Mechanism of Action, Clinical Efficacy, and Resistance. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(4).
49. Hamed K, Engelhardt M, Kovanda LL, Huang JJ, Yan J, Aram JA. Post-hoc analysis of the safety and efficacy of isavuconazole in older patients with invasive fungal disease from the VITAL and SECURE studies. *Scientific reports*. 2023;13(1):6730. Epub 2023/05/15.
50. DiPippo AJ, Kontoyiannis DP. Lack of Toxicity With Long-term Isavuconazole Use in Patients With Hematologic Malignancy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2019;69(9):1624-7. Epub 2019/03/13.
51. Keirns J, Desai A, Kowalski D, Lademacher C, Mujais S, Parker B, et al. QT Interval Shortening With Isavuconazole: In Vitro and In Vivo Effects on Cardiac Repolarization. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2017;101(6):782-90. Epub 2017/01/12.
52. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Noxafil 100 mg magensaftresistente Tabletten (Stand: Februar 2022). 2022.

53. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Noxafil 300 mg magensaftresistentes Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Stand: Februar 2023). 2023.
54. Merck Sharp & Dohme B.V. Fachinformation Noxafil 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Februar 2023). 2023.
55. Broenen E, Mavinkurve-Groothuis A, Kamphuis-van Ulzen K, Brüggemann R, Verweij P, Warris A. Screening of the central nervous system in children with invasive pulmonary aspergillosis. *Medical mycology case reports*. 2014;4:8-11. Epub 2014/03/14.
56. 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. *Journal of Infection*. 1996;33(1):23-32.
57. Lauten M, Attarbaschi A, Cario G, Döring M, Moser O, Mücke U, et al. Invasive mold disease of the central nervous system in children and adolescents with cancer or undergoing hematopoietic stem cell transplantation: Analysis of 29 contemporary patients. *Pediatric Blood & Cancer*. 2019;66(8):e27806.
58. Schmitt-Hoffmann A, Desai A, Kowalski D, Pearlman H, Yamazaki T, Townsend R. Isavuconazole absorption following oral administration in healthy subjects is comparable to intravenous dosing, and is not affected by food, or drugs that alter stomach pH. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2016;54(8):572-80. Epub 2016/06/28.
59. Bupha-Intr O, Butters C, Reynolds G, Kennedy K, Meyer W, Patil S, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and management of invasive fungal disease due to moulds other than *Aspergillus* in the haematology/oncology setting, 2021. *Intern Med J*. 2021;51 Suppl 7:177-219.
60. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, Chen SCA, Dannaoui E, Hochhegger B, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infect Dis*. 2019;19(12):e405-e21.
61. Astellas Pharma Global Development Inc. A Phase 2, Open-Label, Non-Comparative, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Efficacy and Pharmacokinetics of Isavuconazonium Sulfate for the Treatment of Invasive Aspergillosis (IA) or Invasive Mucormycosis (IM) in Pediatric Subjects; ISN/Protocol 9766-CL-0107. Version 4.0. 2019.

62. Astellas Pharma Global Development Inc. A Phase 2, Open-Label, Non-Comparative, Multicenter Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Isavuconazonium Sulfate for the Treatment of Invasive Aspergillosis (IA) or Invasive Mucormycosis (IM) in Pediatric Subjects; Statistical Analysis Plan. Version 1.0. 2019.
63. Astellas Pharma Global Development Inc. A Phase 2, Open-Label, Non-Comparative, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Efficacy and Pharmacokinetics of Isavuconazonium Sulfate for the Treatment of Invasive Aspergillosis (IA) or Invasive Mucormycosis (IM) in Pediatric Subjects; Clinical Study Report. 2023.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand 07. August 2024. 2024. Aufgerufen am: 12.08.2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3531/VerfO_2024-04-04_iK_2024-08-07.pdf.
65. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023. 2024. Aufgerufen am: 04.07.2024. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
66. Abbasi S, Shenep JL, Hughes WT, Flynn PM. Aspergillosis in Children with Cancer: A 34-Year Experience. *Clinical Infectious Diseases*. 1999;29(5):1210-9.
67. Georgiadou SP, Pongas G, Fitzgerald NE, Lewis RE, Rytting M, Marom EM, et al. Invasive Mold Infections in Pediatric Cancer Patients Reflect Heterogeneity in Etiology, Presentation, and Outcome: A 10-Year, Single-Institution, Retrospective Study. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2012;1(2):125-35. Epub 2012/06/01.
68. Groll AH, Kurz M, Schneider W, Witt V, Schmidt H, Schneider M, et al. Five-year-survey of invasive aspergillosis in a paediatric cancer centre. *Epidemiology, management and long-term survival. Mycoses*. 1999;42(7-8):431-42.
69. King J, Pana ZD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Warris A. Recognition and Clinical Presentation of Invasive Fungal Disease in Neonates and Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(suppl_1):S12-S21.
70. Müller FM, Trusen A, Weig M. Clinical manifestations and diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised children. *European journal of pediatrics*. 2002;161(11):563-74. Epub 2002/11/09.
71. Dotis J, Iosifidis E, Roilides E. Central nervous system aspergillosis in children: a systematic review of reported cases. *International Journal of Infectious Diseases*. 2007;11(5):381-93.

72. Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, Hoffman JA, Knapp KM, Nania JJ, et al. Pediatric invasive aspergillosis: a multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1286-94. Epub 2008/05/03.
73. Rubio PM, Sevilla J, González-Vicent M, Lassaletta A, Cuenca-Estrella M, Díaz MA, et al. Increasing incidence of invasive aspergillosis in pediatric hematology oncology patients over the last decade: a retrospective single centre study. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2009;31(9):642-6. Epub 2009/08/18.
74. Walmsley S, Devi S, King S, Schneider R, Richardson S, Ford-Jones L. Invasive *Aspergillus* infections in a pediatric hospital: a ten-year review. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1993;12(8):673-82.
75. Donnelly JP, Chen SC, Kauffman CA, Steinbach WJ, Baddley JW, Verweij PE, et al. Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020;71(6):1367-76.
76. Koehler P, Tacke D, Cornely OA. Bone and joint infections by Mucorales, *Scedosporium*, *Fusarium* and even rarer fungi. *Critical reviews in microbiology*. 2016;42(1):158-71. Epub 2014/05/09.
77. Caillot D, Casasnovas O, Bernard A, Couaillier JF, Durand C, Cuisenier B, et al. Improved management of invasive pulmonary aspergillosis in neutropenic patients using early thoracic computed tomographic scan and surgery. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(1):139-47.
78. Heussel CP, Kauczor H-U, Heussel GE, Fischer B, Begerich M, Mildemberger P, et al. Pneumonia in Febrile Neutropenic Patients and in Bone Marrow and Blood Stem-Cell Transplant Recipients: Use of High-Resolution Computed Tomography. *Journal of Clinical Oncology*. 1999;17(3):796-.
79. Alexander BD, Lamoth F, Heussel CP, Prokop CS, Desai SR, Morrissey CO, et al. Guidance on Imaging for Invasive Pulmonary Aspergillosis and Mucormycosis: From the Imaging Working Group for the Revision and Update of the Consensus Definitions of Fungal Disease from the EORTC/MSGERC. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2021;72(Suppl 2):S79-s88. Epub 2021/03/13.
80. Archibald S, Park J, Geyer JR, Hawkins DS. Computed tomography in the evaluation of febrile neutropenic pediatric oncology patients. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2001;20(1):5-10.

81. Han SB, Kim SK, Bae EY, Lee JW, Yoon JS, Chung NG, et al. Clinical Features and Prognosis of Invasive Pulmonary Aspergillosis in Korean Children with Hematologic/Oncologic Diseases. *Journal of Korean medical science*. 2015;30(8):1121-8. Epub 2015/08/05.
82. Taccone A, Occhi M, Garaventa A, Manfredini L, Viscoli C. CT of invasive pulmonary aspergillosis in children with cancer. *Pediatric radiology*. 1993;23(3):177-80. Epub 1993/01/01.
83. Zaleska-Dorobisz U, Olchowy C, Łasecki M, Sokołowska-Dąbek D, Pawluś A, Frączkiewicz J, et al. Low-dose computed tomography in assessment of pulmonary abnormalities in children with febrile neutropenia suffering from malignant diseases. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2017;26(4):695-701. Epub 2017/07/12.
84. Vehreschild JJ, Heussel CP, Groll AH, Vehreschild MJGT, Silling G, Würthwein G, et al. Serial assessment of pulmonary lesion volume by computed tomography allows survival prediction in invasive pulmonary aspergillosis. *European Radiology*. 2017;27(8):3275-82.
85. Ruhnke M, Behre G, Buchheidt D, Christopeit M, Hamprecht A, Heinz W, et al. Diagnosis of invasive fungal diseases in haematology and oncology: 2018 update of the recommendations of the infectious diseases working party of the German society for hematology and medical oncology (AGIHO). *Mycoses*. 2018;61(11):796-813.
86. Brodoefel H, Vogel M, Hebart H, Einsele H, Vonthein R, Claussen C, et al. Long-term CT follow-up in 40 non-HIV immunocompromised patients with invasive pulmonary aspergillosis: kinetics of CT morphology and correlation with clinical findings and outcome. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187(2):404-13.
87. Caillot D, Latrabe V, Thiébaud A, Herbrecht R, De Botton S, Pigneux A, et al. Computer tomography in pulmonary invasive aspergillosis in hematological patients with neutropenia: an useful tool for diagnosis and assessment of outcome in clinical trials. *European journal of radiology*. 2010;74(3):e172-5.
88. Lim C, Seo JB, Park SY, Hwang HJ, Lee HJ, Lee SO, et al. Analysis of initial and follow-up CT findings in patients with invasive pulmonary aspergillosis after solid organ transplantation. *Clinical radiology*. 2012;67(12):1179-86. Epub 2012/07/07.
89. Schulze M, Vogel W, Spira D, Sauter A, Hetzel J, Horger M. Reduced perfusion in pulmonary infiltrates of high-risk hematologic patients is a possible discriminator of pulmonary angioinvasive mycosis: a pilot volume perfusion computed tomography (VPCT) study. *Acad Radiol*. 2012;19(7):842-50.

90. Choo JY, Park CM, Lee HJ, Lee CH, Goo JM, Im JG. Sequential morphological changes in follow-up CT of pulmonary mucormycosis. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*. 2014;20(1):42-6.
91. Kanaujia R, Singh S, Rudramurthy SM. Aspergillosis: an Update on Clinical Spectrum, Diagnostic Schemes, and Management. *Current fungal infection reports*. 2023:1-12. Epub 2023/06/26.
92. Ruhnke M, Cornely OA, Schmidt-Hieber M, Alakel N, Boell B, Buchheidt D, et al. Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients-Revised 2019 Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Mycoses*. 2020;63(7):653-82.
93. Arvanitis M, Anagnostou T, Fuchs BB, Caliendo AM, Mylonakis E. Molecular and nonmolecular diagnostic methods for invasive fungal infections. *Clinical microbiology reviews*. 2014;27(3):490-526. Epub 2014/07/02.
94. Klimek-Ochab M, Brzezinska-Rodak M, Zymanczyk-Duda E, Lejczak B, Kafarski P. Comparative study of fungal cell disruption--scope and limitations of the methods. *Folia Microbiol (Praha)*. 2011;56(5):469-75.
95. Bundesministerium der Justiz sowie Bundesamt für Justiz. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz -AMG). Zuletzt geändert durch Art 1 G v 27.03.2024 I Nr 197. 2024.
96. European Medicines Agency (EMA). Guideline for good clinical practice E6(R2). 2016.
97. 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2008;46(12):1813-21. Epub 2008/05/09.
98. Rieger CT, Huppmann S, Peterson L, Rieger H, Ostermann H. Classification of invasive fungal disease in patients with acute myeloid leukaemia. *Mycoses*. 2011;54(4):e92-e8.
99. Subira M, Martino R, Rovira M, Vazquez L, Serrano D, De la Camara R. Clinical applicability of the new EORTC/MSG classification for invasive pulmonary aspergillosis in patients with hematological malignancies and autopsy-confirmed invasive aspergillosis. *Ann Hematol*. 2003;82(2):80-2.

100. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofovirafenamid (neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 6 bis < 12 Jahre). 2018. Aufgerufen am: 04.07.2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/341/>.
101. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Perampanel (Neues Anwendungsgebiet: Epilepsie, fokale Anfälle, 4 bis < 12 Jahre). 2020. Aufgerufen am: 04.07.2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/632/>.
102. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil (Neues Anwendungsgebiet: HIV-Infektion, 12 bis < 18 Jahre). 2022. Aufgerufen am: 04.07.2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/828/>.
103. Arrieta AC, Segers H, Deville JG, Muller WJ, Manzanares A, Neely MN, et al. 1699. Safety and Outcomes of Isavuconazonium Sulfate for the Treatment of Invasive Aspergillosis or Invasive Mucormycosis in Pediatric Patients. *Open forum infectious diseases*. 2023;10(Supplement_2).

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.07.2024	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Isavuconazol?.mp.	70
2	(BAL 8557 or BAL-8557 or BAL8557).mp.	9
3	(BAL8557-002 or BAL-8557-002 or BAL-8557002 or BAL8557002).mp.	0
4	(AK-1820 or AK1820 or AK1820).mp.	1
5	(BAL4815 or BAL-4815 or BAL 4815).mp.	5
6	Cresemba.mp.	1
7	isavuconazonium sulfate.mp.	22
8	"4-(2-((2R,3R)-3-(2,5-difluorophenyl)-3-hydroxy-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl)benzotrile".mp.	0
9	241479-67-4.rm.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	75
11	exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or paediatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in.	386.094
12	10 and 11	6
13	remove duplicates from 12	3

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.07.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	OVID Children Filter (Broad) – MEDLINE 2013	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Isavuconazol?.mp.	935
2	(BAL 8557 or BAL-8557 or BAL8557).mp.	17
3	(BAL8557-002 or BAL-8557-002 or BAL-8557002 or BAL8557002).mp.	0
4	(AK-1820 or AK1820 or AK1820).mp.	0
5	(BAL4815 or BAL-4815 or BAL 4815).mp.	17
6	Cresemba.mp.	14
7	isavuconazonium sulfate.mp.	71
8	"4-(2-((2R,3R)-3-(2,5-difluorophenyl)-3-hydroxy-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl)benzotrile".mp.	0
9	241479-67-4.rn.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	947
11	limit 10 to (english or german)	929
12	exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in.	5.930.682
13	11 and 12	123
14	remove duplicates from 13	121

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.07.2024	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	OVID Children Filter (Broad) – EMBASE 2013	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp isavuconazole/	2.730
2	Isavuconazol?.mp.	2.849
3	(BAL 8557 or BAL-8557 or BAL8557).mp.	54
4	(BAL8557-002 or BAL-8557-002 or BAL-8557002 or BAL8557002).mp.	0
5	(AK-1820 or AK1820 or AK1820).mp.	0
6	(BAL4815 or BAL-4815 or BAL 4815).mp.	61
7	Cresemba.mp.	78
8	isavuconazonium sulfate.mp.	122
9	"4-(2-((2R,3R)-3-(2,5-difluorophenyl)-3-hydroxy-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl)benzotrile".mp.	0
10	241479-67-4.rn.	2.637
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	2.940
12	11 not Medline.cr.	2.877
13	limit 12 to (english or german)	2.851
14	exp adolescence/ or exp adolescent/ or exp child/ or exp childhood disease/ or exp infant disease/ or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or juvenile* or kid? or minors or minors* or neonat* or neonat* or neo-nata* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school or school child* or school* or schoolchild* or schoolchild* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kw.	6.441.565
15	13 and 14	376
16	remove duplicates from 15	323

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.07.2024	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Isavuconazol?.mp.	70
2	(BAL 8557 or BAL-8557 or BAL8557).mp.	9
3	(BAL8557-002 or BAL-8557-002 or BAL-8557002 or BAL8557002).mp.	0
4	(AK-1820 or AK1820 or AK1820).mp.	1
5	(BAL4815 or BAL-4815 or BAL 4815).mp.	5
6	Cresemba.mp.	1
7	isavuconazonium sulfate.mp.	22
8	"4-(2-((2R,3R)-3-(2,5-difluorophenyl)-3-hydroxy-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl)benzotrile".mp.	0
9	241479-67-4.rn.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	75
11	exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or paediatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in.	386.094
12	10 and 11	6
13	remove duplicates from 12	3

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.07.2024	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	OVID Children Filter (Broad) – MEDLINE 2013	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Isavuconazol?.mp.	935
2	(BAL 8557 or BAL-8557 or BAL8557).mp.	17
3	(BAL8557-002 or BAL-8557-002 or BAL-8557002 or BAL8557002).mp.	0
4	(AK-1820 or AK1820 or AK1820).mp.	0
5	(BAL4815 or BAL-4815 or BAL 4815).mp.	17
6	Cresemba.mp.	14
7	isavuconazonium sulfate.mp.	71
8	"4-(2-((2R,3R)-3-(2,5-difluorophenyl)-3-hydroxy-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl)benzotrile".mp.	0
9	241479-67-4.rn.	0
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	947
11	limit 10 to (english or german)	929
12	exp adolescent/ or exp child/ or exp infant/ or (infant disease* or childhood disease*).ti,ab,kf. or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or kid? or minors or minors* or neonat* or neo-nat* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kf. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).jn,jw. or (pediatric* or paediatric* or infan* or child* or adolescen* or young).in.	5.930.682
13	11 and 12	123
14	remove duplicates from 13	121

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.07.2024	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	OVID Children Filter (Broad) – EMBASE 2013	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp isavuconazole/	2.730
2	Isavuconazol?.mp.	2.849
3	(BAL 8557 or BAL-8557 or BAL8557).mp.	54
4	(BAL8557-002 or BAL-8557-002 or BAL-8557002 or BAL8557002).mp.	0
5	(AK-1820 or AK1820 or AK1820).mp.	0
6	(BAL4815 or BAL-4815 or BAL 4815).mp.	61
7	Cresemba.mp.	78
8	isavuconazonium sulfate.mp.	122
9	"4-(2-((2R,3R)-3-(2,5-difluorophenyl)-3-hydroxy-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl)benzotrile".mp.	0
10	241479-67-4.rn.	2.637
11	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10	2.940
12	11 not Medline.cr.	2.877
13	limit 12 to (english or german)	2.851
14	exp adolescence/ or exp adolescent/ or exp child/ or exp childhood disease/ or exp infant disease/ or (adolescen* or babies or baby or boy? or boyfriend or boyhood or girlfriend or girlhood or child* or girl? or infan* or juvenil* or juvenile* or kid? or minors or minors* or neonat* or neonat* or neo-nata* or newborn* or new-born* or paediatric* or peadiatric* or pediatric* or perinat* or preschool* or puber* or pubescen* or school or school child* or school* or schoolchild* or schoolchild* or teen* or toddler? or underage? or under-age? or youth*).ti,ab,kw.	6.441.565
15	13 and 14	376
16	remove duplicates from 15	323

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Studienregister	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	03.07.2024
Suchstrategie	ISAVUCONAZOLE OR BAL8557 OR AK1820 OR BAL4815 OR CRESEMBA OR (ISAVUCONAZONIUM SULFATE) OR 241479-67-4 [<i>Other terms</i>]
Treffer	61

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.07.2024
Suchstrategie	ISAVUCONAZOLE OR BAL8557 OR AK1820 OR BAL4815 OR CRESEMBA OR (ISAVUCONAZONIUM SULFATE) OR 241479-67-4 [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	13

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

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	03.07.2024
Suchstrategie	ISAVUCONAZOLE OR BAL8557 OR AK1820 OR BAL4815 OR CRESEMBA OR (ISAVUCONAZONIUM SULFATE) OR 241479-67-4 [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	59

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)
Internetadresse	https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/Datenbankinformation-AMIce-Arzneimittel/_node.html
Datum der Suche	05.07.2024
Eingabeoberfläche^a	Arzneimittelname bzw. Stoffname
Suchstrategie:	ISAVUCONAZOL OR ISAVUCONAZOLE OR BAL8557 OR AK1820 OR BAL4815 OR CRESEMBA OR (ISAVUCONAZONIUM SULFATE) OR 241479-67-4 OR (4-{2-[(1R,2R)-(2,5-Difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-1,3-thiazol-4-yl}benzotrile)
Treffer	4
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat.	

Studienregister	<i>Clinical Data</i> Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	05.07.2024
Eingabeoberfläche^a	<i>Product name</i> bzw. <i>Active Substance/INN</i>
Suchstrategie:	ISAVUCONAZOL OR ISAVUCONAZOLE OR BAL8557 OR AK1820 OR BAL4815 OR CRESEMBA OR (ISAVUCONAZONIUM SULFATE) OR 241479-67-4 OR (4-{2-[(1R,2R)-(2,5-Difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-1,3-thiazol-4-yl}benzotrile)
Treffer	0
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	03.07.2024
Suchstrategie	ISAVUCONAZOLE OR BAL8557 OR AK1820 OR BAL4815 OR CRESEMBA OR (ISAVUCONAZONIUM SULFATE) OR 241479-67-4 [<i>Other terms</i>]
Treffer	61

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.07.2024
Suchstrategie	ISAVUCONAZOLE OR BAL8557 OR AK1820 OR BAL4815 OR CRESEMBA OR (ISAVUCONAZONIUM SULFATE) OR 241479-67-4 [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	13

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	03.07.2024
Suchstrategie	ISAVUCONAZOLE OR BAL8557 OR AK1820 OR BAL4815 OR CRESEMBA OR (ISAVUCONAZONIUM SULFATE) OR 241479-67-4 [<i>SearchTerm</i>]
Treffer	59

Studienregister	Arzneimittel-Informationssystem (AMIce)
Internetadresse	https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Arzneimittelinformationen/Arzneimittel-recherchieren/AMIce/Datenbankinformation-AMIce-Arzneimittel/_node.html
Datum der Suche	05.07.2024
Eingabeoberfläche^a	Arzneimittelname bzw. Stoffname
Suchstrategie:	ISAVUCONAZOL OR ISAVUCONAZOLE OR BAL8557 OR AK1820 OR BAL4815 OR CRESEMBA OR (ISAVUCONAZONIUM SULFATE) OR 241479-67-4 OR (4-{2-[(1R,2R)-(2,5-Difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-1,3-thiazol-4-yl}benzotrile)
Treffer	4
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat.	

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

Studienregister	<i>Clinical Data</i> Suchportal der EMA
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	05.07.2024
Eingabeoberfläche^a	<i>Product name bzw. Active Substance/INN</i>
Suchstrategie:	ISAVUCONAZOL OR ISAVUCONAZOLE OR BAL8557 OR AK1820 OR BAL4815 OR CRESEMBA OR (ISAVUCONAZONIUM SULFATE) OR 241479-67-4 OR (4-{2-[(1R,2R)-(2,5-Difluorophenyl)-2-hydroxy-1-methyl-3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)propyl]-1,3-thiazol-4-yl}benzotrile)
Treffer	0
a: Die Suche erfolgte für jeden Suchbegriff und in jedem Suchfeld (Eingabeoberfläche) separat.	

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Kato H, Hagihara M, Asai N, Umemura T, Hirai J, Mori N., Yamagishi Y, Iwamoto T, Mikamo H. „A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of isavuconazole for the treatment and prophylaxis of invasive fungal infections.” <i>Mycoses</i> . 2023;66 (9):815.	Population
2	Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH, Wang WJ, Xu ZC, Xiang RL. „Adverse Effects Associated With Currently Commonly Used Antifungal Agents: A Network Meta-Analysis and Systematic Review.” <i>Frontiers in Pharmacology</i> . 2021; 12:697330.	Population
3	Arrieta AC, Neely M, Day JC, Rheingold SR, Sue PK, Muller WJ, Danziger-Isakov LA, Chu J, Yildirim I, McComsey GA, Frangoul HA, Chen TK, Statler VA, Steinbach WJ, Yin DE, Hamed K, Jones ME, Lademacher C, Desai A, Micklus K, Phillips DL, Kovanda LL, Walsh TJ. „Safety, Tolerability, and Population Pharmacokinetics of Intravenous and Oral Isavuconazonium Sulfate in Pediatric Patients.” <i>Antimicrobial agents and chemotherapy</i> . 2021;65 (8):e0029021.	Population
4	Kaindl T, Andes D, Engelhardt M, Saulay M, Larger P, Groll AH. „Variability and exposure-response relationships of isavuconazole plasma concentrations in the Phase 3 SECURE trial of patients with invasive mould diseases.” <i>The Journal of antimicrobial chemotherapy</i> . 2019;74 (3):761.	Population
5	Kouranos VD, Karageorgopoulos DE, Peppas G, Falagas ME. „Comparison of adverse events between oral and intravenous formulations of antimicrobial agents: a systematic review of the evidence from randomized trials.” <i>Pharmacoepidemiology and drug safety</i> . 2009;18 (10):873.	Population
6	Qiu Y, Chen W, Zhan Y, Li S, Wang Y, Chen Z, Li Z, Ye F. „Real-world effectiveness and safety compared among isavuconazole, amphotericin B, and voriconazole in invasive mold disease patients.” <i>Open Forum Infectious Diseases</i> . 2023;10 (Supplement 2), S467.	Publikationstyp

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Kato H, Hagihara M, Asai N, Umemura T, Hirai J, Mori N., Yamagishi Y, Iwamoto T, Mikamo H. „ <i>A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety of isavuconazole for the treatment and prophylaxis of invasive fungal infections.</i> ” <i>Mycoses</i> . 2023;66 (9):815.	Population
2	Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH, Wang WJ, Xu ZC, Xiang RL. „ <i>Adverse Effects Associated With Currently Commonly Used Antifungal Agents: A Network Meta-Analysis and Systematic Review.</i> ” <i>Frontiers in Pharmacology</i> . 2021;12:697330.	Population
3	Decembrino N, Perruccio K, Zecca M, Molinaro M, Colombini A, Verna M, Soncini E, Goffredo B, Caniglia M, Cesaro S. „ <i>Isavuconazole use in paediatric hematopoietic stem cell transplantation: The experience of infectious disease working group of Italian association of pediatric hematology oncology (AIEOP).</i> ” <i>Bone Marrow Transplantation</i> . 2019;54:531.	Publikationstyp
4	Elitzur S, Barzilai S, Barg AA, Bielorai B, Elhasid R, Fischer S, Fruchtman Y, Gilad G, Izraeli S, Kharit M, Laor R, Levy I, Nirel R, Raviv D, Shachor-Meyouhas Y, Yaniv I, Arad-Cohen N. „ <i>Mucormycosis among children with hematological malignancies is associated with high-risk acute lymphoblastic leukemia and is often salvageable.</i> ” <i>Blood</i> . 2018;132 (Supplement 1):3964.	Publikationstyp
5	Arrieta AC, Neely M, Day JC, Rheingold SR, Sue PK, Muller WJ, Danziger-Isakov LA, Chu J, Yildirim I, McComsey GA, Frangoul HA, Chen TK, Statler VA, Steinbach WJ, Yin DE, Hamed K, Jones ME, Lademacher C, Desai A, Micklus K, Phillips DL, Kovanda LL, Walsh TJ. „ <i>Safety, Tolerability, and Population Pharmacokinetics of Intravenous and Oral Isavuconazonium Sulfate in Pediatric Patients.</i> ” <i>Antimicrobial agents and chemotherapy</i> . 2021;65 (8):e0029021.	Population
6	Kaindl T, Andes D, Engelhardt M, Saulay M, Larger P, Groll AH. „ <i>Variability and exposure-response relationships of isavuconazole plasma concentrations in the Phase 3 SECURE trial of patients with invasive mould diseases.</i> ” <i>The Journal of antimicrobial chemotherapy</i> . 2019;74 (3):761.	Population
7	Kouranos VD, Karageorgopoulos DE, Peppas G, Falagas ME. „ <i>Comparison of adverse events between oral and intravenous formulations of antimicrobial agents: a systematic review of the evidence from randomized trials.</i> ” <i>Pharmacoepidemiology and drug safety</i> . 2009;18 (10):873.	Population
8	Zimmermann P, Brethon B, Roupert-Serzec J, Caseris M, Goldwirt L, Baruchel A, de Tersant M. „ <i>Isavuconazole Treatment for Invasive Fungal Infections in Pediatric Patients.</i> ” <i>Pharmaceuticals (Basel)</i> . 2022;15 (3):375.	Publikationstyp

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
9	Qiu Y, Chen W, Zhan Y, Li S, Wang Y, Chen Z, Li Z, Ye F. „ <i>Real-world effectiveness and safety compared among isavuconazole, amphotericin B, and voriconazole in invasive mold disease patients.</i> ” Open Forum Infectious Diseases. 2023;10 (Supplement 2), S467.	Publikationstyp

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT05140096	Acerta Pharma BV. 2021 Dez 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Pharmacokinetics (PK) of Acalabrutinib and Its Active Metabolite (ACP-5862) When Administered Alone and With Moderate CYP3A4 Inhibitors Fluconazole or Isavuconazole in Healthy Adult Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05140096	Population
2	NCT03019939	Anderson Cancer Center MD. 2021 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Isavuconazole in Preventing Invasive Fungal Infections in Adult Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome and Neutropenia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03019939	Population
3	NCT03471988	Asahi Kasei Pharma Corporation. 2021 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of AK1820 (Isavuconazonium Sulfate) for the Treatment of Deep Mycosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03471988	Population
4	NCT04680884	Assistance Publique - H ⁺ pitaux de Paris. 2020 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Empirical Steroids and/or Antifungals in Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure From Undetermined Etiology: a Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04680884	Population
5	NCT01582425	Astellas Pharma Global Development I. 2012 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Methadone. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01582425	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
6	NCT01565720	Astellas Pharma Global Development I. 2012 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Study of the Effect of Repeat Doses of Isavuconazole on Cardiac Repolarization. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01565720	Population
7	NCT01597986	Astellas Pharma Global Development I. 2012 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Oral Contraceptive Containing Ethinyl Estradiol and Norethindrone. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01597986	Population
8	NCT01657825	Astellas Pharma Global Development I. 2012 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Warfarin in Healthy Male Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01657825	Population
9	NCT01711489	Astellas Pharma Global Development I. 2012 Okt 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Mycophenolate Mofetil in Healthy Adult Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01711489	Population
10	NCT01711827	Astellas Pharma Global Development I. 2012 Okt 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Prednisone in Healthy Adult Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01711827	Population
11	NCT01809860	Astellas Pharma Global Development I. 2013 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Sirolimus in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01809860	Population
12	NCT01813461	Astellas Pharma Global Development I. 2013 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Pharmacokinetics of 14C-labeled Isavuconazole Following a Single Oral Dose of 14C-labeled Prodrug Isavuconazonium Sulfate (BAL8557) in Healthy Male Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01813461	Population
13	NCT01884558	Astellas Pharma Global Development I. 2013 Jun 24. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Metformin. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01884558	Population
14	NCT01884636	Astellas Pharma Global Development I. 2013 Jun 24. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Methotrexate. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01884636	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
15	NCT02059590	Astellas Pharma Global Development I. 2014 Feb 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of BAL8728 After a Single Dose of Pyridinylmethyl-14C-Labeled Isavuconazonium Sulfate in Healthy Male Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02059590	Population
16	NCT02128893	Astellas Pharma Global Development I. 2014 Mai 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Esomeprazole on the Pharmacokinetics of Isavuconazole. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02128893	Population
17	NCT02128321	Astellas Pharma Global Development I. 2014 Mai 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Repaglinide and Caffeine. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02128321	Population
18	NCT01635946	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of Multiple Doses of Isavuconazole and Single Dose of Atorvastatin. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01635946	Population
19	NCT01651325	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of Multiple Doses of Isavuconazole and Single Dose of Dextromethorphan in Healthy Adult Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01651325	Population
20	NCT01660477	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Drug-drug Interaction Study Between Lopinavir/Ritonavir and Isavuconazole. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01660477	Population
21	NCT01582412	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Digoxin. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01582412	Population
22	NCT01635972	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of Multiple Doses of Isavuconazole and a Single Dose of Bupropion. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01635972	Population
23	NCT01657838	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of the Effect of Ketoconazole at Steady State on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Isavuconazole in Healthy Adult Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01657838	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
24	NCT01555866	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Study of the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Isavuconazole. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01555866	Population
25	NCT01657890	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Study of the Pharmacokinetics of Isavuconazole in Healthy Non-Elderly and Elderly Male and Female Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01657890	Population
26	NCT03066011	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Registry of Patients Treated With Systemic Mold-Active Triazoles. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03066011	Publikationstyp
27	NCT04096157	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Dez 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess Isavuconazole Following a Single Dose of Isavuconazonium Sulfate Intravenous Solution Via Nasogastric (NG) Tube Compared to a Single Dose of Oral Capsules Under Fasting Conditions in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04096157	Population
28	NCT03241550	Astellas Pharma Global Development I. 2024 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Intravenous and Oral Isavuconazonium Sulfate in Pediatric Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03241550	Population
29	NCT03816176	Astellas Pharma Global Development I. 2024 Mrz 21. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate Isavuconazonium Sulfate for the Treatment of Invasive Aspergillosis (IA) or Invasive Mucormycosis (IM) in Pediatric Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03816176	Studientyp
30	NCT01406171	Astellas Pharma Inc. 2011 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Midazolam. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01406171	Population
31	NCT01494597	Astellas Pharma Inc. 2011 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Cyclosporine. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01494597	Population
32	NCT01535547	Astellas Pharma Inc. 2012 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Tacrolimus. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01535547	Population
33	NCT01555918	Astellas Pharma Inc. 2013 Feb 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Isavuconazole in Healthy Chinese Volunteers. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01555918	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
34	NCT00634049	Astellas Pharma Inc. 2018 Jan 2. ClinicalTrials.gov: Isavuconazole in the Treatment of Renally Impaired Aspergillosis and Rare Fungi. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00634049	Population
35	NCT00413218	Astellas Pharma Inc. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Isavuconazole (BAL8557) in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00413218	Population
36	NCT00412893	Astellas Pharma Inc. 2019 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Isavuconazole (BAL8557) for Primary Treatment of Invasive Aspergillosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00412893	Population
37	NCT00413439	Basilea P. 2023 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of an Antifungal in Patients Undergoing Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00413439	Population
38	NCT03013998	Beat AML LLC. 2024 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Study of Biomarker-Based Treatment of Acute Myeloid Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03013998	Population
39	NCT06129734	Benjamin T. 2024 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Decitabine and Venetoclax Treatment as Maintenance Therapy in Patients Post Allograft Stem Cell Transplant. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06129734	Population
40	NCT04876716	Erasmus Medical Center. 2024 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Azole-echinocandin Combination Therapy for Invasive Aspergillosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04876716	Population
41	NCT04737785	European Society for Blood and Marrow Transplantation. 2023 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Central Nervous System Disorders Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04737785	Intervention
42	NCT03941951	Fundaci ^o n P ^u blica Andaluza para la gesti ^o n de la Investigaci ^o n en Sevilla. 2020 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Study to Optimize the Use of New Antibiotics. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03941951	Population
43	NCT04486885	Imagine Institute. 2021 Sep 13. ClinicalTrials.gov: European Study of Cerebral Aspergillosis Treated With Isavuconazole. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04486885	Publikationstyp
44	NCT04707703	Jeffrey Jenks MD. 2022 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Isavuconazole for the Prevention of COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04707703	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
45	NCT03149055	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Fungal Prophylaxis With Isavuconazole for Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (HCT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03149055	Population
46	NCT02203526	National Cancer Institute (. 2024 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Study of Ibrutinib and Immuno-Chemotherapy Using Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib,Rituximab (TEDDI-R) in Primary CNS Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02203526	Population
47	NCT03964090	National Cancer Institute (. 2024 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib, and Rituximab (TEDDI-R) in Aggressive B-cell Lymphomas With Secondary Involvement of the Central Nervous System (CNS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03964090	Population
48	NCT04744454	Pfizer. 2023 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Post Marketing Surveillance (PMS) Study of Cresemba in Korea. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04744454	Population
49	NCT04550936	Pfizer. 2024 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Patterns of Real-World Isavuconazole Use - a Study of Patients With Mucormycosis or Invasive Aspergillosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04550936	Population
50	NCT05630976	Pfizer. 2024 Mai 28. ClinicalTrials.gov: Cresemba-½ in Treating Chinese Patients With IFD Caused by Aspergillus Species or Other Filamentous Fungi. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05630976	Population
51	NCT05468372	Post Graduate Institute of Medical Education and Research C. 2023 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Amphotericin Versus Posaconazole for Pulmonary Mucormycosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05468372	Intervention
52	NCT05426499	Poznan University of Medical Sciences. 2022 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Translational PKPD Modeling of Anti-infective Drugs Used in Pediatric Units. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05426499	Endpunkte
53	NCT04777058	Radboud University Medical Center. 2022 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics of Isavuconazole in Patients in the Intensive Care Unit. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04777058	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
54	NCT06440915	Shanghai Children's Medical Center. 2024 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Study on Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacokinetics of Isavuconazole in Children. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06440915	Endpunkte
55	NCT04988555	Sumitomo Pharma America I. 2024 Jan 18. ClinicalTrials.gov: A Study of DSP-5336 in Relapsed/Refractory AML/ ALL With or Without MLL Rearrangement or NPM1 Mutation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04988555	Population
56	NCT04065399	Syndax P. 2024 Mai 17. ClinicalTrials.gov: A Study of Revumenib in R/R Leukemias Including Those With an MLL/KMT2A Gene Rearrangement or NPM1 Mutation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04065399	Population
57	NCT03136926	The University of Queensland. 2018 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Screening Anti-Fungal Exposure in Intensive Care Units. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03136926	Population
58	NCT04548648	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2024 Jun 25. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of Acalabrutinib in Relapsed/Refractory Primary and Secondary CNS Lymphomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04548648	Population
59	NCT05786495	University Health Network T. 2023 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Short Antibiotic Treatment in High Risk Febrile Neutropenia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05786495	Population
60	NCT06045819	University Hospital C. 2024 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Relation Between Venetoclax Plasma Concentration and Remission in Adults With Acute Myeloid Leukemia (PREDICLAX). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06045819	Population
61	NCT03327727	Vical. 2019 Feb 27. ClinicalTrials.gov: VL-2397 Compared to Standard First-Line Treatment for Invasive Aspergillosis (IA) in Adults. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03327727	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
62	2006-003951-18	Astellas Global Pharma Development I. 2007 Mai 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase III, double-blind, randomized study to evaluate the safety and efficacy of BAL8557 versus a Caspofungin followed by Voriconazole regimen in the treatment of candidemia and other invasive Ca.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003951-18	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
63	2006-005003-33	Astellas Global Pharma Development I. 2008 Jun 26. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005003-33	Population
64	2006-003868-59	Astellas Global Pharma Development I. 2011 Mai 12. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 fi.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003868-59	Population
65	2018-003975-36	Astellas Pharma Global Development I. 2019 Dez 13. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2, Open-Label, Non-Comparative, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Efficacy and Pharmacokinetics of Isavuconazonium Sulfate for the Treatment of Invasive Aspergillos.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003975-36	Studientyp
66	2019-004930-41	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Jan 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Non-comparative Pharmacokinetics and Safety Study of Intravenous and Oral Isavuconazonium Sulfate in Pediatric Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004930-41	Population
67	2005-005294-30	Basilea Pharmaceutica Ltd.. 2006 Mai 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-label, multi-center, sequential group, clinical study to determine the safety and efficacy of escalating dosing regimens of intravenous or oral BAL8557 in the prophylaxis of patients undergoin.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005294-30	Population
68	2019-004240-30	BIOMEDICA HU PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA NPLI. 2020 Jan 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase IV, unicentric, multiple dose, clinical trial, with a single treatment arm to evaluate bronchopulmonary penetration of isavuconazole in pulmonary transplant recipients (PBISA01). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004240-30	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
69	2017-001433-74	CHU de NIME. 2017 Jun 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Screening Anti-Fungal Exposure in Intensive Care Units Γ_ The French Cohort. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001433-74	Population
70	2020-000627-40	Erasmus MC. 2020 Dez 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Azole-echinocandin combination therapy for invasive aspergillosis. A randomized pragmatic superiority trial (IA-DUET). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000627-40	Population
71	2018-002565-18	SCYNEXIS I. 2019 Okt 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Coadministration of SCY-078 with Voriconazole in Patients with Invasive Pulmonary Aspergillosis (SCYNERGIA). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002565-18	Intervention
72	2020-004104-34	Syndax Pharmaceuticals I. 2022 Apr 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½, Open-label, Dose-Escalation and Dose-Expansion Cohort Study of SNDX-5613 in Patients with Relapsed/Refractory Leukemias, Including Those Harboring an MLL/KMT2A Gene Rearrangement or Nu.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004104-34	Population
73	2016-003921-40	University Hospital of South Manchester NHS Foundation Trust. 2017 Jul 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Open label study of the efficacy and safety of isavuconazole for the treatment of Chronic Pulmonary Aspergillosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003921-40	Population
74	2017-003435-11	Vical Incorporated. 2018 Aug 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of VL-2397 Compared to Standard First-Line Treatment for Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Adults. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003435-11	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			
75	NCT03019939	Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Isavuconazole in Preventing Invasive Fungal Infections in Adult Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome and Neutropenia. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03019939	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
76	NCT03471988	Asahi Kasei Pharma Corporation. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Clinical Study of AK1820 (Isavuconazonium Sulfate) for the Treatment of Deep Mycosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03471988	Population
77	JPRN-jRCT2080223864	Asahi Kasei Pharma Corporation. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A phase 3, multi-center, open label study to evaluate safety and efficacy of AK1820 for treatment of adult Japanese patients with deep mycosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223864	Population
78	EUCTR2006-003951-18-BE	Astellas Global Pharma Development I. 2015 Aug 17. WHO ICTRP: A phase III, double-blind, randomized study to evaluate the safety and efficacy of BAL8557 versus a Caspofungin followed by Voriconazole regimen in the treatment of candidemia and other invasive Candida infections. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003951-18-BE	Population
79	EUCTR2006-003868-59-BE	Astellas Global Pharma Development I. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003868-59-BE	Population
80	EUCTR2006-005003-33-GB	Astellas Global Pharma Development I. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005003-33-GB	Population
81	NCT01711489	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Mycophenolate Mofetil in Healthy Adult Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01711489	Population
82	NCT02128893	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Esomeprazole on the Pharmacokinetics of Isavuconazole. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02128893	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
83	NCT01711827	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Prednisone in Healthy Adult Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01711827	Population
84	NCT01809860	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Sirolimus in Healthy Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01809860	Population
85	NCT01884558	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Metformin. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01884558	Population
86	NCT01884636	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Methotrexate. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01884636	Population
87	NCT02128321	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Repaglinide and Caffeine. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02128321	Population
88	NCT02059590	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of BAL8728 After a Single Dose of Pyridinylmethyl-14C-Labeled Isavuconazonium Sulfate in Healthy Male Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02059590	Population
89	NCT01582425	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Methadone. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01582425	Population
90	NCT01597986	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Oral Contraceptive Containing Ethinyl Estradiol and Norethindrone. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01597986	Population
91	NCT01657825	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Warfarin in Healthy Male Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01657825	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
92	NCT01565720	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study of the Effect of Repeat Doses of Isavuconazole on Cardiac Repolarization. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565720	Population
93	NCT01813461	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Pharmacokinetics of 14C-labeled Isavuconazole Following a Single Oral Dose of 14C-labeled Prodrug Isavuconazonium Sulfate (BAL8557) in Healthy Male Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01813461	Population
94	NCT01635946	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Mrz 2. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of Multiple Doses of Isavuconazole and Single Dose of Atorvastatin. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01635946	Population
95	NCT01651325	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Mrz 2. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of Multiple Doses of Isavuconazole and Single Dose of Dextromethorphan in Healthy Adult Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01651325	Population
96	NCT01660477	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Mrz 2. WHO ICTRP: Drug-drug Interaction Study Between Lopinavir/Ritonavir and Isavuconazole. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01660477	Population
97	NCT01582412	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Sep 14. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Digoxin. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01582412	Population
98	NCT01635972	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Sep 14. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of Multiple Doses of Isavuconazole and a Single Dose of Bupropion. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01635972	Population
99	NCT01657838	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Sep 14. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of the Effect of Ketoconazole at Steady State on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Isavuconazole in Healthy Adult Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01657838	Population
100	NCT01555866	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Sep 14. WHO ICTRP: Study of the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Isavuconazole. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01555866	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
101	NCT01657890	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Sep 14. WHO ICTRP: Study of the Pharmacokinetics of Isavuconazole in Healthy Non-Elderly and Elderly Male and Female Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01657890	Population
102	NCT04096157	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Assess Isavuconazole Following a Single Dose of Isavuconazonium Sulfate Intravenous Solution Via Nasogastric (NG) Tube Compared to a Single Dose of Oral Capsules Under Fasting Conditions in Healthy Participants. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04096157	Population
103	NCT03066011	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Registry of Patients Treated With Systemic Mold-Active Triazoles. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03066011	Publikationstyp
104	NCT03241550	Astellas Pharma Global Development I. 2024 Mrz 25. WHO ICTRP: A Study of Intravenous and Oral Isavuconazonium Sulfate in Pediatric Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241550	Population
105	NCT03816176	Astellas Pharma Global Development I. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: A Study to Evaluate Isavuconazonium Sulfate for the Treatment of Invasive Aspergillosis (IA) or Invasive Mucormycosis (IM) in Pediatric Participants. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03816176	Studientyp
106	CTRI/2012/01/002351	Astellas Pharma Global Development Inc. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical trial to study the effects of BAL8557 Versus a Caspofungin Followed by Voriconazole Regimen in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/01/002351	Population
107	CTRI/2012/01/002331	Astellas Pharma Global Development Inc. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical trial to study the effects of BAL8557 Versus Voriconazole for Primary Treatment of Invasive Fungal Disease Caused by Aspergillus Species or Other Filamentous Fungi. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/01/002331	Population
108	NCT01555918	Astellas Pharma Inc. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Isavuconazole in Healthy Chinese Volunteers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01555918	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
109	NCT01494597	Astellas Pharma Inc. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Cyclosporine. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01494597	Population
110	NCT01406171	Astellas Pharma Inc. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Midazolam. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01406171	Population
111	NCT01535547	Astellas Pharma Inc. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Tacrolimus. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01535547	Population
112	PER-061-08	BASILEA PHARMACEUTICA INTERNATIONAL LTD.. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: A clinical trial to study the effect of Isavuconazole in patients with Aspergillosis and Renal Impairment or of Patients with Invasive Fungal Disease Caused by Rare Molds, Yeasts or Dimorphic Fungi. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-061-08	Population
113	PER-123-07	BASILEA PHARMACEUTICA INTERNATIONAL LTD.. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-123-07	Population
114	EUCTR2005-005294-30-DE	Basilea Pharmaceutica Ltd.. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Open-label, multi-center, sequential group, clinical study to determine the safety and efficacy of escalating dosing regimens of intravenous or oral BAL8557 in the prophylaxis of patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005294-30-DE	Population
115	EUCTR2019-004240-30-ES	BIOMEDICA HU PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA NPLI. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: CLINICAL TRIAL TO ANALYZE THE BRONCHOPULMONARY PENETRANCE OF ISAVUCONAZOLE IN PULMONARY TRANSPLANT RECIPIENTS PATIENTS. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004240-30-ES	Population
116	EUCTR2017-001433-74-FR	CHU de NIME. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Screening Anti-Fungal Exposure in Intensive Care Units Γ_ ' The French Cohort. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001433-74-FR	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
117	EUCTR2020-000627-40-NL	Erasmus MC. 2022 Mrz 2. WHO ICTRP: The IA-DUET study: A study on the usefulness of combination therapy for the treatment of an invasive fungal infection with Aspergillus. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000627-40-NL	Population
118	NCT04486885	Imagine Institute. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: European Study of Cerebral Aspergillosis Treated With Isavuconazole. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04486885	Publikationstyp
119	NCT04707703	Jeffrey Jenks MD. 2022 Dez 5. WHO ICTRP: Isavuconazole for the Prevention of COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04707703	Population
120	NCT03149055	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Nov 29. WHO ICTRP: Fungal Prophylaxis With Isavuconazole for Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (HCT). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149055	Population
121	NCT02203526	National Cancer Institute (. 2024 Jun 18. WHO ICTRP: Phase 1 Study of Ibrutinib and Immuno-Chemotherapy Using Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib, Rituximab (TEDDI-R) in Primary CNS Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203526	Population
122	NCT03964090	National Cancer Institute (. 2024 Jun 18. WHO ICTRP: Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib, and Rituximab (TEDDI-R) in Aggressive B-cell Lymphomas With Secondary Involvement of the Central Nervous System (CNS). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03964090	Population
123	NCT04744454	Pfizer. 2023 Mrz 20. WHO ICTRP: Post Marketing Surveillance (PMS) Study of Cresemba in Korea. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04744454	Population
124	CTRI/2021/11/038216	Pfizer. 2023 Mai 29. WHO ICTRP: Real World Evidence study of isavuconazole efficacy and safety in treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis in adults. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/11/038216	Population
125	NCT04550936	Pfizer. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: Patterns of Real-World Isavuconazole Use - a Study of Patients With Mucormycosis or Invasive Aspergillosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04550936	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
126	NCT05630976	Pfizer. 2024 Jun 3. WHO ICTRP: CresembaAr in Treating Chinese Patients With IFD Caused by Aspergillus Species or Other Filamentous Fungi. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05630976	Population
127	NCT05426499	Poznan University of Medical Sciences. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Translational PKPD Modeling of Anti-infective Drugs Used in Pediatric Units. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05426499	Endpunkte
128	NCT04777058	Radboud University Medical Center. 2022 Okt 31. WHO ICTRP: Pharmacokinetics of Isavuconazole in Patients in the Intensive Care Unit. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04777058	Population
129	NCT06440915	Shanghai Children's Medical Center. 2024 Jun 10. WHO ICTRP: Study on Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacokinetics of Isavuconazole in Children. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06440915	Endpunkte
130	NCT04548648	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: A Pilot Study of Acalabrutinib in Relapsed/Refractory Primary and Secondary CNS Lymphomas. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04548648	Population
131	EUCTR2016-003921-40-GB	University Hospital of South Manchester NHS Foundation Trust. 2020 Mai 25. WHO ICTRP: Open label study of the efficacy and safety of isavuconazole for the treatment of Chronic Pulmonary Aspergillosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003921-40-GB	Population
132	NCT03327727	Vical. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: VL-2397 Compared to Standard First-Line Treatment for Invasive Aspergillosis (IA) in Adults. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03327727	Population
133	EUCTR2017-003435-11-DE	Vical Incorporated. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: A study to compare an antifungal drug, called VL-2397, with commonly marketed drugs against Invasive Aspergillosis in adults who are immunocompromised. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003435-11-DE	Population
<p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums: <i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i> <i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i> <i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i></p>			

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
<i>Clinical Trials.GOV</i>			
1	NCT05140096	Acerta Pharma BV. 2021 Dez 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Pharmacokinetics (PK) of Acalabrutinib and Its Active Metabolite (ACP-5862) When Administered Alone and With Moderate CYP3A4 Inhibitors Fluconazole or Isavuconazole in Healthy Adult Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05140096	Population
2	NCT03019939	Anderson Cancer Center MD. 2021 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Isavuconazole in Preventing Invasive Fungal Infections in Adult Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome and Neutropenia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03019939	Population
3	NCT03471988	Asahi Kasei Pharma Corporation. 2021 Mai 14. ClinicalTrials.gov: Clinical Study of AK1820 (Isavuconazonium Sulfate) for the Treatment of Deep Mycosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03471988	Population
4	NCT04680884	Assistance Publique - H ⁺ pitaux de Paris. 2020 Dez 23. ClinicalTrials.gov: Empirical Steroids and/or Antifungals in Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure From Undetermined Etiology: a Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04680884	Population
5	NCT01582425	Astellas Pharma Global Development I. 2012 Jul 2. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Methadone. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01582425	Population
6	NCT01565720	Astellas Pharma Global Development I. 2012 Jul 9. ClinicalTrials.gov: Study of the Effect of Repeat Doses of Isavuconazole on Cardiac Repolarization. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01565720	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
7	NCT01597986	Astellas Pharma Global Development I. 2012 Jul 16. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Oral Contraceptive Containing Ethinyl Estradiol and Norethindrone. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01597986	Population
8	NCT01657825	Astellas Pharma Global Development I. 2012 Aug 28. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Warfarin in Healthy Male Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01657825	Population
9	NCT01711489	Astellas Pharma Global Development I. 2012 Okt 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Mycophenolate Mofetil in Healthy Adult Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01711489	Population
10	NCT01711827	Astellas Pharma Global Development I. 2012 Okt 22. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Prednisone in Healthy Adult Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01711827	Population
11	NCT01809860	Astellas Pharma Global Development I. 2013 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Sirolimus in Healthy Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01809860	Population
12	NCT01813461	Astellas Pharma Global Development I. 2013 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Study to Evaluate the Pharmacokinetics of 14C-labeled Isavuconazole Following a Single Oral Dose of 14C-labeled Prodrug Isavuconazonium Sulfate (BAL8557) in Healthy Male Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01813461	Population
13	NCT01884558	Astellas Pharma Global Development I. 2013 Jun 24. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Metformin. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01884558	Population
14	NCT01884636	Astellas Pharma Global Development I. 2013 Jun 24. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Methotrexate. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01884636	Population
15	NCT02059590	Astellas Pharma Global Development I. 2014 Feb 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of BAL8728 After a Single Dose of Pyridinylmethyl-14C-Labeled Isavuconazonium Sulfate in Healthy Male Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02059590	Population
16	NCT02128893	Astellas Pharma Global Development I. 2014 Mai 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Multiple	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Doses of Esomeprazole on the Pharmacokinetics of Isavuconazole. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02128893	
17	NCT02128321	Astellas Pharma Global Development I. 2014 Mai 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Repaglinide and Caffeine. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02128321	Population
18	NCT01635946	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of Multiple Doses of Isavuconazole and Single Dose of Atorvastatin. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01635946	Population
19	NCT01651325	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of Multiple Doses of Isavuconazole and Single Dose of Dextromethorphan in Healthy Adult Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01651325	Population
20	NCT01660477	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 23. ClinicalTrials.gov: Drug-drug Interaction Study Between Lopinavir/Ritonavir and Isavuconazole. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01660477	Population
21	NCT01582412	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Digoxin. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01582412	Population
22	NCT01635972	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of Multiple Doses of Isavuconazole and a Single Dose of Bupropion. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01635972	Population
23	NCT01657838	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of the Effect of Ketoconazole at Steady State on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Isavuconazole in Healthy Adult Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01657838	Population
24	NCT01555866	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Study of the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Isavuconazole. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01555866	Population
25	NCT01657890	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Sep 1. ClinicalTrials.gov: Study of the Pharmacokinetics of Isavuconazole in Healthy Non-Elderly and Elderly Male and Female Subjects. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01657890	Population
26	NCT03066011	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Aug 31. ClinicalTrials.gov: Registry of Patients Treated With Systemic	Publikationstyp

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
		Mold-Active https://clinicaltrials.gov/study/NCT03066011 Triazoles.	
27	NCT04096157	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Dez 23. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess Isavuconazole Following a Single Dose of Isavuconazonium Sulfate Intravenous Solution Via Nasogastric (NG) Tube Compared to a Single Dose of Oral Capsules Under Fasting Conditions in Healthy Participants. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04096157	Population
28	NCT03241550	Astellas Pharma Global Development I. 2024 Mrz 18. ClinicalTrials.gov: A Study of Intravenous and Oral Isavuconazonium Sulfate in Pediatric Patients. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03241550	Population
29	NCT01406171	Astellas Pharma Inc. 2011 Aug 1. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Midazolam. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01406171	Population
30	NCT01494597	Astellas Pharma Inc. 2011 Dez 19. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Cyclosporine. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01494597	Population
31	NCT01535547	Astellas Pharma Inc. 2012 Feb 17. ClinicalTrials.gov: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Tacrolimus. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01535547	Population
32	NCT01555918	Astellas Pharma Inc. 2013 Feb 1. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Isavuconazole in Healthy Chinese Volunteers. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01555918	Population
33	NCT00634049	Astellas Pharma Inc. 2018 Jan 2. ClinicalTrials.gov: Isavuconazole in the Treatment of Renally Impaired Aspergillosis and Rare Fungi. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00634049	Population
34	NCT00413218	Astellas Pharma Inc. 2019 Feb 15. ClinicalTrials.gov: Isavuconazole (BAL8557) in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00413218	Population
35	NCT00412893	Astellas Pharma Inc. 2019 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Isavuconazole (BAL8557) for Primary Treatment of Invasive Aspergillosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00412893	Population
36	NCT00413439	Basilea P. 2023 Mai 10. ClinicalTrials.gov: Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of an Antifungal in Patients Undergoing Chemotherapy. https://clinicaltrials.gov/study/NCT00413439	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
37	NCT03013998	Beat AML LLC. 2024 Feb 21. ClinicalTrials.gov: Study of Biomarker-Based Treatment of Acute Myeloid Leukemia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03013998	Population
38	NCT06129734	Benjamin T. 2024 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Decitabine and Venetoclax Treatment as Maintenance Therapy in Patients Post Allograft Stem Cell Transplant. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06129734	Population
39	NCT04876716	Erasmus Medical Center. 2024 Mai 7. ClinicalTrials.gov: Azole-echinocandin Combination Therapy for Invasive Aspergillosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04876716	Population
40	NCT04737785	European Society for Blood and Marrow Transplantation. 2023 Aug 21. ClinicalTrials.gov: Central Nervous System Disorders Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04737785	Intervention
41	NCT03941951	Fundaci ^o n P ^u blica Andaluza para la gesti ^o n de la Investigaci ^o n en Sevilla. 2020 Jun 1. ClinicalTrials.gov: Study to Optimize the Use of New Antibiotics. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03941951	Population
42	NCT04486885	Imagine Institute. 2021 Sep 13. ClinicalTrials.gov: European Study of Cerebral Aspergillosis Treated With Isavuconazole. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04486885	Publikationstyp
43	NCT04707703	Jeffrey Jenks MD. 2022 Nov 25. ClinicalTrials.gov: Isavuconazole for the Prevention of COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04707703	Population
44	NCT03149055	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Nov 17. ClinicalTrials.gov: Fungal Prophylaxis With Isavuconazole for Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (HCT). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03149055	Population
45	NCT02203526	National Cancer Institute (. 2024 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Phase 1 Study of Ibrutinib and Immuno-Chemotherapy Using Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib,Rituximab (TEDDI-R) in Primary CNS Lymphoma. https://clinicaltrials.gov/study/NCT02203526	Population
46	NCT03964090	National Cancer Institute (. 2024 Jun 5. ClinicalTrials.gov: Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib, and Rituximab (TEDDI-R) in Aggressive B-cell Lymphomas With Secondary Involvement of the Central Nervous System (CNS). https://clinicaltrials.gov/study/NCT03964090	Population
47	NCT04744454	Pfizer. 2023 Mrz 13. ClinicalTrials.gov: Post Marketing Surveillance (PMS) Study of Cresemba in Korea. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04744454	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
48	NCT04550936	Pfizer. 2024 Mrz 19. ClinicalTrials.gov: Patterns of Real-World Isavuconazole Use - a Study of Patients With Mucormycosis or Invasive Aspergillosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04550936	Population
49	NCT05630976	Pfizer. 2024 Mai 28. ClinicalTrials.gov: Cresemba-½ in Treating Chinese Patients With IFD Caused by Aspergillus Species or Other Filamentous Fungi. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05630976	Population
50	NCT05468372	Post Graduate Institute of Medical Education and Research C. 2023 Nov 27. ClinicalTrials.gov: Amphotericin Versus Posaconazole for Pulmonary Mucormycosis. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05468372	Intervention
51	NCT05426499	Poznan University of Medical Sciences. 2022 Jun 22. ClinicalTrials.gov: Translational PKPD Modeling of Anti-infective Drugs Used in Pediatric Units. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05426499	Endpunkte
52	NCT04777058	Radboud University Medical Center. 2022 Okt 26. ClinicalTrials.gov: Pharmacokinetics of Isavuconazole in Patients in the Intensive Care Unit. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04777058	Population
53	NCT06440915	Shanghai Children's Medical Center. 2024 Jun 4. ClinicalTrials.gov: Study on Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacokinetics of Isavuconazole in Children. https://clinicaltrials.gov/study/NCT06440915	Endpunkte
54	NCT04988555	Sumitomo Pharma America I. 2024 Jan 18. ClinicalTrials.gov: A Study of DSP-5336 in Relapsed/Refractory AML/ ALL With or Without MLL Rearrangement or NPM1 Mutation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04988555	Population
55	NCT04065399	Syndax P. 2024 Mai 17. ClinicalTrials.gov: A Study of Revumenib in R/R Leukemias Including Those With an MLL/KMT2A Gene Rearrangement or NPM1 Mutation. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04065399	Population
56	NCT03136926	The University of Queensland. 2018 Jun 21. ClinicalTrials.gov: Screening Anti-Fungal Exposure in Intensive Care Units. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03136926	Population
57	NCT04548648	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2024 Jun 25. ClinicalTrials.gov: A Pilot Study of Acalabrutinib in Relapsed/Refractory Primary and Secondary CNS Lymphomas. https://clinicaltrials.gov/study/NCT04548648	Population
58	NCT05786495	University Health Network T. 2023 Mrz 27. ClinicalTrials.gov: Short Antibiotic Treatment in High Risk Febrile Neutropenia. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05786495	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
59	NCT06045819	University Hospital C. 2024 Mai 29. ClinicalTrials.gov: Relation Between Venetoclax Plasma Concentration and Remission in Adults With Acute Myeloid Leukemia (PREDICLAX). https://clinicaltrials.gov/study/NCT06045819	Population
60	NCT03327727	Vical. 2019 Feb 27. ClinicalTrials.gov: VL-2397 Compared to Standard First-Line Treatment for Invasive Aspergillosis (IA) in Adults. https://clinicaltrials.gov/study/NCT03327727	Population
<i>EU Clinical Trials Register</i>			
61	2006-003951-18	Astellas Global Pharma Development I. 2007 Mai 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A phase III, double-blind, randomized study to evaluate the safety and efficacy of BAL8557 versus a Caspofungin followed by Voriconazole regimen in the treatment of candidemia and other invasive Ca.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003951-18	Population
62	2006-005003-33	Astellas Global Pharma Development I. 2008 Jun 26. ClinicalTrialsRegister.eu: 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. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005003-33	Population
63	2006-003868-59	Astellas Global Pharma Development I. 2011 Mai 12. ClinicalTrialsRegister.eu: 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 fi.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003868-59	Population
64	2019-004930-41	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Jan 22. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Non-comparative Pharmacokinetics and Safety Study of Intravenous and Oral Isavuconazonium Sulfate in Pediatric Patients. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004930-41	Population
65	2005-005294-30	Basilea Pharmaceutica Ltd.. 2006 Mai 10. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-label, multi-center, sequential group, clinical study to determine the safety and efficacy of escalating dosing regimens of intravenous or oral BAL8557 in the prophylaxis of patients undergoing.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005294-30	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
66	2019-004240-30	BIOMEDICA HU PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA NPLI. 2020 Jan 24. ClinicalTrialsRegister.eu: Phase IV, unicentric, multiple dose, clinical trial, with a single treatment arm to evaluate bronchopulmonary penetration of isavuconazole in pulmonary transplant recipients (PBISA01). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004240-30	Population
67	2017-001433-74	CHU de NIME. 2017 Jun 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Screening Anti-Fungal Exposure in Intensive Care Units Γ ' The French Cohort. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001433-74	Population
68	2020-000627-40	Erasmus MC. 2020 Dez 28. ClinicalTrialsRegister.eu: Azole-echinocandin combination therapy for invasive aspergillosis. A randomized pragmatic superiority trial (IA-DUET). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000627-40	Population
69	2018-002565-18	SCYNEXIS I. 2019 Okt 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Randomized, Double-Blind Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Coadministration of SCY-078 with Voriconazole in Patients with Invasive Pulmonary Aspergillosis (SCYNERGIA). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002565-18	Intervention
70	2020-004104-34	Syndax Pharmaceuticals I. 2022 Apr 20. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase ½, Open-label, Dose-Escalation and Dose-Expansion Cohort Study of SNDX-5613 in Patients with Relapsed/Refractory Leukemias, Including Those Harboring an MLL/KMT2A Gene Rearrangement or Nu.. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004104-34	Population
71	2016-003921-40	University Hospital of South Manchester NHS Foundation Trust. 2017 Jul 21. ClinicalTrialsRegister.eu: Open label study of the efficacy and safety of isavuconazole for the treatment of Chronic Pulmonary Aspergillosis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003921-40	Population
72	2017-003435-11	Vical Incorporated. 2018 Aug 14. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Study of VL-2397 Compared to Standard First-Line Treatment for Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Adults. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003435-11	Population
<i>International Clinical Trials Registry Platform (WHO)</i>			

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
73	NCT03019939	Anderson Cancer Center. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Isavuconazole in Preventing Invasive Fungal Infections in Adult Patients With Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome and Neutropenia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03019939	Population
74	NCT03471988	Asahi Kasei Pharma Corporation. 2021 Mai 24. WHO ICTRP: Clinical Study of AK1820 (Isavuconazonium Sulfate) for the Treatment of Deep Mycosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03471988	Population
75	JPRN-jRCT2080223864	Asahi Kasei Pharma Corporation. 2023 Okt 17. WHO ICTRP: A phase 3, multi-center, open label study to evaluate safety and efficacy of AK1820 for treatment of adult Japanese patients with deep mycosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2080223864	Population
76	EUCTR2006-003951-18-BE	Astellas Global Pharma Development I. 2015 Aug 17. WHO ICTRP: A phase III, double-blind, randomized study to evaluate the safety and efficacy of BAL8557 versus a Caspofungin followed by Voriconazole regimen in the treatment of candidemia and other invasive Candida infections. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003951-18-BE	Population
77	EUCTR2006-003868-59-BE	Astellas Global Pharma Development I. 2017 Aug 21. WHO ICTRP: 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-003868-59-BE	Population
78	EUCTR2006-005003-33-GB	Astellas Global Pharma Development I. 2019 Jun 30. WHO ICTRP: 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005003-33-GB	Population
79	NCT01711489	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Assess the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Mycophenolate Mofetil in Healthy Adult Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01711489	Population
80	NCT02128893	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Esomeprazole on the Pharmacokinetics of Isavuconazole. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02128893	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
81	NCT01711827	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Prednisone in Healthy Adult Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01711827	Population
82	NCT01809860	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Sirolimus in Healthy Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01809860	Population
83	NCT01884558	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Metformin. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01884558	Population
84	NCT01884636	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Methotrexate. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01884636	Population
85	NCT02128321	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Isavuconazole on the Pharmacokinetics of Repaglinide and Caffeine. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02128321	Population
86	NCT02059590	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of BAL8728 After a Single Dose of Pyridinylmethyl-14C-Labeled Isavuconazonium Sulfate in Healthy Male Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02059590	Population
87	NCT01582425	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Methadone. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01582425	Population
88	NCT01597986	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Oral Contraceptive Containing Ethinyl Estradiol and Norethindrone. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01597986	Population
89	NCT01657825	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Warfarin in Healthy Male Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01657825	Population
90	NCT01565720	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study of the Effect of Repeat Doses of Isavuconazole on Cardiac Repolarization. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565720	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
91	NCT01813461	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Pharmacokinetics of 14C-labeled Isavuconazole Following a Single Oral Dose of 14C-labeled Prodrug Isavuconazonium Sulfate (BAL8557) in Healthy Male Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01813461	Population
92	NCT01635946	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Mrz 2. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of Multiple Doses of Isavuconazole and Single Dose of Atorvastatin. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01635946	Population
93	NCT01651325	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Mrz 2. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of Multiple Doses of Isavuconazole and Single Dose of Dextromethorphan in Healthy Adult Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01651325	Population
94	NCT01660477	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Mrz 2. WHO ICTRP: Drug-drug Interaction Study Between Lopinavir/Ritonavir and Isavuconazole. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01660477	Population
95	NCT01582412	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Sep 14. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Digoxin. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01582412	Population
96	NCT01635972	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Sep 14. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of Multiple Doses of Isavuconazole and a Single Dose of Bupropion. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01635972	Population
97	NCT01657838	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Sep 14. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of the Effect of Ketoconazole at Steady State on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Isavuconazole in Healthy Adult Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01657838	Population
98	NCT01555866	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Sep 14. WHO ICTRP: Study of the Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics of Isavuconazole. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01555866	Population
99	NCT01657890	Astellas Pharma Global Development I. 2015 Sep 14. WHO ICTRP: Study of the Pharmacokinetics of Isavuconazole in Healthy Non-Elderly and Elderly Male and Female Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01657890	Population

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
100	NCT04096157	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Assess Isavuconazole Following a Single Dose of Isavuconazonium Sulfate Intravenous Solution Via Nasogastric (NG) Tube Compared to a Single Dose of Oral Capsules Under Fasting Conditions in Healthy Participants. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04096157	Population
101	NCT03066011	Astellas Pharma Global Development I. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Registry of Patients Treated With Systemic Mold-Active Triazoles. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03066011	Publikationstyp
102	NCT03241550	Astellas Pharma Global Development I. 2024 Mrz 25. WHO ICTRP: A Study of Intravenous and Oral Isavuconazonium Sulfate in Pediatric Patients. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241550	Population
103	CTRI/2012/01/002351	Astellas Pharma Global Development Inc. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical trial to study the effects of BAL8557 Versus a Caspofungin Followed by Voriconazole Regimen in the Treatment of Candidemia and Other Invasive Candida Infections. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/01/002351	Population
104	CTRI/2012/01/002331	Astellas Pharma Global Development Inc. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A clinical trial to study the effects of BAL8557 Versus Voriconazole for Primary Treatment of Invasive Fungal Disease Caused by Aspergillus Species or Other Filamentous Fungi. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2012/01/002331	Population
105	NCT01555918	Astellas Pharma Inc. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: A Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Isavuconazole in Healthy Chinese Volunteers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01555918	Population
106	NCT01494597	Astellas Pharma Inc. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Cyclosporine. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01494597	Population
107	NCT01406171	Astellas Pharma Inc. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Midazolam. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01406171	Population
108	NCT01535547	Astellas Pharma Inc. 2015 Feb 19. WHO ICTRP: Drug Interaction Study of Isavuconazole and Tacrolimus. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT01535547	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
109	PER-061-08	BASILEA PHARMACEUTICA INTERNATIONAL LTD.. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: A clinical trial to study the effect of Isavuconazole in patients with Aspergillosis and Renal Impairment or of Patients with Invasive Fungal Disease Caused by Rare Molds, Yeasts or Dimorphic Fungi.; https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-061-08	Population
110	PER-123-07	BASILEA PHARMACEUTICA INTERNATIONAL LTD.. 2023 Sep 4. WHO ICTRP: 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. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=PER-123-07	Population
111	EUCTR2005-005294-30-DE	Basilea Pharmaceutica Ltd.. 2012 Mrz 19. WHO ICTRP: Open-label, multi-center, sequential group, clinical study to determine the safety and efficacy of escalating dosing regimens of intravenous or oral BAL8557 in the prophylaxis of patients undergoing chemotherapy for acute myeloid leukemia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005294-30-DE	Population
112	EUCTR2019-004240-30-ES	BIOMEDICA HU PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA NPLI. 2021 Apr 5. WHO ICTRP: CLINICAL TRIAL TO ANALYZE THE BRONCHOPULMONARY PENETRANCE OF ISAVUCONAZOLE IN PULMONARY TRANSPLANT RECIPIENTS PATIENTS. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004240-30-ES	Population
113	EUCTR2017-001433-74-FR	CHU de NIME. 2024 Apr 29. WHO ICTRP: Screening Anti-Fungal Exposure in Intensive Care Units – The French Cohort. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001433-74-FR	Population
114	EUCTR2020-000627-40-NL	Erasmus MC. 2022 Mrz 2. WHO ICTRP: The IA-DUET study: A study on the usefulness of combination therapy for the treatment of an invasive fungal infection with Aspergillus. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000627-40-NL	Population
115	NCT04486885	Imagine Institute. 2021 Sep 20. WHO ICTRP: European Study of Cerebral Aspergillosis Treated With Isavuconazole. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04486885	Publikationstyp
116	NCT04707703	Jeffrey Jenks MD. 2022 Dez 5. WHO ICTRP: Isavuconazole for the Prevention of COVID-19-associated Pulmonary Aspergillosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04707703	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
117	NCT03149055	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. 2021 Nov 29. WHO ICTRP: Fungal Prophylaxis With Isavuconazole for Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant (HCT). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149055	Population
118	NCT02203526	National Cancer Institute (. 2024 Jun 18. WHO ICTRP: Phase 1 Study of Ibrutinib and Immuno-Chemotherapy Using Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib, Rituximab (TEDDI-R) in Primary CNS Lymphoma. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203526	Population
119	NCT03964090	National Cancer Institute (. 2024 Jun 18. WHO ICTRP: Temozolomide, Etoposide, Doxil, Dexamethasone, Ibrutinib, and Rituximab (TEDDI-R) in Aggressive B-cell Lymphomas With Secondary Involvement of the Central Nervous System (CNS). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03964090	Population
120	NCT04744454	Pfizer. 2023 Mrz 20. WHO ICTRP: Post Marketing Surveillance (PMS) Study of Cresemba in Korea. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04744454	Population
121	CTRI/2021/11/038216	Pfizer. 2023 Mai 29. WHO ICTRP: Real World Evidence study of isavuconazole efficacy and safety in treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis in adults. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/11/038216	Population
122	NCT04550936	Pfizer. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: Patterns of Real-World Isavuconazole Use - a Study of Patients With Mucormycosis or Invasive Aspergillosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04550936	Population
123	NCT05630976	Pfizer. 2024 Jun 3. WHO ICTRP: CresembaAr in Treating Chinese Patients With IFD Caused by Aspergillus Species or Other Filamentous Fungi. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05630976	Population
124	NCT05426499	Poznan University of Medical Sciences. 2022 Jul 29. WHO ICTRP: Translational PKPD Modeling of Anti-infective Drugs Used in Pediatric Units. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05426499	Endpunkte
125	NCT04777058	Radboud University Medical Center. 2022 Okt 31. WHO ICTRP: Pharmacokinetics of Isavuconazole in Patients in the Intensive Care Unit. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04777058	Population
126	NCT06440915	Shanghai Children's Medical Center. 2024 Jun 10. WHO ICTRP: Study on Therapeutic Drug Monitoring and Pharmacokinetics of Isavuconazole in Children. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT06440915	Endpunkte

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

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
127	NCT04548648	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center. 2024 Apr 1. WHO ICTRP: A Pilot Study of Acalabrutinib in Relapsed/Refractory Primary and Secondary CNS Lymphomas. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04548648	Population
128	EUCTR2016-003921-40-GB	University Hospital of South Manchester NHS Foundation Trust. 2020 Mai 25. WHO ICTRP: Open label study of the efficacy and safety of isavuconazole for the treatment of Chronic Pulmonary Aspergillosis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003921-40-GB	Population
129	NCT03327727	Vical. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: VL-2397 Compared to Standard First-Line Treatment for Invasive Aspergillosis (IA) in Adults. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03327727	Population
130	EUCTR2017-003435-11-DE	Vical Incorporated. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: A study to compare an antifungal drug, called VL-2397, with commonly marketed drugs against Invasive Aspergillosis in adults who are immunocompromised. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003435-11-DE	Population
<p>Bedeutung des jeweils aufgelisteten Datums:</p> <p><i>Clinical Trials.GOV: Last Update Posted</i></p> <p><i>EU Clinical Trials Register: Start Date</i></p> <p><i>International Clinical Trials Registry Platform WHO: Last refreshed on</i></p>			

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-67 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-67 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-67 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 9766-CL-0107 nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel, Zusammenfassung	<p>Titel: A Phase 2, Open-Label, Non-Comparative, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Tolerability, Efficacy and Pharmacokinetics of Isavuconazonium Sulfate for the Treatment of Invasive Aspergillosis (IA) or Invasive Mucormycosis (IM) in Pediatric Subjects</p> <p>Zusammenfassung: Die Zielsetzung der Studie umfasst die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit, der Wirksamkeit und der Pharmakokinetik von Isavuconazol bei pädiatrischen Patient:innen im Alter von 1-18 Jahren mit einer invasiven Aspergillose oder Mukormykose.</p>
2	Wissenschaftlicher Hintergrund des Studiendesigns und Erläuterung der Rationalen	<p>Wissenschaftlicher Hintergrund/ Die Studie ist Teil des pädiatrischen Prüfplans (Paediatric Investigation Plan, PIP) für Isavuconazol zur Behandlung von invasiver Aspergillose oder Mukormykose.</p> <p>Die invasive Aspergillose und die Mukormykose stellen seltene, jedoch schwere, lebensbedrohliche Infektionen bei Kindern und Jugendlichen mit primärer oder erworbener Immunschwäche dar. Trotz Verbesserungen bei der Prävention und Behandlung von invasiven Pilzinfektionen (Invasive Fungal Diseases, IFD) sind die invasive Aspergillose und die Mukormykose mit einer hohen Mortalitätsrate assoziiert.</p> <p>Neben einer frühzeitigen Diagnose der IFD ist die zeitnahe Therapieinitiierung der Schlüssel zur Kontrolle der Infektion. Die Behandlung einer IFD ist bei Kindern und Jugendlichen jedoch mit erheblichen Herausforderungen verbunden, da es nur wenig Evidenz aus Literatur und klinischen Studien gibt, die sich mit der vergleichenden Wirksamkeit von antimykotischen Therapien in dieser Patientenpopulation auseinandersetzt.</p> <p>Isavuconazol ist in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) bereits für die Behandlung von Erwachsenen bei invasiver Aspergillose und Mukormykose, und in Europa zur Behandlung von Patient:innen mit invasiver Aspergillose und Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit dem Antimykotikum Amphotericin B nicht angemessen ist, zugelassen. Gegenüber anderen im Anwendungsgebiet eingesetzten Therapeutika bietet Isavuconazol entscheidende Vorteile bezüglich Darreichung, Gängigkeit ins zentrale Nervensystem (ZNS) und Nephrotoxizität. Im Triazolvergleich deckt Isavuconazol durch den gleichzeitigen Einsatz bei invasiver Aspergillose und Mukormykose außerdem ein breiteres Wirkspektrum. Dies ist insofern ein großer Zugewinn, da die Erregeridentifizierung auf Basis der derzeit verfügbaren diagnostischen Methoden herausfordernd und somit oft verzögert ist. Eine frühzeitige und adäquate Therapieinitiierung ist jedoch entscheidend für Krankheitsverlauf und Therapieerfolg.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Aufgrund der derzeit sehr eingeschränkten Behandlungsoptionen für pädiatrische Patient:innen könnte die Etablierung eines sicheren und wirksamen Behandlungsschemas von Isavuconazol die Therapielandschaft erweitern und zu einer Verbesserung der Behandlung dieser Patientenpopulation beitragen.
Methoden		
3	Probanden/Studienteilnehmer [z. B. Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien, <i>sampling</i> Methode (Stichprobennahme, Studienorte), Rekrutierungsaufbau (Vorgehensweise), Studienorganisation (Setting)]	<p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eine vom Institutional Review Board (IRB) genehmigte, schriftliche Einwilligung- und Datenschutzerklärung gemäß den nationalen Vorschriften der Eltern oder Erziehungsberechtigten und, falls erforderlich, der Patient:innen muss vor allen studienbezogenen Verfahren (inkl. Absetzen einer nicht erlaubten Medikation) eingeholt werden. 2. Männliche oder weibliche Patient:innen zwischen 1-18 Jahren mit Diagnose einer invasiven Aspergillose oder Mukormykose definiert als <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigte, wahrscheinliche oder mögliche invasive Pilzinfektion (invasive fungal infection, IFI) gemäß der European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group (EORTC/MSG) 2008 Kriterien. Patient:innen mit möglicher IFI können eingeschlossen werden, jedoch muss innerhalb von 10 Kalendertagen nach der ersten Gabe des Studienmedikaments ein diagnostischer Test die IFI als „wahrscheinlich“ oder „bestätigt“ einstufen. • Hinweis: Zusätzlich zu den mykologischen Kriterien des EORTC/MSG 2008 und nur für Patient:innen mit zugrundeliegender hämatologischer Malignität oder Empfängern einer hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT), die ebenfalls klinische und radiologische Anzeichen konsistent mit einer IFI zeigen, sind folgende Kriterien akzeptabel: <ol style="list-style-type: none"> a. Galactomannan (GM)-Spiegel (optischer Dichteindex), die die folgenden Kriterien erfüllen, sind ein akzeptabler mykologischer Nachweis für die Aufnahme oder die Höherstufung der Diagnose als wahrscheinliche invasive Aspergillose: <ol style="list-style-type: none"> 1. Einzelner Serumwert oder Flüssigkeitswert der bronchoalveoläre Lavage (BAL) von $\geq 1,0$ oder 2. 2 Serumwerte von $\geq 0,5$ aus 2 separaten Proben 3. Patient:in verfügt über einen ausreichenden Venenzugang, der eine intravenöse Verabreichung des Studienmedikaments ermöglicht oder ist in der Lage Kapseln zu schlucken 4. Eine Patientin ist teilnahmeberechtigt, wenn keine Schwangerschaft vorliegt oder mindestens eine der folgenden Konditionen vorliegt:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Nicht im gebärfähigen Alter • Im gebärfähigen Alter, aber bereit, während des gesamten Behandlungszeitraums und für mindestens 30 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments eine empfängnisverhütende Maßnahme zu ergreifen <ol style="list-style-type: none"> 5. Eine Patientin im gebärfähigen Alter muss einverstanden sein vom Screening über die gesamte Studiendauer hinweg und für mindestens 30 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments nicht zu stillen. 6. Eine Patientin im gebärfähigen Alter darf vom Screening über die gesamte Studiendauer hinweg und für mindestens 30 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments keine Eizellen spenden. 7. Ein Patient mit weiblicher Partnerin muss einverstanden sein vom Screening über die gesamte Studiendauer hinweg und für mindestens 30 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments empfängnisverhütende Maßnahmen zu ergreifen. 8. Ein Patient darf vom Screening über die gesamte Studiendauer hinweg und für mindestens 30 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments keine Samen spenden. 9. Patient:innen und die Eltern oder ein gesetzlicher Vormund erklären sich damit einverstanden, dass die Patient:innen während der Behandlung nicht an einer anderen interventionellen Studie teilnehmen, mit Ausnahme von onkologischen Studien. <p>Ausnahmen von den Einschlusskriterien sind nicht zulässig.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient:innen mit familiärem Short-QT-Syndrom (SQTS) sowie Patient:innen, die Medikamente einnehmen, die das QT-Intervall verkürzen, oder ein klinisch signifikant abnormales Elektrokardiogramm (EKG) aufweisen. 2. Patient:innen zeigen eine hepatische Dysfunktion, definiert als <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtbilirubin ≥ 3 x obere Grenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal, ULN) • Alanintransaminase (ALT) oder Aspartattransaminase (AST) ≥ 5 x ULN • Bekannte Zirrhose oder chronisches Leberversagen 3. Patient:innen haben starke Cytochrom-P450 (CYP3A4)-Inhibitoren oder Induktoren wie Ketoconazol, hochdosiertes Ritonavir, Rifampin/Rifampizin, langwirksame Barbiturate (z. B. Phenytoin), Carbamezipin und Johanniskraut in den 5 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments eingenommen. 4. Patient:innen haben eine andere IFI als eine mögliche, wahrscheinliche oder bestätigte invasive Aspergillose oder Mukormykose.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>5. Patient:innen haben eine chronische Aspergillose, ein Aspergillom oder eine allergische bronchopulmonare Aspergillose</p> <p>6. Patient:innen haben in den 7 Tagen vor der ersten Dosis mehr als 4 Tage lang eine aktive systemische Antimykotika-Therapie erhalten, die gegen invasive Infektionen mit Schimmelpilzen (Invasive Mould Infection, IMI) wirksam ist.</p> <p>Hinweis: Eine vorherige prophylaktische Antimykotika-Therapie ist akzeptabel. Im Falle einer Durchbruch-Aspergillose während der Einnahme prophylaktischer Schimmelpilz-aktiven Azol-Medikamente müssen zusätzliche Unterlagen dem medizinischen Monitor des Sponsors oder seinem Beauftragten vorgelegt werden, um die Aufnahme der Patient:innen zu genehmigen.</p> <p>7. Patient:innen mit bekannter Vorgeschichte für eine Allergie, Überempfindlichkeit oder einer anderen schwerwiegenden Reaktion gegenüber einem Azol-Antimykotikum oder einem Bestandteil der Studienmedikation.</p> <p>8. Jedweder Zustand der/des Patient:in, die sie/ihn für eine Teilnahme ungeeignet macht.</p> <p>9. Wahrscheinliche Überlebenszeit unter 30 Tagen.</p> <p>10. Patient:innen haben innerhalb von 28 Tagen oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger ist, vor dem Screening ein Prüfpräparat erhalten, mit Ausnahme von onkologischen Arzneimittelstudien oder Studien mit Prüfpräparaten zur Behandlung der Graft-versus-Host-Krankheit.</p> <p>Ausnahmen von den Ausschlusskriterien sind nicht zulässig.</p> <p>Studienorte</p> <p>Auswahl von 30 Zentren in Belgien, Spanien, Großbritannien (United Kingdom, UK), Deutschland und USA, von denen 10 Zentren aus Belgien, Spanien und den USA Patient:innen rekrutierten.</p> <p>Studienorganisation</p> <p>Ein unabhängiges Review-Komitee (Adjudication Committee, AC) wurde beauftragt, die Diagnose jedes Teilnehmenden zu bestätigen und das allgemeine, klinische, radiologische und mykologische Ansprechen zu jedem Studienzeitpunkt (Tag 42, 84 und Behandlungsende (End of Treatment, EOT) zu bewerten. Die Mitglieder des AC waren weder Mitarbeitende von Astellas Pharma noch waren sie anderweitig an der Durchführung der Studie beteiligt. Die Mitglieder des AC waren jedoch Mitglieder des Daten- und Sicherheitsüberwachungsausschusses (Data and Safety Monitoring Board, DSMB). Die Hauptaufgaben des DSMB bestanden darin, die Interessen der Studienteilnehmenden zu wahren und die Sicherheit der Studienbehandlung(en) und der Studienverfahren zu bewerten. Das DSMB überwachte die Sicherheit während des Studienverlaufs und lieferte medizinischen Input für Aktivitäten wie Reviews schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) und Empfehlungen an Astellas.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienaufbau</p> <p>Die Studie ist Teil des PIP für Isavuconazol zur Behandlung von invasiver Aspergillose oder Mukormykose.</p> <p>Pädiatrische Patient:innen mit wenigstens einer möglichen IFD, welche eine systemische antimykotische Therapie erforderte, wurden zwischen Tag -5 und -1 vor erstmaliger Dosis in die Screening-Phase aufgenommen. Die Studienteilnehmenden wurden nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes einer unverblindeten intravenösen oder oralen Verabreichung zugewiesen. Die orale Formulierung war nur Teilnehmende im Alter von 6-18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 12 kg vorbehalten. Die Art der Verabreichung konnte nach Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes je nach Behandlungsbedarf geändert werden, da beide Darreichungsformen als gleichwertig anzusehen sind.</p> <p>Die Behandlung startete an Tag 1 und 2 mit einer intravenösen oder oralen (nach ärztlichem Ermessen) Aufsättigungsdosis von 10 mg/kg alle 8 Stunden (± 2 Stunden) für insgesamt 6 Dosen.</p> <p>Ab Tag 3 erfolgte die Verabreichung der Erhaltungsdosis. Die erste Erhaltungsdosis startete 12-24 Stunden nach Gabe der letzten Aufsättigungsdosis. Die anschließenden Erhaltungsdosen wurden einmal täglich (24 Stunden ± 2 Stunden nach der vorherigen Erhaltungsdosis) in einer Dosierung von 10 mg/kg verabreicht bis zum Behandlungserfolg, beurteilt durch die Prüffärztin oder den Prüfarzt, oder bis maximal Tag 84 (invasive Aspergillose) bzw. Tag 180 (Mukormykose), je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Der Behandlungsphase schloss sich eine Follow-up-Phase von bis zu 60 Tagen nach EOT an.</p> <p>Studienteilnehmende die mit oralen Kapseln für die Verabreichung zu Hause aus dem Krankenhaus entlassen wurden, mussten wöchentlich wiederkommen, um die Einnahme des Studienmedikaments zu bestätigen und um neue orale Medikamentenvorräte zu erhalten. Teilnehmende, die mit der oralen Verabreichung begannen, mussten nach der Einnahme ihrer ersten oralen Dosis eine Beurteilung über die Akzeptanz der oralen Verabreichung abgeben. Die oralen Isavuconazonium-sulfat-Kapseln konnten mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.</p> <p>Von allen Studienteilnehmenden wurden Blutproben für die Analyse der Isavuconazol-Trogspiegel entnommen. Die Proben wurden idealerweise unmittelbar vor der nächsten Dosis des Studienmedikaments entnommen, frühestens jedoch 1 Stunde vor der nächsten Dosis an den Tagen 7, 14, 21, 42 und 84 oder EOT. Darüber hinaus wurden bei Einwilligung der Patientin bzw. des Patienten 24-Stunden-PK-Proben an einem beliebigen Tag zwischen den Tagen 14 und 42 entnommen (während der Einnahme des Studienmedikaments). Die Zeitpunkte der Probenentnahme wichen zwischen den beiden Verabreichungsarten ab und sind den Studienunterlagen zu entnehmen.</p> <p>Nach Tag 84 sollten von den IM-Teilnehmenden keine Proben mehr genommen werden.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Während der gesamten Studie wurden die Sicherheit und Verträglichkeit durch die kontinuierliche Aufzeichnung von Nebenwirkungen, Vitalwerten, EKG und Sicherheitslaboruntersuchungen erhoben. Dazu gehörten Studienbesuche an den Tagen 14, 28 und 56. Alle Teilnehmenden absolvierten 2 Nachuntersuchungen.</p> <p>Nach Ermessen des ärztlichen Personals konnten die Nachuntersuchungen per Telefon mit dem Teilnehmenden, den Eltern oder dem gesetzlichen Vormund 30 und 60 Tage nach Tag 84 (invasive Aspergillose) bzw. Tag 180 (Mukormykose) oder der EOT-Visite erfolgen.</p> <p>Wenn Teilnehmende das Studienmedikament vor Tag 84 (invasive Aspergillose) oder Tag 180 (Mukormykose) abgesetzt hatten, mussten alle EOT-Verfahren abgeschlossen sein. Wenn Teilnehmende weiterhin ihre Zustimmung gaben, wurden Informationen nach Studienende für 30 und 60 Tage nach EOT gesammelt.</p>
4	Intervention (Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.)	<p><u>Dosierung und Verabreichung von Isavuconazol</u></p> <p>In der Studie wurden 372 mg lyophilisiertes Puder Isavuconazoniumsulfat zur Injektion (entspricht 200 mg Isavuconazol) oder 74,5 mg Isavuconazoniumsulfat als Kapseln zum Einnehmen (entspricht 40 mg Isavuconazol) verabreicht. Bei Patient:innen, für die beide Arten der Anwendung in Frage kommen, konnte das ärztlich Personal die Verabreichungsart bei Bedarf ändern, da beide Varianten in Bezug auf die Exposition als äquivalent anzusehen sind.</p> <p><u>Intravenöse Darreichung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen mit einem Körpergewicht von ≤ 37 kg: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aufsättigungsdosis von 10 mg/kg Isavuconazoniumsulfat Infusionen alle 8 h (± 2 h) für 6 Anwendungen (an Tag 1 und Tag 2) ○ Erhaltungsdosis von 10 mg/kg Isavuconazoniumsulfat einmal täglich (beginnend 12-24 h nach der letzten Aufsättigungsdosis) • Patient:innen mit einem Körpergewicht von > 37 kg: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aufsättigungsdosis von 372 mg Isavuconazoniumsulfat (1 Durchstechflasche) Infusionen alle 8 h (± 2 h) für 6 Anwendungen (an Tag 1 und Tag 2) ○ Erhaltungsdosis von 372 mg Isavuconazoniumsulfat (1 Durchstechflasche) einmal täglich (beginnend 12-24 h nach der letzten Aufsättigungsdosis) <p>Die maximale Aufsättigungsdosis und die tägliche Erhaltungsdosis, die den Patient:innen verabreicht wird, beträgt 372 mg Isavuconazoniumsulfat pro Einzeldosis.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Orale Darreichung (nur für Patient:innen im Alter von 6-< 18 Jahre und mit einem Körpergewicht von mindestens 12 kg)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patient:innen erhalten als orale Aufsättigungsdosis Isavuconazoniumsulfat als Kapsel alle 8 h (\pm 2 h) an Tag 1 und Tag 2 (maximal 6 Anwendungen), gefolgt von einer einmal täglichen Erhaltungsdosis. • Die Einnahme der Kapsel kann während einer Mahlzeit oder unabhängig davon erfolgen. • Die erste Erhaltungsdosis soll 12-24 h nach der letzten Aufsättigungsdosis beginnen. Die nachfolgenden Aufsättigungsdosen werden einmal täglich verabreicht, im Abstand von 24 h \pm 2 h nach der vorherigen Aufsättigungsdosis. • Die tägliche Dosierung erfolgt gewichtsabhängig und soll einer Dosis von 10 mg/kg entsprechen. Die Aufsättigungsdosis wird an Tag 1 und Tag 2 verabreicht. Die Erhaltungsdosis wird für die invasive Aspergillose bis zu 84 Tage und für die Mukormykose bis zu 180 Tage eingenommen. • Patient:innen mit einem Körpergewicht von 12-< 18 kg: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aufsättigungsdosis: 3 x 2 Kapseln (entspricht einer täglichen Dosis von 447 mg Isavuconazoniumsulfat) ○ Erhaltungsdosis: 1 x 2 Kapseln (entspricht einer täglichen Dosis von 149 mg Isavuconazoniumsulfat) • Patient:innen mit einem Körpergewicht von 18-< 25 kg <ul style="list-style-type: none"> ○ Aufsättigungsdosis: 3 x 3 Kapseln (entspricht einer täglichen Dosis von 670,5 mg Isavuconazoniumsulfat) ○ Erhaltungsdosis: 1 x 3 Kapseln (entspricht einer täglichen Dosis von 223,5 mg Isavuconazoniumsulfat) • Patient:innen mit einem Körpergewicht von 25< 32 kg <ul style="list-style-type: none"> ○ Aufsättigungsdosis: 3 x 4 Kapseln (entspricht einer täglichen Dosis von 894 mg Isavuconazoniumsulfat) ○ Erhaltungsdosis: 1 x 4 Kapseln (entspricht einer täglichen Dosis von 298 mg Isavuconazoniumsulfat) • Patient:innen mit einem Körpergewicht von \geq 32 kg <ul style="list-style-type: none"> ○ Aufsättigungsdosis: 3 x 5 Kapseln (entspricht einer täglichen Dosis von 1.117,5 mg Isavuconazoniumsulfat) ○ Erhaltungsdosis: 1 x 5 Kapseln (entspricht einer täglichen Dosis von 372,5 mg Isavuconazoniumsulfat)
5	Spezifisches Studienziel	<p>Das Ziel der Studie ist die Bewertung der Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Isavuconazol bei pädiatrischen Patient:innen im Alter von 1-18 Jahren mit einer invasiven Aspergillose oder einer Mukormykose.</p> <p>Die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit erfolgte anhand von UE, Vitalzeichen, EKG und Laborparametern. Die primäre Wirksamkeitsanalyse diente der Bewertung der Gesamtmortalität bis Tag 42 und die sekundäre Wirksamkeitsanalyse umfasste die Gesamtmortalität bis Tag 84 sowie bis EOT als auch das Gesamtansprechen inkl. klinischem, radiologischem und mykologischem Ansprechen bis EOT, Tag 42, und Tag 84.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zur Bewertung der Pharmakokinetik von Isavuconazol wurden die Plasmakonzentrationen bei pädiatrischen Patient:innen während der Behandlung mit Isavuconazoniumsulfat untersucht.
6	Zielkriterien (z. B. primäre- und sekundäre Endpunkte, Methoden zur Datengewinnung, ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten)	<p>Primäre Endpunkte:</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Todesfälle jeglicher Ursache bis Tag 42 (bis zu 42 Tage) <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von UE (bis zu 240 Tage) • Anzahl der Patient:innen mit abnormalen Vitalzeichen und/oder UE (bis zu 84 Tage) • EKG (bis zu 84 Tage) • Anzahl an Patient:innen mit abnormalen Laborwerten und/oder UE (bis zu 84 Tage) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Todesfälle jeglicher Ursache bis Tag 84 (bis zu 84 Tage) • Todesfälle bis EOT (bis zu 180 Tage) • Gesamtansprechen bis Tag 42 (bis zu 42 Tage) • Gesamtansprechen bis Tag 84 (bis zu 84 Tage) • Gesamtansprechen bis EOT (bis zu 180 Tage) • Klinisches Ansprechen bis Tag 42 (bis zu 42 Tage) • Klinisches Ansprechen bis Tag 84 (bis zu 84 Tage) • Klinisches Ansprechen bis EOT (bis zu 180 Tage) • Radiologisches Ansprechen bis Tag 42 (bis zu 42 Tage) • Radiologisches Ansprechen bis Tag 84 (bis zu 84 Tage) • Radiologisches Ansprechen bis EOT (bis zu 180 Tage) • Mykologisches Ansprechen bis Tag 42 (bis zu 42 Tage) • Mykologisches Ansprechen bis Tag 84 (bis zu 84 Tage) • Mykologisches Ansprechen bis EOT (bis zu 180 Tage) <p>Weitere Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik von Isavuconazol im Blutplasma (vor der Dosisgabe sowie an Tag 7, 14, 21, 42, und 84 oder EOT). • 24h-Pharmakokinetik von Isavuconazol im Blutplasma (an einem Tag zwischen Tag 14 und 42 während der Gabe von Isavuconazol zu definierten Zeitpunkten). • Bewertung der Akzeptanz der oralen Kapseln mittels Oral Dosing Acceptability Assessment-Fragebogen
7	Fallzahlbestimmung (und falls zutreffend: Interim Analysen und Abbruchregelungen)	<p>Es wurde keine formale Berechnung des Stichprobenumfangs durchgeführt. Die Fallzahlgröße wurde mit etwa 30 Studienteilnehmenden geplant, darunter mindestens 5 auswertbare Studienteilnehmende pro Alterskohorte. Die Alterskohorten wurden zunächst als 1-< 12 Jahre vs. 12-< 18 Jahre prädefiniert.</p> <p>Als auswertbar galt jede/jeder Patient:in, die/der mindestens eine Dosis des Medikamentes erhalten hat. Es gab keinen Ersatz</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>für Patient:innen, die teilgenommen haben, sich aber im Studienverlauf als nicht geeignet erwiesen haben.</p> <p>Interimsanalysen: Nicht vorgesehen.</p> <p>Abbruchregeln: Die Behandlung der Teilnehmenden musste bei einem der folgenden Gründe abgebrochen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der/die Patient:in wünscht die Studie abzubrechen. • Jegliche klinische UE, Laborabweichungen oder, bei Krankheiten, die während der Studie auftreten, die nach Meinung des ärztlichen Personals darauf hinweisen, dass eine Fortsetzung der Behandlung nicht im Interesse des Teilnehmenden ist. • Die Eltern oder Erziehungsberechtigten der Patient:innen entziehen die Erlaubnis zur Durchführung der Studie. • Patient:in erleidet eine systemische infusionsbedingte Reaktion (Infusion-Related Reaction, IRR) wie Hypotonie, Dyspnoe, Schüttelfrost, Schwindel, Parästhesie und Hypoästhesie während oder kurz nach der intravenösen Verabreichung des Studienmedikamentes. Im Falle einer infusionsbedingten Reaktion muss die Infusion sofort gestoppt und die Behandlung abgesetzt werden. Sind die Symptome der IRR mild, kann die/der Patient:in nach Ermessen des ärztlichen Personals mit der Studie fortfahren. • Wenn bei den Patient:innen schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (ohne alternative Ätiologie) oder schwere Hautreaktionen, wie Anaphylaxie oder das Stevens-Johnson-Syndrom auftreten, so wie es bei der Behandlung von anderen Azolen berichtet wird • Das ärztliche Personal entscheidet, dass eine Weiterbehandlung nicht im besten Interesse der Patient:innen liegt. • Patientinnen werden schwanger. • Patient:innen erscheinen trotz sorgfältiger Kontaktaufnahme nicht zu den Follow-Up-Untersuchungen. • Bei Anstieg der Leberenzyme <ul style="list-style-type: none"> ○ ALT oder AST > 8 × ULN. ○ ALT oder AST > 5 × ULN für mehr als 2 Wochen. ○ ALT oder AST > 3 × ULN und (Gesamtbilirubin > 2 × ULN oder international normiertes Verhältnis (International Normalized Ratio, INR) > 1.5) (falls INR anwendbar/bewertbar ist). ○ ALT oder AST > 3 × ULN mit Auftreten von Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen oder Empfindlichkeit im rechten oberen Quadranten, Fieber, Hautausschlag und/oder Eosinophilie (> 5%).
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Kohorten, Stratifizierung)	Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine einarmige, offene Phase II-Studie. Alle Studienteilnehmenden wurden mit Isavuconazol behandelt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Einbeziehung von Aspekten, um potenzielle Verzerrung durch Nichtrandomisierung zu minimieren (z. B. Matching)	<p>Pädiatrische Patient:innen, die alle Einschlusskriterien erfüllten und keines der Ausschlusskriterien aufwiesen, wurden mittels Interactive Response Technology (IRT) in die Studie aufgenommen.</p> <p>Die Zuweisung der Patient:innen erfolgte mittels IRT während des Screenings. Jede/Jeder Patient:in erhielt eine 10-stellige Probandennummer, bei der die ersten 5 Ziffern der Forschungsnummer des Prüfenden und die weiteren 5 Ziffern der Zugangsnummer der/des Patient:in entsprachen. Diese Nummer identifizierte die Patient:innen während der Studie.</p> <p>Alle Teilnehmenden wurden einer offenen Behandlung mit Isavuconazoniumsulfat zugewiesen, die je nach Ermessen des ärztlichen Personals entweder intravenös oder oral verabreicht wurde. Die orale Formulierung konnte aufgrund der Kapselgröße nur Studienteilnehmenden im Alter von 6- < 18 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 12 kg verabreicht werden. Die Art der Verabreichung konnte nach Ermessen des ärztlichen Personals geändert werden, da sich die aus den beiden Verabreichungsarten ergebende Exposition auf mg:mg-Basis als gleichwertig erwiesen hat.</p>
9	Verblindung	Offen-angelegte Studie ohne Verblindung. Sowohl Patient:innen als auch Prüffärzt:innen waren nicht verblindet.
10	Analyseeinheit (Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<p>Kleinste Analyseeinheit:</p> <p>Analysesets:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Full Analysis Set (FAS) besteht aus allen Patient:innen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben, und stellt das primäre Analyseset für die Wirksamkeitsanalysen dar. • Das modified FAS (mFAS) besteht aus der Untergruppe der FAS-Patient:innen, die zu Studienbeginn oder bis zu 10 Tage nach der ersten Dosis eine wahrscheinliche oder nachgewiesene invasive Aspergillose- oder Mukormykose-Diagnose aufwiesen. Patient:innen mit einer möglichen Diagnose einer invasiven Aspergillose oder Mukormykose wurden nicht in diese Untergruppe aufgenommen. Die mFAS ist ein Sekundäranalyseset für die Wirksamkeitsanalysen. Ausgewählte demografische Merkmale und Baseline-Charakteristika konnten für die mFAS ebenfalls zusammengefasst werden. • Das Safety Analysis Set (SAF) umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikamentes erhalten haben. In dieser Studie entspricht das SAF dem FAS. Für die statistische Zusammenfassung der Sicherheitsdaten wird das SAF verwendet. • Das Pharmacokinetic Analysis Set (PKAS) umfasst alle Patient:innen, die mindestens eine Dosierung des Studienmedikamentes erhalten haben und die mindestens eine evaluierbare Plasmakonzentration aufweisen konnten. Die Aufnahme von Patient:innen mit fehlenden Daten oder größeren Protokollabweichungen in das PKAS wurde von der/dem Pharmakokinetiker:in von Fall zu Fall entschieden. Die PKAS wird für alle Zusammenfassungen und Analysen der pharmakokinetischen Daten verwendet.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Statistische Methoden zur Bewertung der Zielkriterien	<p>Es handelt sich um eine offene Studie ohne Vergleichsgruppe, weshalb die Analyse deskriptiv erfolgt. Es werden keine formalen inferenziellen Analysen durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierliche Daten werden deskriptiv zusammengefasst, inklusive der Anzahl (n), Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median sowie Minimum und Maximum (Min/Max). • Kategorische Daten werden mittels Häufigkeiten und Prozentsätzen und einem 95%-Konfidenzintervall (KI) zusammengefasst. <p>Primäre Zielkriterien – Wirksamkeit:</p> <p>Für jeden Wirksamkeitsendpunkt wird eine Zusammenfassung für die Patient:innen insgesamt und für die Patient:innen in jeder Alterskohorte durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirksamkeitsdaten werden nach Art der Infektion zusammengefasst (invasive Aspergillose vs. Mukormykose vs. invasive Aspergillose/Mukormykose). Die Aspergillose-Gruppe umfasst Patient:innen mit invasiver Aspergillose ohne bekannte Mukormykose- Infektion; die Mukormykose-Gruppe umfasst Patient:innen mit Mukormykose ohne bekannte Infektion mit invasiver Aspergillose; die Aspergillose/Mukormykose-Gruppe umfasst Patient:innen mit gemischter Aspergillose/Mukormykose-Infektion. <p>Hinweis: Änderungen der geplanten Analysen umfassten die Darstellung nach Kategorien. Die überarbeitete Kategorisierung gemäß Prüfarzt:in im Studienbericht lautete:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ nachgewiesene oder wahrscheinliche invasive Aspergillose ○ nachgewiesene oder wahrscheinliche Mukormykose ○ mögliche IFD ○ andere IFD <ul style="list-style-type: none"> • Daten zur Gesamtmortalität bis Tag 42 werden berechnet, indem die Anzahl der Todesfälle (alle Ursachen) durch die Anzahl der FAS-Patient:innen dividiert wird und ein 2-seitiges, exaktes 95%-KI kalkuliert wird. Jeder Tod, der nach der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Tag 42 eintrat, wird berücksichtigt, wobei jede:r Patient:in entweder als tot oder lebendig eingestuft wird. Patient:innen, die am oder vor Tag 42 gestorben oder aus der Studie ausgeschieden sind, werden als Todesfälle gewertet. • Kaplan-Meier-Kurven werden zur Berechnung der Mortalitätsrate von Tag 1 bis Tag 42 angewandt. Ein:e Patient:in ohne gemeldeten Tod wird zu seinem letzten Bewertungstag zensiert. • Die kumulativen Wahrscheinlichkeiten der Sterblichkeitsraten (100%-Überlebensraten) bis Tag 42 werden dargestellt.

		<ul style="list-style-type: none"> • Zwecks Sensitivitätsanalyse werden mFAS-Patient:innen, die nicht erlaubte Begleitmedikamente zur Behandlung von IFD eingenommen haben, für die Analyse des primären Endpunkts eliminiert. • In einer sekundären Sensitivitätsanalyse wird eine Bedingung auf die rohe Erfolgsrate des Gesamtergebnisses der Behandlung angewendet, die vom AC an Tag 42 bewertet wird. Patient:innen, die vor oder an Tag 42 sterben, werden als Misserfolg betrachtet, auch wenn das AC sie als erfolgreich einstuft. Die rohe Erfolgsquote des Gesamtergebnisses der Behandlung, die vom AC an Tag 42 bewertet wurde, wird unter Einbeziehung dieser Bedingung zusammengefasst. Für diese Analyse wird ein 95%-KI unter Verwendung exakter Konfidenzgrenzen berechnet. Diese Sensitivitätsanalyse wird nur durchgeführt, wenn jeder bis Tag 42 verstorbene Patient:in vom AC als Behandlungserfolg gewertet worden ist. <p>Primäre Zielkriterien – Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alle Sicherheitsdaten werden für die SAF-Population vorgelegt. UE werden mittels Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) codiert. • Für alle UE werden die Häufigkeit (n) und der Prozentsatz (%) nach Patient:innen und Alterskohorte aufgelistet. Die Inzidenz der folgenden UE wird nach Systemorganklasse und Preferred Term für die Patient:innen insgesamt und für alle Patient:innen und gemäß Alterskohorte zusammengefasst: insgesamt, schwerwiegend, mit dem Studienmedikament in Verbindung stehend und zum dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führend. • Ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment-Emergent Adverse Events, TEAE) ist definiert als ein UE, das nach Beginn der Verabreichung des Studienmedikaments bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftritt. Eine studienmedikamentenbedingte TEAE ist definiert als jedes TEAE mit einem kausalen Zusammenhang gemäß Prüfarzt:in. • Vitalzeichen werden gelistet und zusammengefasst. • Laborparameter werden in individuellen Schichttabellen dargestellt mit Kennzeichnung von Werten, die außerhalb der Referenzbereiche liegen. • EKG-Befunde werden in Form von Auflistungen und Häufigkeitstabellen dargestellt. <p>Sekundäre Zielkriterien – Wirksamkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität bis Tag 84 und bis EOT werden berechnet, indem die Anzahl der Todesfälle (alle Ursachen) durch die Anzahl der FAS- bzw. mFAS-Patient:innen dividiert wird und ein 2-seitiges, exaktes 95%-KI kalkuliert wird. • Kaplan-Meier-Kurven werden zur Berechnung der Mortalitätsrate von Tag 1 bis Tag 84 bzw. EOT angewandt. Eine Patientin bzw. ein Patient ohne gemeldeten Tod wird zu seinem letzten Bewertungstag zensiert.
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Die kumulativen Wahrscheinlichkeiten der Sterblichkeitsraten (100%-Überlebensraten) bis Tag 84 bzw. EOT werden dargestellt. • Daten zur allgemeinen, klinischen, radiologischen und mykologischen Ansprechrate an EOT, Tag 42 und 84 werden für das FAS und mFAS deskriptiv zusammengefasst und mit einem 95%-KI dargestellt. Die Bewertung des Ansprechens wird vom AC für alle Ansprechraten bewertet, während die Bewertung gemäß Püfärzt:in das Gesamtansprechens ausschließt. <p>Weitere Zielkriterien – Pharmakokinetik:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetische Daten für Isavuconazol werden tabellarisch präsentiert sowie mittels populationspharmakokinetischer Datenanalyse berechnet. <p>Subgruppenanalysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subgruppenanalysen waren für die primären und sekundären Zielkriterien der Wirksamkeit geplant. Die Subgruppen waren Alter (1-< 12 Jahre vs. < 18 Jahre), Organismus (invasive Aspergillose vs. Mukormykose vs. Aspergillose/Mukormykose gemischt vs. andere) und Infektionsort (wird je nach Anzahl der Infektionsorte ad hoc entschieden). • Die Sicherheitsdaten werden für die Aspergillose-, Mukormykose- und gemischten Aspergillose/Mukormykose-Gruppen getrennt zusammengefasst. Ausgewählte Sicherheitsendpunkte (TEAE, Vitalparameter) werden nach < 12 Jahre vs. ≥ 12 Jahre gelistet.
12	Studienteilnehmerfluss (inklusive Flow-Chart im Anschluss an die Tabelle)	<p>Screening (N = 31)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studie abgeschlossen n = 19 (61,3 %) • Studie abgebrochen n = 19 (38,7 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ UE n = 3 (9,7 %) ○ Fehlende Wirksamkeit n = 4 (12,9 %) ○ Andere Gründe n = 5 (16,1 %) <p>Follow-Up nach 30 Tagen (N = 31)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-Up-Phase abgeschlossen n = 28 (90,3 %) • Follow-Up-Phase nicht abgeschlossen n = 3 (9,7 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod n = 3 (9,7 %) <p>Follow-Up nach 60 Tagen (N = 31)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-Up-Phase abgeschlossen n = 28 (90,3 %) • Follow-Up-Phase nicht abgeschlossen n = 3 (9,7 %) <ul style="list-style-type: none"> ○ Tod n = 3 (9,7 %)
13	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Studienteilnehmer und der (Nach-) Beobachtung	<p>Start der Studie am 22.08.2019 (Datum der ersten Einschreibung).</p> <p>Ende der Studie am 14.12.2022 (Datum der letzten Evaluation).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Studienteilnehmercharakteristika zu Studienbeginn (<i>Baseline</i> Charakteristika)	Die demographischen und klinischen Patientencharakteristika sind in Tabelle 4-41 dargestellt.
15	Äquivalenz der Gruppen bei <i>Baseline</i> und statistische Methoden zur Kontrolle der Unterschiede bei <i>Baseline</i>	Da es sich um eine einarmige, offene Phase II-Studie handelt, erhielten alle Studienteilnehmenden Isavuconazol.
16	Anzahl der ausgewerteten Probanden/Studienteilnehmer	Insgesamt 31 Patient:innen nahmen an der Auswertung teil und bilden somit das FAS bzw. SAF. Das mFAS umfasst 13 Patient:innen und das PKAS 28 Patient:innen. Die Studie wurde von 30 geplanten Patient:innen auf 31 Patient:innen erweitert, da die Zustimmung des/der Patient:in bereits vor der Bekanntgabe der Schließung der Studienaufnahme an die Prüfenden vorlag.
17	Zusammenfassung Ergebnisse und Schätzmethoden	siehe Abschnitt 4.1 und Abschnitt 4.2.5.2
18	Zusätzliche Analysen	siehe Abschnitt 4.3.2.3.3
19	Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse	siehe Abschnitt 4.3.2.3.3
Diskussion		
20	Interpretation der Ergebnisse (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Eine detaillierte Interpretation der Ergebnisse wird in Abschnitt 7 des CSR dargestellt.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die eingeschlossenen Studienteilnehmenden sind repräsentativ für pädiatrische Patient:innen im Alter von 1-< 18 Jahre mit einer invasiven Aspergillose oder einer Mukormykose und die erhobenen Daten ausreichend zur Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit, der Wirksamkeit und der Pharmakokinetik von Isavuconazol in diesem Patientenkollektiv. Eine detaillierte Darstellung der Exposition gegenüber der Studienmedikation insgesamt und nach Alter wird in Tabelle 10 des CSR dargestellt.
22	Bewertung der Evidenz	Aufgrund des einarmigen, offenen Studiendesigns ist die Zulassungsstudie 9766-CL-0107 dem Evidenzlevel IV zuzuordnen.
<p>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais <i>et al.</i>, 2004)</p> <p>AC: unabhängiges Review-Komitee (Adjudication Committee); ALT: Alanintransaminase, AST: Aspartattransaminase, BAL: bronchoalveoläre Lavage, CyP: Cytochrom-P450, DSMB: Daten- und Sicherheitsüberwachungsausschusses (Data and Safety Monitoring Board), EKG: Elektrokardiogramm, EORTC/MSG: European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group, EOT: Behandlungsende (End of Treatment), FAS: Full Analysis Set, GM: Galactomannan, HSZT: hämatopoetische Stammzell-trans-plantation, IA: invasive Aspergillose, IFD/IFI: Invasive Pilzinfektion (Invasive Fungal Disease, Invasive Fungal Infection), IM: invasive Mukormykose, IMI: Infektionen mit Schimmelpilzen (Invasive Mould Infection); Inkl.: inklusive; INR: international normiertes Verhältnis (International Normalized Ratio), IRB: Institutional Review Board PIP: pädiatrischen Prüfplans (Paediatric Investigation Plan), IRR: infusionsbedingte Reaktion (Infusion-Related Reaction, IRT: Interactive Response Technology, KI: Konfidenzintervall, Max: Maximum, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities, mFAS: modified Full Analysis Set, Min: Minimum, N: Anzahl, PK: Pharmakokinetik, PKAS: Pharmacokinetic Analysis Set, UE: unerwünschtes Ereignis, ULN: obere Grenze des Normbereichs (Upper Limit of Normal), UK: Großbritannien (United Kingdom); USA: Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America)</p>		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		States of America), SAF: Safety Analysis Set, SD: Standardabweichung, SQTS: Short-QT-Syndrom, SUE: schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, TEAE: behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment-Emergent Adverse Events); ZNS: zentrales Nervensystem

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

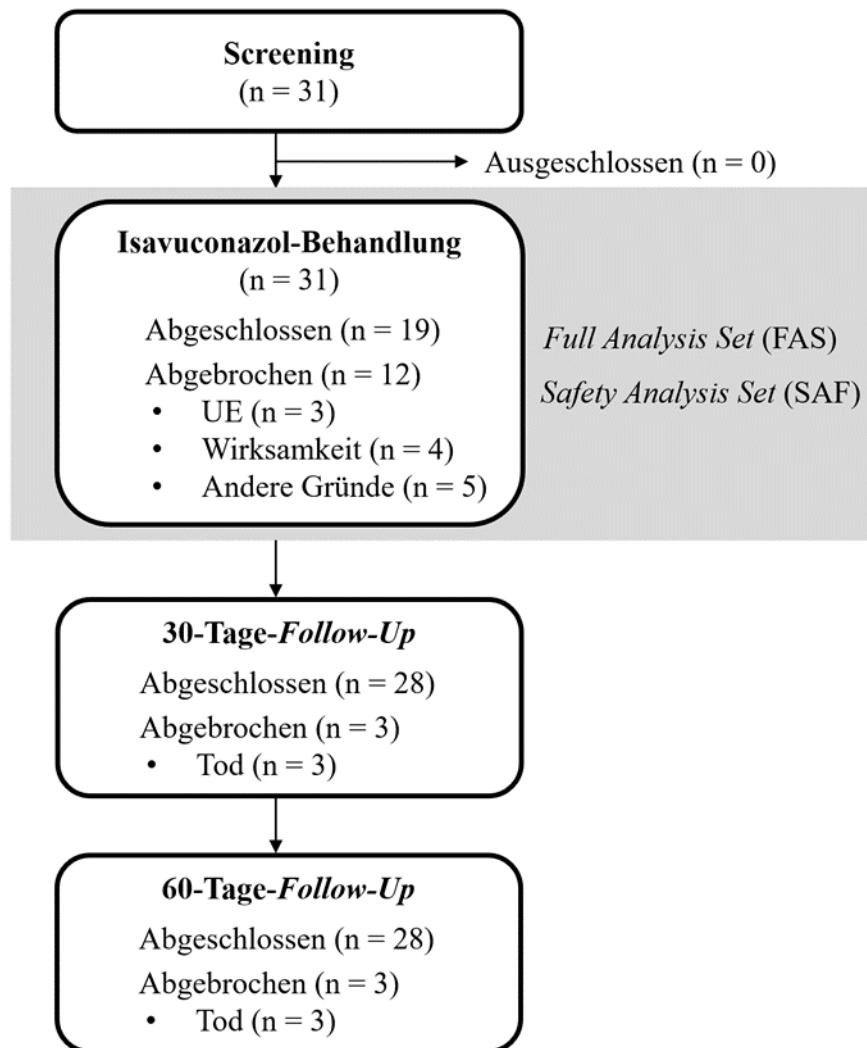


Abbildung 4-7: Patientenfluss der Studie 9766-CL-0107

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Bei nicht randomisierten, nicht kontrollierten, einarmigen (offenen) Studien wird im Allgemeinen von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Daher wird auch auf Endpunktebene ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

Bei der vorliegenden Zulassungsstudie 9766-CL-0107 handelt es sich um eine einarmige, offene Phase II-Studie. Aus den genannten Gründen wird daher auf eine detaillierte Beschreibung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene im Anhang 4-F verzichtet.

Tabelle 4-68 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Weitere Analysen

Siehe Modul 4 Anhang 4-G