

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Isavuconazol

**Neues Anwendungsgebiet (AWG A): Kinder und Jugendliche
im Alter von 1 bis \leq 17 Jahren mit invasiver Aspergillose**

Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2025

Version 1.0

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
Hintergrund.....	5
1 Fragestellung.....	6
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien	7
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung	7
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie	7
2.3 Endpunkte	14
2.3.1 Mortalität.....	15
2.3.2 Morbidität.....	16
2.3.3 Lebensqualität	22
2.3.4 Sicherheit	23
2.3.5 Erhebungszeitpunkte	24
2.4 Statistische Methoden.....	25
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene	26
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie	27
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation	27
3.2 Mortalität	32
3.3 Morbidität	33
3.4 Lebensqualität.....	36
3.5 Sicherheit	37
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	45
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Isavuconazol	45
4.2 Design und Methodik der Studie.....	46
4.3 Mortalität	47
4.4 Morbidität	48
4.5 Lebensqualität.....	48
4.6 Sicherheit	48
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	49
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung	50
Referenzen	51
Anhang	53

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis	7
Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 9766-CL-0107	7
Tabelle 3: Kriterien der Diagnosesicherheit der invasiven Pilzinfektion in der Studie 9766-CL-0107	11
Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie 9766-CL-0107	12
Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention der Studie 9766-CL-0107	12
Tabelle 6: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie 9766-CL-0107	14
Tabelle 7: Allgemeine Angaben; Studie 9766-CL-0107 (finaler Datenschnitt)	27
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie 9766-CL-0107, FAS (finaler Datenschnitt)	28
Tabelle 9: Begleitmedikation; Studie 9766-CL-0107, FAS (finaler Datenschnitt)	31
Tabelle 10: Gesamtmortalität; Studie 9766-CL-0107, FAS (finaler Datenschnitt)	32
Tabelle 11: Gesamtansprechen (ergänzend dargestellt); Studie 9766-CL-0107, FAS (finaler Datenschnitt)	33
Tabelle 12: Klinisches Ansprechen (ergänzend dargestellt); Studie 9766-CL-0107, FAS (finaler Datenschnitt)	34
Tabelle 13: Mykologisches Ansprechen (ergänzend dargestellt); Studie 9766-CL-0107, FAS (finaler Datenschnitt)	35
Tabelle 14: Radiologisches Ansprechen (ergänzend dargestellt); Studie 9766-CL-0107, FAS (finaler Datenschnitt)	36
Tabelle 15: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase; Studie 9766-CL-0107, Sicherheitspopulation (finaler Datenschnitt)	37
Tabelle 16: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie 9766-CL-0107, Sicherheitspopulation (finaler Datenschnitt)	38
Tabelle 17: Schwere UE, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie 9766-CL-0107, Sicherheitspopulation (finaler Datenschnitt)	41
Tabelle 18: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie 9766-CL-0107, Sicherheitspopulation (finaler Datenschnitt)	43
Tabelle 19: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 9766-CL-0107	50

Abkürzungsverzeichnis

AC	Unabhängiges Review-Komitee (Adjudication Committee)
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWG	Anwendungsgebiet
eCRF	elektronisches Fallberichtsformular (electronic Case Report Form)
EORTC/MSG	European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group
EOT	Behandlungsende (End of Treatment)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FAS	Full Analysis Set
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	Galactomannan
IA	Invasive Aspergillose
IFD	Invasive Pilzerkrankung (Invasive Fungal Disease)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
N	Anzahl
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
ZNS	Zentrales Nervensystem

Hintergrund

Isavuconazol ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Isavuconazol (AWG A) am 17. Dezember 2024 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 23. September 2024 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 2. Januar 2025 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Fragestellung

Isavuconazol (Cresemba®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [13,14]:

Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit invasiver Aspergillose (IA).

Gemäß den Fachinformationen (Pulver oder Hartkapsel) beträgt die zugelassene Dosierung 200 mg pro Anwendung. Bei einem Gewicht unter 37 kg wird eine geringere Höchstdosis empfohlen (siehe [13,14] sowie Tabelle 5).

Isavuconazol kann als intravenöse Infusion oder, ab einem Alter von 6 Jahren, oral als Hartkapsel verabreicht werden. Hartkapseln liegen in der Dosierung 40 mg oder 100 mg (ab einem Körpergewicht von ≥ 32 kg) vor, die Anzahl der Hartkapseln je Anwendung ist entsprechend dem Körpergewicht anzupassen (Tabelle 5).

Die Behandlung beginnt mit einer Aufsättigungsphase, in der eine Einzeldosis intravenös oder oral alle 8 Stunden in den ersten 48 Stunden für insgesamt 6 Anwendungen verabreicht wird. 12 bis 24 Stunden nach der letzten Aufsättigungsdosis beginnt die Erhaltungsphase, in der täglich eine Einzeldosis verabreicht wird.

Die Dauer der Behandlung soll auf Basis des Therapieansprechens bestimmt werden, eine minimale oder maximale Behandlungsdauer ist in den Fachinformationen nicht angegeben. Bei einer Behandlung über 6 Monate hinaus soll eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen. Ein Wechsel zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform ist bei klinischer Indikation möglich.

Neben der Indikation „IA“ ist Isavuconazol zugelassen für die Behandlung der Mukormykose bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist. Diese Indikation ist Gegenstand eines parallelen Nutzenbewertungsverfahrens [9].

Eine Zulassung von Isavuconazol zur Behandlung von Erwachsenen, in den beiden Indikationen „IA und Mukormykose bei Patientinnen und Patienten, bei denen eine Behandlung mit Amphotericin B nicht angemessen ist“, gibt es bereits seit Oktober 2015.

2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzenbewertung	Ausschlussgrund
Studien zum Wirkstoff				
Studie 9766-CL-0107 ¹⁾	Ja	Ja	Ja	-

¹⁾ Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Zur Nutzenbewertung für Isavuconazol herangezogene Unterlagen

- Dossiers des pU zu Isavuconazol [11,12]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [8]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie 9766-CL-0107 [2,3,4]
- Fachinformationen zu Isavuconazol [13,14]

2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Nutzenbewertung von Isavuconazol im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der Zulassungsstudie 9766-CL-0107. Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 2 und Tabelle 5 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie 9766-CL-0107

Charakteristikum	Beschreibung
Design und Studienablauf	<p>Einarmlige, offene, multizentrische Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen (1 bis < 18 Jahre) mit invasiver Aspergillose (IA) oder Mukormykose.¹⁾</p> <p>Studienphasen</p> <p><u>Screening</u> Tag -5 bis Tag 1 (vor der ersten Dosis)</p> <p><u>Behandlungsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose IA: Tag 1 bis zum Behandlungserfolg²⁾ (beurteilt durch die Prüffärztin oder den Prüffarzt), oder maximal 84 Tage, je nachdem, was zuerst eintrat. • Diagnose Mukormykose¹⁾: Tag 1 bis zum Behandlungserfolg²⁾ (beurteilt durch die Prüffärztin oder den Prüffarzt), oder maximal 180 Tage, je nachdem, was zuerst eintrat. <p><u>Follow-up</u> 30 und 60 Tage (± 7) nach dem jeweiligen EOT. Die Studie ist abgeschlossen.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
Population	<p>Wesentliche Einschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alter 1 bis < 18 Jahre. • Diagnose³⁾ einer IA oder Mukormykose, definiert als <ul style="list-style-type: none"> ○ bestätigte, wahrscheinliche oder mögliche IFI gemäß den EORTC/MSG-Kriterien von 2008. Patientinnen und Patienten mit <i>möglicher</i> IFI konnten eingeschlossen werden, jedoch musste innerhalb von 10 Kalendertagen nach der ersten Gabe des Studienmedikaments ein diagnostischer Test die IFD⁴⁾ als „wahrscheinlich“ oder „bestätigt“ einstufen. ○ Zusätzlich zu den mykologischen Kriterien der EORTC/MSG von 2008 und nur für Patientinnen und Patienten mit zugrundeliegender hämatologischer Malignität oder Empfängern einer hämatopoetischen SZT, die ebenfalls klinische und radiologische Anzeichen konsistent mit einer IFI zeigten, war folgendes Kriterium akzeptabel: GM-Spiegel (optischer Dichte-Index), die die folgenden Kriterien erfüllten, waren ein akzeptabler mykologischer Nachweis für den Studieneinschluss oder die Höherstufung der Diagnose als wahrscheinliche IA: <ol style="list-style-type: none"> 1. Einzelner Serumwert oder Flüssigkeitswert der BAL von $\geq 1,0$ oder 2. 2 Serum-GM-Werte von $\geq 0,5$ aus 2 separaten Proben. • Patientin / Patient verfügte über einen ausreichenden Venenzugang, der eine intravenöse Verabreichung des Studienmedikaments ermöglichte oder war in der Lage Kapseln zu schlucken. <p>Wesentliche Ausschlusskriterien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Familiäres Short-QT-Syndrom (SQTS) sowie Einnahme von Medikamenten, die das QT-Intervall verkürzen, oder ein klinisch signifikant abnormales EKG. • Hepatische Dysfunktion, definiert als <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtbilirubin $\geq 3 \times$ ULN; ○ ALT oder AST $\geq 5 \times$ ULN; ○ bekannte Zirrhose oder chronisches Leberversagen. • Einnahme von starken 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. • Andere IFI als eine mögliche, wahrscheinliche oder bestätigte IA oder Mukormykose. • Chronische Aspergillose, Aspergillom o. allergische bronchopulmonare Aspergillose. • Erhalt einer aktiven systemischen Antimykotika-Therapie, welche gegen invasive Infektionen mit Schimmelpilzen (Invasive Mould Infection) wirksam ist, für mehr als 4 Tage in den 7 Tagen vor der ersten Dosis. Hinweis: Eine vorherige prophylaktische Antimykotika-Therapie war akzeptabel. Im Falle einer Durchbruch-Aspergillose während der Einnahme prophylaktischer Schimmelpilz-aktiver Azol-Medikamente mussten dem medizinischen Monitor des Sponsors oder seinem Beauftragten zusätzliche Unterlagen vorgelegt werden, um den Studieneinschluss der Patientin / des Patienten zu genehmigen. • Bekannte Vorgeschichte für eine Allergie, Überempfindlichkeit oder eine andere schwerwiegende Reaktion gegenüber einem Azol-Antimykotikum oder einem Bestandteil der Studienmedikation. • Wahrscheinliche Überlebenszeit unter 30 Tage. • Erhalt eines Prüfpräparats innerhalb von 28 Tagen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was länger war) vor dem Screening, mit Ausnahme von onkologischen Arzneimittelstudien oder Studien mit Prüfpräparaten zur Behandlung der Graft-versus-Host-Krankheit.

Charakteristikum	Beschreibung
Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten	Gescreent gesamt: N = 31 ⁵⁾ Eingeschlossen: N = 31, mit folgenden Diagnosen: ³⁾ N = 12 mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher IA N = 1 mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher Mukormykose (ergänzend dargestellt) ⁶⁾ N = 16 mit möglicher IFI (ergänzend dargestellt) ⁶⁾ N = 2 mit anderer IFD (prüfärztlich bestätigt, dass es sich nicht um eine IA oder Mukormykose handelte; ergänzend dargestellt) ⁶⁾
Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte	Studienzentren 10 Studienzentren in Belgien, Spanien und den USA. Studienzeitraum <ul style="list-style-type: none"> • Erste Person, erste Visite: 22.08.2019 • Letzte Person, letzte Visite: 14.12.2022
Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Sicherheitsendpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse • Klinische Laboruntersuchungen • Vitalzeichen • EKG Primärer Wirksamkeitsendpunkt Gesamtmortalität bis einschließlich Tag 42. Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität bis Tag 84 und EOT (bis zu 180 Tage). • Gesamtansprechen, klinisches, radiologisches und mykologisches Ansprechen bis Tag 42, Tag 84 und EOT (bis zu 180 Tage). Weitere Endpunkte <ul style="list-style-type: none"> • Pharmakokinetik • Akzeptanz

¹⁾ Die Diagnose „Mukormykose“ ist Gegenstand einer parallelen Nutzenbewertung (AWG B).

²⁾ Prüfärztlich-bewerteter Behandlungserfolg nach 3 im Studienprotokoll vorgegebenen Kriterien: klinisches Ansprechen (Verschwinden oder Abklingen infektionsbedingter klinischer Symptome und körperlicher Befunde), mykologisches Ansprechen (mykologische Eradikation oder vermutete Eradikation) und radiologisches Ansprechen (Verbesserung seit dem Screening oder, bei durch andere Methoden bestätigte IFI, keine radiologischen Anzeichen beim Screening).

³⁾ Zu den Kriterien der Diagnosesicherheit und der Bildung der diagnostischen Kategorien s. nachfolgenden Abschnitt und Tabelle 3.

⁴⁾ Das EORTC/MSG-Konsortium hat sich für die Verwendung des Terminus *Invasive Fungal Disease* (IFD) ausgesprochen, um zu verdeutlichen, dass es sich um einen durch eine Pilzinfektion ausgelösten Krankheitsprozess handelt [5]. Im Folgenden wird für die diagnostischen Kategorien in der Studie 9766-CL-0107 die Abkürzung IFD verwendet.

⁵⁾ Laut Studienprotokoll sollte versucht werden, mind. 5 Personen je Alterskohorte einzuschließen: 1 bis < 12 Jahre und 12 bis < 18 Jahre.

⁶⁾ Die Fachinformation sieht vor, dass bis zur Bestätigung der Erkrankung durch spezifische diagnostische Tests eine frühzeitige gezielte Therapie (präemptiv oder diagnostikgesteuert) eingeleitet werden kann. Sobald die Ergebnisse der diagnostischen Untersuchungen vorliegen, sollte die antimykotische Therapie entsprechend angepasst werden. Die Gruppe der Personen, bei denen eine IA innerhalb des vorgesehenen Zeitrahmens von 10 Tagen nicht „gesichert“ oder „wahrscheinlich“ nachgewiesen werden konnte, fallen nicht in das AWG dieser Nutzenbewertung, sind aber tatsächlich den potentiellen Risiken der antimykotischen Therapie ausgesetzt. Darüber hinaus ist es möglich, dass eine Therapie mit Isavuconazol auch für diese Patientengruppen einen Nutzen hat, vor allem die Gruppe mit einer möglichen IFD, bei denen ein Erreger nicht nachgewiesen werden konnte, aber mind. ein Wirtsfaktor und ein klinisches Anzeichen einer IFD vorhanden ist (s. Tabelle 3). Aus diesen Gründen werden diese Patientengruppen ergänzend in der Nutzenbewertung dargestellt.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; AWG: Anwendungsgebiet; BAL: Bronchoalveoläre Lavage; EORTC/MSG: European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group; EOT: Behandlungsende; GM: Galactomannan; IA: Invasive Aspergillose; IFD: Invasive Pilzkrankung; IFI: Invasive Pilzinfektion; SZT: Stammzelltransplantation; ULN: Upper Limit of Normal.

Kriterien der Diagnosesicherheit und diagnostische Kategorien für die Auswertungen in der Studie 9766-CL-0107

Für die Beurteilung einer nachgewiesenen, wahrscheinlichen oder möglichen invasiven Pilzinfektion, einschließlich der diagnostischen Tests, des Nachweises der Wirtsfaktoren sowie der radiologischen/klinischen Merkmale, sollten laut Studienprotokoll die Kriterien der European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group (EORTC/MSG) von 2008 [5] verwendet werden. Die aktuell gültigen Kriterien der EORTC/MSG von 2019 [7] waren zu Beginn der Studie noch nicht verfügbar.

Das elektronische Fallberichtsformular (eCRF) enthält eine Auflistung der einzelnen klinischen, mykologischen und radiologischen Variablen, die in die Beurteilung der Diagnosesicherheit eingehen, aber keine Handreichung, wie diese für eine Diagnose zu verrechnen sind. Es ist unklar, ob eine automatische Generierung der Diagnose und Diagnosesicherheit basierend auf den Eingaben der einzelnen klinischen mykologischen und radiologischen Befunde im System erfolgte. Die in Modul 4 des eingereichten Dossiers dargestellten Kriterien für die Diagnosesicherheit sind in Tabelle 3 aufgeführt. Es ist unklar, ob diese Kriterien den Prüfärztinnen und Prüfärzten separat zur Verfügung gestellt wurden.

Pilzisolat aller im Verlauf der Studie in den lokalen Studienzentren angelegten Kulturen mit positivem Pilzbefund sollten aufbewahrt werden und die Pilz-Spezies und -Gattung sowie die In-vitro-Isavuconazol-Empfindlichkeit durch ein Referenzlabor bestätigt werden. Die Ergebnisse des Referenzlabors sollten nicht vor Studienende verfügbar sein.

Die finale Baseline-Diagnose wurde von den Prüfärztinnen und Prüfärzten anhand aller verfügbaren diagnostischen Tests spätestens 10 Tage nach der ersten Gabe der Studienmedikation gestellt. Ein unabhängiges Review-Komitee (Adjudication Committee (AC)) war beauftragt worden, die Diagnose jeder teilnehmenden Person zu bestätigen.

Für die Darstellung der Ergebnisse zu Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Isavuconazol waren laut SAP ursprünglich folgende diagnostischen Gruppen vorgesehen: IA, Mukormykose und gemischte IA/Mukormykose. Für den Studienbericht wurde allerdings eine Einteilung in folgende 4 diagnostische Gruppen vorgenommen:

- IA (nachgewiesen oder wahrscheinlich)
- Mukormykose (nachgewiesen oder wahrscheinlich)
- Mögliche invasive Pilzerkrankung (IFD)
- Andere IFD (prüfärztlich bestätigt, dass eine IFD vorlag, es sich aber nicht um eine IA- oder Mukormykose-Infektion handelte).

Bei Vorliegen von ein oder zwei diagnostischen Tests innerhalb der ersten 10 Tage nach Gabe der Studienmedikation wurde wie folgt vorgegangen:

- Bei Übereinstimmung wurde einer der beiden Tests zur Diagnose herangezogen.
- Wenn einer von zwei Tests eine „nachgewiesene oder wahrscheinliche IFD“ ergab und der zweite Test eine „mögliche IFD“, wurde eine „nachgewiesene oder wahrscheinliche IFD“ (IA oder Mukormykose) bestimmt.
- Falls nur eine IFD-Kategorie verfügbar war und die IFD-Diagnose „andere“ war, wurde „IFD – andere“ bestimmt.
- Falls nur eine IFD-Kategorie verfügbar war und die IFD-Diagnose nicht „andere“ war, wurde die letzte verfügbare Bewertung herangezogen.

Die Übereinstimmung zwischen AC und prüfärztlicher Diagnose für die Hauptdiagnosen einer „nachgewiesenen oder wahrscheinlichen“ IA oder Mukormykose lag bei 100 %.

Abweichungen ergaben sich bei der diagnostischen Einteilung von 3 der 18 Patientinnen und Patienten, welche nach übereinstimmender Einschätzung keine „nachgewiesene oder wahrscheinliche“ IA oder Mukormykose hatten.

Für die im Studienbericht dargestellten Auswertungen wurde anstelle der Bewertung des AC die finale prüfärztliche Diagnose verwendet. Eine Begründung dafür wird nicht aufgeführt.

Tabelle 3: Kriterien der Diagnosesicherheit der invasiven Pilzinfektion in der Studie 9766-CL-0107

Diagnose der invasiven Pilzinfektion ¹⁾	Definition
Nachgewiesen²⁾	<ul style="list-style-type: none"> • Zytopathologische, histopathologische oder Nasspräparat-Untersuchung des Biopsie- oder Punktionsmaterials ODER • Nachweis der Erregerkultur aus steriler Probe (Transbronchiale, Lungen- oder Hirnbiopsie) ODER • Nachweis des Erregers aus der Blutkultur (gilt nicht für immunsupprimierte Patientinnen und Patienten)
Wahrscheinlich	<p>Vorhandensein von mind. einem Wirtsfaktor UND mind. einem klinischen Anzeichen UND mind. einem mykologischen Kriterium.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wirtsfaktoren: <ul style="list-style-type: none"> ○ Neutropenie (ANC < 0,5 × 10⁹/l (< 500/mm³)) 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. ○ ZNS-Infektion. • Mykologische Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zytologischer, mikroskopischer Nachweis o. Erregerkultur einer nichtsterilen Probe. ○ GM-Nachweis³⁾ im Serum.
Möglich⁴⁾	Vorhandensein von mind. einem Wirtsfaktor UND mind. einem klinischen Anzeichen (s. o.).

¹⁾ Die Kriterien für die Beurteilung einer nachgewiesenen, wahrscheinlichen oder möglichen IFI, einschl. der diagnostischen Tests, des Nachweises der Wirtsfaktoren und der radiologischen/klinischen Merkmale, beruhen auf den Kriterien der EORTC/MSG von 2008 [5], da die aktuell gültigen Kriterien der EORTC/MSG von 2019 [7] zu Beginn der Studie noch nicht verfügbar waren.

²⁾ Vorhandensein von Wirtsfaktoren oder klinischen Anzeichen ist bei den Patientinnen und Patienten, die die genannten Kriterien der nachgewiesenen IFI erfüllen, für die Diagnosestellung nicht erforderlich.

³⁾ Nicht Bestandteil der EORTC/MSG-Kriterien von 2008 [7]. Zusätzlich zu den von der EORTC/MSG festgelegten mykologischen Kriterien und nur für Patientinnen und Patienten mit einem zugrundeliegenden hämatologischen Malignom oder Empfänger einer hämatopoetischen SZT, die auch klinische und radiologische Merkmale aufweisen, die auf eine IFI hindeuten, wurde ein GM-Nachweis im Serum für die Einstufung einer wahrscheinlichen IFI verwendet. Dafür reichten sowohl ein einzelner Wert im Serum bzw. BAL von 1,0 aus oder 2 Serumwerte von 0,5 aus 2 getrennten Proben.

⁴⁾ Patientinnen und Patienten mit einer möglichen IFI wurden zwar in die Studie eingeschlossen, es musste jedoch innerhalb von 10 Tagen nach der ersten Gabe der Studienmedikation mithilfe diagnostischer Tests eine „nachgewiesene oder wahrscheinliche IFI“ bestätigt werden.

Abkürzungen: ANC: Absolute Neutrophilenzahl; BAL: Bronchoalveoläre Lavage; EORTC/MSG: European Organization for Research and Treatment of Cancer and Mycoses Study Group; IFI: Invasive Pilzinfektion; GM: Galactomannan; SZT: Stammzelltransplantation; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Protokolländerungen

Es wurden 3 Änderungen des Originalprotokolls vom 24.08.2018 vorgenommen. Eine der Protokolländerungen wurden nach Einschluss der / des ersten Studienteilnehmenden (22.08.2019) eingeführt.

Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie 9766-CL-0107

Amendment	Wesentliche Änderungen
Version 4.0 vom 05.09.2019 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: N = 1)	<ul style="list-style-type: none"> • Kriterien für „erfolgreiches Outcome“ hinzugefügt, als Hilfestellung für die Prüfärztinnen und Prüfärzte bei der Entscheidung über eine Beendigung der Therapie mit der Studienmedikation. • Erweiterung des Zeitraums zur Bestätigung der Diagnose einer IFD von 7 auf 10 Tage nach der ersten Dosis der Studienmedikation, um den lokalen Gegebenheiten Rechnung zu tragen.

Abkürzungen: IFD: Invasive Pilzkrankung.

Charakterisierung der Intervention

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention der Studie 9766-CL-0107

Intervention
<p>Isavuconazol-Dosierungsschema¹⁾²⁾ <u>Aufsättigungsdosis (dreimal täglich, Tag 1 und Tag 2)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infusionslösung <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle 8 Stunden, insgesamt 6 Infusionen. ○ Je Verabreichung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 37 kg: 5,4 mg/kg i. v. ▪ > 37 kg: 200 mg i. v. oder³⁾ • Hartkapseln⁴⁾ <ul style="list-style-type: none"> ○ Alle 8 Stunden, insgesamt 6 Verabreichungen. ○ Je Verabreichung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 bis < 18 kg: 2 Hartkapseln à 40 mg (80 mg) ▪ 18 bis < 25 kg: 3 Hartkapseln à 40 mg (120 mg) ▪ 25 bis < 32 kg: 4 Hartkapseln à 40 mg (160 mg) ▪ ≥ 32 kg: 5 Hartkapseln à 40 mg (200 mg) <p><u>Erhaltungsdosis (einmal täglich)</u> Beginnend 12–24 Stunden nach der letzten Aufsättigungsdosis; alle folgenden Erhaltungsdosen: 24 ± 2 Stunden nach der vorherigen Erhaltungsdosis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infusionslösung <ul style="list-style-type: none"> ○ Infusion einmal täglich: <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 37 kg: 5,4 mg/kg i. v. ▪ > 37 kg: 200 mg i. v. oder³⁾ • Hartkapseln⁴⁾ <ul style="list-style-type: none"> ○ Verabreichung einmal täglich: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 12 bis < 18 kg: 2 Hartkapseln à 40 mg (80 mg) ▪ 18 bis < 25 kg: 3 Hartkapseln à 40 mg (120 mg) ▪ 25 bis < 32 kg: 4 Hartkapseln à 40 mg (160 mg) ▪ ≥ 32 kg: 5 Hartkapseln à 40 mg (200 mg) <p>Ein Wechsel zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform ohne Dosisanpassung war für Patientinnen und Patienten zwischen 6 und < 18 Jahren und ≥ 12 kg jederzeit möglich.</p>

Intervention
<p>Dosisanpassungen Die mg/kg-Dosis sollte während der gesamten Studiendauer konstant gehalten werden. Dosiserhöhungen oder -reduktionen waren nicht erlaubt. Lediglich bei substantiellen Gewichtsveränderungen sollte die Anzahl an Kapseln für die orale Dosierung anhand der Vorgaben zur Dosierung erneut geprüft werden.</p>
<p>Regeln zum Abbruch der Studienmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Maximal vorgegebene Behandlungsdauer in der Studie war erreicht: <ul style="list-style-type: none"> ○ IA: maximal 84 Tage. ○ Mukormykose: maximal 180 Tage. ● Prüferärztlich festgestellter Behandlungserfolg nach 3 im Studienprotokoll vorgegebenen Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ○ Klinisches Ansprechen (Abklingen oder partielles Abklingen infektionsbedingter klinischer Symptome und körperlicher Befunde) und ○ mykologisches Ansprechen (mykologische Eradikation oder vermutete Eradikation) und ○ radiologisches Ansprechen (Verbesserung seit dem Screening oder, bei durch andere Methoden bestätigte IFI, keine radiologischen Anzeichen beim Screening). ● Entzug der Einverständniserklärung. ● 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 der/des Teilnehmenden ist. ● Auftreten einer systemischen IRR wie Hypotonie, Dyspnoe, Schüttelfrost, Schwindel, Parästhesie und Hypoästhesie während oder kurz nach der intravenösen Verabreichung des Studienmedikaments. Im Falle einer IRR sollte die Infusion sofort gestoppt und die Behandlung abgesetzt werden. Waren die Symptome der IRR mild, konnte die Patientin /der Patient nach Ermessen des ärztlichen Personals mit der Studie fortfahren. ● Auftreten einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion (ohne alternative Ätiologie) oder schweren Hautreaktionen, wie Anaphylaxie oder das Stevens-Johnson-Syndrom, sowie es bei der Behandlung von anderen Azolen berichtet wird. ● Entscheidung des ärztlichen Personals. ● Schwangerschaft. ● Lost-to-Follow-up. ● 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 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 %).
<p>Nicht erlaubte Begleitmedikation</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Einnahme von starken Cytochrom-P450 (CYP3A4)-Inhibitoren oder -Induktoren wie Ketoconazol, hochdosiertes Ritonavir, Rifampin/Rifampizin, langwirksame Barbiturate (z. B. Phenytoin), Carbamezipin und Johanniskraut. ● Andere systemische Antimykotika.
<p>Erlaubte Begleitmedikation Weitere medikamentöse (z. B. Schmerzmittel) und nicht-medikamentöse Therapien (z. B. Vitamine, Heilkräuter) bei entsprechender Indikation und nach Rücksprache mit dem ärztlichen Personal.</p>

- ¹⁾ Gemäß den Angaben des pU im Dossier wurde im Rahmen des Zulassungsprozesses die verwendete Dosierung von Isavuconazol für die Fachinformationen geringfügig angepasst: a) Mindestgewicht für Hartkapsel-Einnahme (Studie 9766-CL-0107 vs. Fachinformation: 12 kg vs. 16 kg); b) Gewicht zur Dosis-Diskriminierung bei intravenöser Gabe (Studie 9766-CL-0107 vs. Fachinformation: ≤ 37 kg / > 37 kg vs. < 37 kg / ≥ 37 kg; für Kinder im Alter von 1 bis < 3 Jahren wurde die intravenöse Dosierung aufgrund pharmakokinetischer Eigenschaften auf 8,1 mg/kg erhöht. Der Anteil der 1 bis < 3 -Jährigen betrug in der Studie 9766-CL-0107 13 % (4/31).
- ²⁾ 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.
- ³⁾ Nach prüfärztlichem Ermessen konnten Patientinnen und Patienten ab 6 bis < 18 Jahren und einem Körpergewicht von mind. 12 kg das Studienmedikament entweder als Infusion oder als Hartkapsel verabreicht bekommen.
- ⁴⁾ Bei oraler Therapie mussten ambulant behandelte Patientinnen und Patienten wöchentlich in die Klinik kommen, um neue Hartkapseln zu erhalten.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; IFI: Invasive Pilzinfektion; IA: Invasive Aspergillose; INR: International Normalized Ratio; IRR: Infusionsbedingte Reaktion; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschtes Ereignis; ULN: Upper Limit of Normal.

2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 6 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie 9766-CL-0107

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU	Berücksichtigung in der Nutzenbewertung
Gesamtmortalität ¹⁾	Mortalität	Ja	Ja
Gesamtansprechen ²⁾	Morbidität	Ergänzend	Ergänzend
Klinisches Ansprechen		Ja	Ergänzend
Mykologisches Ansprechen		Ergänzend	Ergänzend
Radiologisches Ansprechen		Ja	Ergänzend
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja

¹⁾ „Gesamtmortalität zu Tag 42“ ist der primäre Wirksamkeitsendpunkt.

²⁾ Der kombinierte Endpunkt „Gesamtansprechen“ besteht aus den Einzelkomponenten „Klinisches Ansprechen“, „Mykologisches Ansprechen“ und Radiologisches Ansprechen“. Der pU hat das klinische und das radiologische Ansprechen als patientenrelevant eingestuft, nicht aber das mykologische Ansprechen. Mit der Begründung, ein umfassendes Bild über den Behandlungserfolg zu erhalten, erfolgte im Dossier eine supportive Darstellung des Gesamtansprechens sowie des mykologischen Ansprechens.

Abkürzungen: pU: pharmazeutischer Unternehmer.

2.3.1 Mortalität

Gesamtmortalität

Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Todesfälle jeglicher Ursache sollten kontinuierlich über die gesamte Behandlungsdauer (bis zu Tag 84 für Patientinnen und Patienten mit IA und bis zu Tag 180 für Patientinnen und Patienten mit Mukormykose) dokumentiert werden.

Die Gesamtmortalität bis Behandlungsende (EOT), Tag 42 und Tag 84 wurde berechnet, indem die Anzahl der Todesfälle zum jeweiligen Zeitpunkt durch die Gesamtzahl der Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatte, dividiert wurde. Jeder Tod, der nach der ersten Dosis des Studienmedikaments bis inklusive EOT bzw. Tag 42 und Tag 84 eintrat, wurde berücksichtigt. Gemäß SAP sollten Patientinnen und Patienten, die an oder vor diesen Zeitpunkten Lost-to-Follow-up waren, als Todesfälle gewertet werden. Im Studienbericht allerdings wurde diese Regel revidiert, sodass Personen ohne verifizierten Vitalstatus als „unbekannter Vitalstatus“ gezählt werden sollten. Für die Berechnung der Gesamtmortalitätsrate über die Zeit bis zu den jeweiligen Bewertungszeitpunkten nach der Kaplan-Meier-Methode wurden Personen ohne gemeldeten Tod zum Tag ihrer letzten Visite zensiert.

„Gesamtmortalität zu Tag 42“ war für beide Indikationen als der primäre Wirksamkeitsendpunkt spezifiziert, die Gesamtmortalitätsraten zu den anderen Zeitpunkten als sekundäre Endpunkte.

Bewertung

Eine Verifizierung des Vitalstatus von teilnehmenden Personen, die zu den Visiten nicht kontaktiert werden konnten (z. B. durch behandelnde Ärzte, Krankenhausakten, Kontaktpersonen, Einwohnermeldeämter), war im Studienprotokoll nicht vorgesehen. Unklar ist, warum zu den Follow-up-Visiten, welche 30 und 60 Tage nach EOT stattfinden sollten, eine regelhafte Dokumentation des Vitalstatus nicht vorgesehen war.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

Validität

Es ist nicht ersichtlich, dass zur Verifizierung des Vitalstatus auf mehrere unterschiedliche Quellen (z. B. behandelnde Ärzte, Krankenhausakten, Kontaktpersonen, Einwohnermeldeämter) zurückgegriffen werden sollte. Vor dem Hintergrund, dass gemäß Flow-Chart der Studie 28 der 31 in die Studie eingeschlossenen Personen den 60-Tage-Follow-up nach EOT komplettiert hatten, und für 3 als verstorben klassifizierte Personen eine Todesursache dokumentiert wurde, wird die Erhebung der „42-Tage-Gesamtmortalität“ und der „EOT-Gesamtmortalität“ dennoch als valide eingeschätzt.

Für den Endpunkt „EOT-Gesamtmortalität“ ist einschränkend festzuhalten, dass das Studienprotokoll zwar eine maximale Behandlungsdauer vorsah sowie Kriterien für eine erfolgreiche Behandlung, bei deren Erfüllung die Studienbehandlung beendet werden konnte. Kriterien für Abbruch der Studienmedikation / Wechsel auf alternative Therapien aufgrund von fehlendem Ansprechen / mangelnder Wirksamkeit waren allerdings nicht definiert. Dies war den Prüfärztinnen und Prüfärzten überlassen. Zusätzlich war ein Behandlungsabbruch aufgrund verschiedener weiterer Faktoren (siehe Tabelle 5) möglich. Die daraus resultierende Variabilität der Behandlungsdauer (für Patientinnen und Patienten mit IA lag diese zwischen 2 und 99 Tagen) erschwert die Interpretierbarkeit der Gesamtmortalität zum Behandlungsende. Daher wird die „EOT-Gesamtmortalität“ ergänzend dargestellt.

Die im Studienbericht gegenüber dem SAP revidierte Zensierungsregel für Personen, die Lost-to-Follow-up waren, wird als adäquat angesehen.

Unklar ist die Validität der Erhebung der „84-Tage-Gesamtmortalität“, da der Vitalstatus von Personen, bei denen die Behandlung vor Tag 24 erfolgreich beendet oder abgebrochen wurde, bei einem vorgesehenen maximalen Follow-up von 60 Tagen nicht mehr erfasst werden sollte (der letzte geplante Follow-up für diese Personen fand vor Tag 84 statt). So fehlten in der Auswertung zur 84-Tage-Gesamtmortalität 8 Personen (26 %) der Gesamtstichprobe. Da sowohl bei Therapieerfolg als auch bei unerwünschten Ereignissen oder mangelnder Wirksamkeit die Behandlung mit Isavuconazol frühzeitig beendet wurde (und damit die Beobachtungsdauer für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ vor Tag 84 enden konnte), liegt hier eine informative Zensierung vor. Die „84-Tage-Gesamtmortalität“ wird somit aufgrund der eingeschränkten Validität der Erhebung nicht dargestellt.

2.3.2 Morbidität

Gesamtansprechen

Der Endpunkt „Gesamtansprechen“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz und unklarer Validität ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

„Gesamtansprechen“ ist als ein kombinierter Endpunkt operationalisiert, welcher aus den Komponenten „Klinisches Ansprechen“, „Mykologisches Ansprechen“ und „Radiologisches Ansprechen“ besteht. Die Dokumentation von klinischen, mykologischen und radiologischen Erhebungen, Tests und Prozeduren zur Bewertung der Einzelkomponenten erfolgte fortlaufend während der gesamten Behandlungsdauer.

Die Auswertung des Endpunkts „Gesamtansprechen“ erfolgte für die Zeitpunkte EOT, Tag 42 und Tag 84 und basierte auf der Beurteilung durch das AC. Dabei war eine Bewertung über das EOT hinaus nicht vorgesehen, d. h. für Personen, deren Behandlung vor Tag 42 oder Tag 84 endete, wurde das Gesamtansprechen (sowie auch die einzelnen Komponenten) zu Tag 42 bzw. Tag 84 nicht bewertet.

Die Mitglieder des AC waren weder Beschäftigte des Studiensponsors noch anderweitig Mitglieder des Daten- und Sicherheitsüberwachungsausschusses.

Grundlage für die Beurteilung des AC waren die im eCRF für jede teilnehmende Person gemeldeten Daten. Da das AC keinen Kontakt zu den Kindern und Jugendlichen hatte und die Teilkomponente „Klinisches Ansprechen“ nicht sinnvoll bewerten konnte, sollte das AC zur Beurteilung des Gesamtansprechens die prüfärztliche Dokumentation der klinischen Anzeichen und Symptome sowie der körperlichen Befunde heranziehen.

Das „Gesamtansprechen“ wurde als „Erfolg“ bewertet, wenn alle 3 Einzelkomponenten als erfolgreich eingestuft wurden (ausführliche Beschreibung der Operationalisierung und Erfolgskriterien der einzelnen Komponenten s. u.). Dabei wurde eine Unterteilung in „Vollständiger Erfolg“ und „Teilweiser Erfolg“ vorgenommen, wobei die Studienunterlagen keine nähere Spezifizierung der Kategorie „Teilweiser Erfolg“ enthalten. „Versagen“ lag vor bei Stabilität der Einzelkomponenten oder Progression. Sofern eine der Einzelkomponenten nicht ausgewertet wurde, wurde das Gesamtansprechen als „nicht auswertbar“ eingestuft.

Bewertung

Die Operationalisierung ist in Bezug auf die Erhebungen, Tests und Prozeduren überwiegend nachvollziehbar beschrieben.

Die Ableitung der Ansprechkategorien auf Basis der Befunde / Ergebnisse der Erhebungen, Tests und Prozeduren ist hingegen nicht ausreichend beschrieben. Standardisierte Vorgaben für Art und Häufigkeit der Erhebungen, Tests und Prozeduren liegen nicht vor. Aufgrund der komplexen diagnostischen und therapeutischen Situation in den vorliegenden Anwendungsgebieten erscheint das prüfärztliche Ermessen für die Initiierung von Erhebungen, Tests und Prozeduren angemessen. Dabei ist allerdings von einer größeren Varianz in der Verfügbarkeit von Daten zu den Teilkomponenten des Gesamtansprechens auszugehen. Unklar bleibt, wie mit zeitlichen Schwankungen im Abstand zwischen der letzten klinischen, mykologischen und radiologischen Befunderhebung zu den Bewertungszeitpunkten EOT, Tag 42 und Tag 84 umgegangen wurde. Mindestabstände zwischen Befunderhebung und Bewertungszeitpunkt und Entscheidungsregeln bei diskrepanten Befunden im zeitlichen Verlauf konnten nicht identifiziert werden.

Für Symptome, welche zu der Teilkomponente „Klinisches Ansprechen“ gehören, ist die Operationalisierung nicht ausreichend beschrieben (s. u.). Die Abgrenzung der Kategorie „Teilweiser Erfolg“ von der Kategorie „Versagen“ ist nicht beschrieben.

Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz der Teilkomponenten „Mykologisches Ansprechen“ und „Radiologisches Ansprechen“ ist unklar (s. u. für weitere Ausführungen zur Operationalisierung und Patientenrelevanz dieser beiden Endpunkte).

Allerdings kann ohne gleichzeitig eingetretenes klinisches Ansprechen weder das radiologische noch das mykologische Ansprechen den Erfolg für den Endpunkt „Gesamtansprechen“ bestimmen. Die Bedeutung des Endpunkts „Gesamtansprechen“ sowie der Einzelkomponenten für die Therapiesteuerung ist in der vorliegenden Studie unklar. Es wurden zwar Kriterien vorgegeben, welche die Prüfärztinnen und Prüfärzte bei der Beurteilung des Therapieerfolgs, bei dem die Therapie mit dem Studienmedikament beendet werden konnte, unterstützen sollten. Diese hatten aber keinen bindenden Charakter. Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch der Therapie mit Isavuconazol bzw. Umstellung auf eine andere antifungale Therapie basierend auf einem ungenügendem Gesamtansprechen oder ungenügendem Erfolg bei einer der Teilkomponenten innerhalb eines bestimmten Zeitraums nach Behandlungsbeginn konnten nicht identifiziert werden.

Somit wird die Patientenrelevanz des kombinierten Endpunkts „Gesamtansprechen“ insgesamt als unklar bewertet.

Validität

Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, welcher aus den Komponenten „Klinisches Ansprechen“, „Mykologisches Ansprechen“ und „Radiologisches Ansprechen“ besteht.

Aufgrund der geringen Standardisierung bezüglich Art und Häufigkeit der Erhebungen, der fehlenden Vorgaben bei der Berücksichtigung unterschiedlicher Erhebungszeitpunkte und möglicher diskrepanter Befunde sowie der unklaren Validität der 3 Teilkomponenten (s. u. Beschreibung dieser Teilkomponenten) wird die Validität dieses Endpunkts als unklar bewertet.

Da in der Gruppe der Kinder und Jugendlichen mit „nachgewiesener oder wahrscheinlicher IA“ (N = 12) aufgrund einer Behandlungsdauer unter 42 Tagen für lediglich 50 % (N = 6) das „Gesamtansprechen zu Tag 42“ und für weniger als 50 % (N = 5) das „Gesamtansprechen zu Tag 86“ beurteilt wurde, wird lediglich das „Gesamtansprechen zum EOT“ ergänzend dargestellt.

Allerdings ist beim „Gesamtansprechen zum EOT“ zu beachten, dass die tatsächliche Behandlungsdauer stark variierte (die Behandlungsdauer lag im Anwendungsgebiet „IA“ zwischen 2 und 99 Tagen). Das Studienprotokoll sah lediglich eine maximale, aber keine minimale Behandlungsdauer vor. Es wurden zwar einige Abbruchkriterien im Studienprotokoll definiert (siehe Tabelle 5), für einen Abbruch der Behandlung aufgrund fehlenden Ansprechens wurden allerdings keine standardisierten Vorgaben gemacht.

Klinisches Ansprechen

Der Endpunkt „Klinisches Ansprechen“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Validität als Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts „Gesamtansprechen“ ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

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

Eine Schweregradbeurteilung oder Beurteilung der Verbesserung / Verschlechterung der Symptomatik erfolgte nicht.

Ebenfalls fortlaufend sollten medizinische (im Freitext) sowie chirurgische Eingriffe dokumentiert werden. Beim Screening und zu allen Studienvisiten sowie vor und nach Infusionen sollten Vitalparameter dokumentiert werden, dazu zählten Körpertemperatur, Blutdruck und Puls. Eine körperliche Untersuchung sollte beim Screening und zu EOT erfolgen, körperliche Untersuchungen außerhalb dieser geplanten Studienvisiten sollten ebenfalls dokumentiert werden. Abnorme Befunde im Follow-up, welche eine Verschlechterung gegenüber Baseline darstellten, sollten als „Unerwünschte Ereignisse“ dokumentiert werden.

Die Einschätzung des klinischen Ansprechens erfolgte durch die Prüferin / den Prüfer anhand der Kategorien, welche den Kategorien der Einschätzung des AC entspricht:

- **Erfolg**
 - Vollständig: Abklingen aller infektionsbedingten Symptome und körperlichen Befunde.
 - Teilweise: Abklingen zumindest einiger infektionsbedingter Symptome und körperlichen Befunde.
- **Versagen**
 - Stabil: Geringe oder keine Veränderungen in infektionsbedingten Symptomen und körperlichen Befunden.
 - Progression: Verschlechterung oder Neuauftreten von infektionsbedingten Symptomen und körperlichen Befunden, oder Notwendigkeit von alternativer systemischer antifungaler Therapie.
- **Nicht auswertbar**
 - Keine Bewertung oder keine klinischen Anzeichen oder Symptome zu Studienbeginn.

Die Bewertung des Endpunkts „Klinisches Ansprechen“ durch das AC basierte auf der Dokumentation der Symptome, Anzeichen und körperlichen Befunde durch die Prüferinnen und Prüfer, da die Mitglieder des AC aufgrund des fehlenden Kontakts zu den Kindern und Jugendlichen das klinische Ansprechen nicht sinnvoll bewerten konnten.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die Zeitpunkte EOT, Tag 42 und Tag 84. Dabei war eine Bewertung über das EOT hinaus nicht vorgesehen, d. h. für Personen, deren Behandlung vor Tag 42 oder Tag 84 endete, wurde das klinische Ansprechen zu Tag 42 bzw. Tag 84 nicht bewertet.

Bewertung

Es ist in den Studienunterlagen nicht explizit beschrieben, ob die Vitalparameter zur Bewertung des klinischen Ansprechens herangezogen werden sollten, und welche körperlichen Befunde und medizinischen und chirurgischen Eingriffe mit in die Bewertung einfließen sollten. Die Abgrenzung der Kategorien „Teilweiser Erfolg“ (Abklingen zumindest einiger infektionsbedingter Symptome und körperlicher Befunde) und „Stabile Symptomatik – Versagen“ (geringe [...] Veränderungen) ist nicht eindeutig.

Standardisierte Vorgaben für Art und Häufigkeit der Erhebungen, Tests und Prozeduren liegen nicht vor (siehe Endpunkt „Gesamtansprechen“).

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Validität

Dem Endpunkt „Klinisches Ansprechen gemäß der Prüferinnen und Prüfer“ wird eine größere Aussagekraft als dem Endpunkt „Klinisches Ansprechen gemäß AC“ zugesprochen, da das AC keinen direkten Kontakt zu den Patientinnen und Patienten hatte. Allerdings bestehen einige Unklarheiten bezüglich der Erhebung und Dokumentation der Symptome und Befunde sowie der Zuschreibung als „infektionsbedingt“. Es ist nicht ersichtlich, ob die Vitalparameter in die Beurteilung dieses Endpunkts einfließen sollten, und welche körperlichen Befunde und medizinischen und chirurgischen Eingriffe. Ferner sind die Auswertungskategorien „Teilweiser Erfolg“ und „Versagen“ nicht eindeutig voneinander abgrenzbar. Die Validität des Endpunkts „Klinisches Ansprechen“ wird als unklar bewertet.

Die Ergebnisse des Endpunkts werden für den Zeitpunkt EOT ergänzend dargestellt.

Mykologisches Ansprechen

Der Endpunkt „Mykologisches Ansprechen“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz und Validität als Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts „Gesamtansprechen“ ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein Erfolg im mykologischen Ansprechen war definiert als eine (anzunehmende) Beseitigung des Erregers. Das mykologische Ansprechen ist neben dem klinischen und radiologischen Ansprechen auch eine Teilkomponente des Endpunkts „Gesamtansprechen“.

Die Bewertung des mykologischen Ansprechens erfolgt durch entsprechende Tests. Während der Studienbehandlung sollen alle Tests dokumentiert werden, die durchgeführt wurden, um Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert nachzuweisen oder den Status der Pilzinfektion zu bewerten, wie z. B. mykologische Nachweise von Pilzkulturen oder Histologieergebnisse (positiv und negativ) von der betreffenden Infektionsstelle oder einer neuen Stelle, eine neue Pilzinfektion, Veränderungen der klinischen Anzeichen und Symptome, einschließlich radiologischer Befunde, die für die behandelte Pilzinfektion relevant sind, sowie alle durchgeführten serologischen Marker (Serum-Galactomannan (GM)) und alle chirurgischen Verfahren (wie z. B. chirurgisches Debridement, Amputation usw.). Negative Ergebnisse von Tests, die das Abklingen der Infektion belegen, sollen ebenfalls dokumentiert und im eCRF erfasst werden.

Pilzisolat aller im Verlauf der Studie in den lokalen Studienzentren angelegten Kulturen mit positivem Pilzbefund sollten aufbewahrt werden und die Pilz-Spezies und -Gattung sowie die In-vitro-Isavuconazol-Empfindlichkeit durch ein Referenzlabor bestätigt werden. Die Ergebnisse des Referenzlabors sollten nicht vor Studienende verfügbar sein.

Das mykologische Ansprechen wurde sowohl von der Prüferin / dem Prüfer als auch durch das AC beurteilt.

Prüfärztliches mykologisches Ansprechen:

- **Erfolg**
 - Eradikation
oder
 - mutmaßliche Eradikation.
- **Versagen**
 - Persistenz
oder
 - mutmaßliche Persistenz.
- **Nicht auswertbar**
 - Unbestimmt
oder
 - keine nachfolgenden mykologischen Ergebnisse verfügbar.

Ansprechen gemäß der Einschätzung des AC:

- **Erfolg**
 - Eradikation: Kein Wachstum des ursprünglichen Erregerorganismus (zu Baseline, auf der Kultur oder mittels histologischer/zytologischer Untersuchung festgestellt auf der Post-Baseline-Kultur (nach 7 Tagen) und/oder histologischer/zytologischer Untersuchung).
oder
 - Mutmaßliche Eradikation: Fehlende Post-Baseline-Dokumentation der Eradikation des ursprünglichen verursachenden Organismus zu Baseline UND Verschwinden aller oder einiger klinischer Symptome / physikalischer Befunde.
- **Versagen**
 - Persistenz: Fortbestehen des ursprünglichen Erregerorganismus, der bei Studienbeginn kultiviert oder histologisch/zytologisch identifiziert wurde.
oder
 - Mutmaßliche Persistenz: Fehlende Post-Baseline-Dokumentation des Fortbestands des ursprünglichen Erregerorganismus zu Baseline UND kein Verschwinden oder Verschlechterung von klinischen Symptomen / physikalischer Befunde.
- **Nicht auswertbar**
 - Keine mykologische Evidenz.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die Zeitpunkte EOT, Tag 42 und Tag 84.

Bewertung

Die Operationalisierung ist weitgehend nachvollziehbar. Nicht beschrieben ist das Erfordernis der Bestätigung des negativen Befunds bei entsprechendem Erfolg bzw. mykologischem Ansprechen. Dies sei im vorliegenden Anwendungsgebiet schwierig, da bestimmte Eingriffe oder Tests nicht ohne weiteres zu wiederholen seien oder Nachweise aus nicht-sterilen Körperflüssigkeiten wegen möglicher Kontamination nicht interpretierbar [12]. Nicht klar definiert ist zudem, 1) ob bei Vorliegen der definierten Eradikation klinische Symptome weiter bestehen konnten oder nicht bestehen sollten (siehe auch Definition mutmaßliche Eradikation) und 2) der Unterschied zwischen „kein Wachstum“ (Eradikation) und „Fortbestehen“ (Persistenz) des ursprünglichen Erregerorganismus. Unklar ist, wie mit möglicherweise diskrepanten Ergebnissen aus den lokalen Laboren im Vergleich zum Zentrallabor umgegangen wurde.

Patientenrelevanz

Die Bewertung des Endpunkts erfolgt einerseits auf Basis mikrobiologischer Laborparameter, welche nicht per se patientenrelevant sind. Eine entsprechende Surrogatvalidierung wurde nicht identifiziert. Darüber hinaus sollen bei mutmaßlicher Eradikation alle oder einige klinische Symptome / physikalische Befunde verschwunden sein, was als patientenrelevant zu bewerten ist. Da nicht klar definiert ist, ob sowohl der histologische/zytologische Nachweis als auch das Verschwinden der klinischen Symptome / physikalischen Befunde für eine Eradikation vorliegen müssen, wird die Patientenrelevanz des Endpunkts insgesamt mit unklar bewertet. Als Einzelkomponente des Gesamtansprechens wird der Endpunkt „Mykologisches Ansprechen“ ergänzend berichtet.

Validität

Die Erhebung der Laborparameter wird grundsätzlich als valide eingeschätzt. Nicht-sterile Körperflüssigkeiten konnten aufgrund möglicher Kontamination nicht interpretierbar sein. Die diagnostische Güte der mikrobiologischen Tests für den Nachweis des Ansprechens / der Eradikation des verursachenden Organismus ist unklar.

Standardisierte Vorgaben für Art und Häufigkeit der Erhebungen, Tests und Prozeduren liegen nicht vor (siehe Endpunkt „Gesamtansprechen“). Hinzu kommt, dass zur Beurteilung der mutmaßlichen Persistenz/Eradikation des Erregers das „Klinische Ansprechen“ mitberücksichtigt werden sollte. Die Validität des Endpunkts „Mykologisches Ansprechen“ wird daher als unklar bewertet.

Die Ergebnisse des Endpunktes werden für den Zeitpunkt EOT ergänzend dargestellt.

Radiologisches Ansprechen

Der Endpunkt „Radiologisches Ansprechen“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz und Validität als Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts „Gesamtansprechen“ ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Beschreibung

Über den gesamten Studienverlauf sollten bildgebende Verfahren (je nach infizierter Körperregion z. B. MRT oder CT) zur Verlaufsdagnostik eingesetzt werden.

Radiologische Nachweise einer Pilzerkrankung an der infizierten Körperstelle sollten, wie alle anderen Tests, in das eCRF eingetragen werden.

Das radiologische Ansprechen wurde sowohl von der Prüffärztin bzw. vom Prüfarzt als auch durch das AC beurteilt.

Prüfärztliches radiologisches Ansprechen:

- **Erfolg**
 - ≥ 90 % Verbesserung
 - ≥ 50 % bis < 90 % Verbesserung
 - ≥ 25 % bis 50 % Verbesserung (nur für Tag 42)
- **Versagen**
 - < 25 % Verbesserung zu einem beliebigen Zeitpunkt.
 - Keine Anzeichen oder radiologische Aufnahmen.
- **Nicht auswertbar**
 - Ergebnisse nicht auswertbar.
 - Keine radiologischen Daten verfügbar.

Ansprechen gemäß der Einschätzung des AC:

- **Erfolg**
 - Komplet: ≥ 90 % Verbesserung.
 - Partiiell: Mindestens < 25 % Ansprechen an Tag 42 und mindestens 50 % bis Tag 84.
- **Versagen**
 - Stabil: Geringfügige oder keine Veränderung der radiologischen Anomalien im Zusammenhang mit der IFD, aber keine Anzeichen eines Fortschreitens.
 - Progression: Verschlechterung oder neue radiologische Anomalien im Zusammenhang mit dem institutionellen Prüfungsausschuss.
- **Nicht auswertbar**
 - Keine Post-Baseline-Radiologie: Kein radiologischer Ausgangsbefund mit radiologischem Krankheitsnachweis nach der Erstuntersuchung verfügbar.
 - Radiologie: Radiologie zu Studienbeginn nicht anwendbar.

Die Auswertung des Endpunkts erfolgte für die Zeitpunkte EOT, Tag 42 und Tag 84.

Bewertung

Der Nachweis einer Pilzinfektion erfolgt einerseits durch Anlegen einer Pilzkultur (Gewebeproben, Blut) und mittels Mikroskopie. Zusätzlich werden bildgebende Verfahren, je nach infizierter Körperregion MRT oder CT, eingesetzt. Die Art und die Häufigkeit der eingesetzten bildgebenden Verfahren wird in der Studie 9766-CL-0107 nicht beschrieben, sodass unklar ist, welche bildgebenden Nachweise für die Bewertung des radiologischen Ansprechens herangezogen wurden.

Patientenrelevanz

Ein Progress oder die Verbesserung des Gesundheitszustands, festgestellt durch bildgebende Verfahren ohne Berücksichtigung der für die Patientin / den Patienten spürbaren Symptomatik, wird als nicht unmittelbar patientenrelevant erachtet. Der pU legt keine Nachweise vor, die das radiologische Ansprechen als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt validieren. In Kombination mit dem klinischen und mykologischen Ansprechen haben radiologische Nachweise, je in Abhängigkeit von der infizierten Körperregion / dem infizierten Organ, eine besondere Relevanz für die initiale und die Verlaufsdagnostik [1,5]. Als Einzelkomponente des Gesamtansprechens wird der Endpunkt „Radiologisches Ansprechen“ ergänzend berichtet.

Validität

Die Beurteilung der radiologischen Befunde durch das AC anhand der bildgebenden Verfahren wird grundsätzlich als valide eingeschätzt. Standardisierte Vorgaben für Art und Häufigkeit der Verfahren liegen allerdings nicht vor und die tatsächliche Durchführung in der Studie 9766-CL-0107 ist nicht detailliert beschrieben, sodass unklar ist, welche bildgebenden Nachweise für die Bewertung des radiologischen Ansprechens herangezogen wurden und wie groß die Varianz in der Durchführung zwischen den Teilnehmenden und/oder Studienzentren war. Die Validität des Endpunkts „Radiologisches Ansprechen“ wird daher als unklar bewertet.

Die Ergebnisse des Endpunkts werden für den Zeitpunkt EOT ergänzend dargestellt.

2.3.3 Lebensqualität

Es wurden keine Endpunkte der Kategorie „Lebensqualität“ in der Studie 9766-CL-0107 erhoben.

2.3.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

Operationalisierung

Beschreibung

Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einer Person, der ein Studienmedikament verabreicht wurde, und das nicht notwendigerweise in einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen muss. Ein UE konnte daher jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich eines anormalen Laborbefunds), Symptom oder Krankheit (neu oder verschlimmert) sein, das zeitlich mit der Anwendung eines Arzneimittels verbunden war, unabhängig davon, ob dieses als mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehend betrachtet wurde oder nicht.

Zur Ermittlung von Ereignissen, die mit den Studienverfahren in Zusammenhang stehen und zu einer Änderung der Durchführung der Studie führen können, wurden die UE auch dann erhoben, wenn eine Person keine Behandlung mit dem Studienmedikament erhalten hatte. Die Erfassung von UE begann ab Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 60 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments bzw. bis zur Feststellung eines Screeningfehlers. Die letzte Dosis des Studienmedikaments ist gleichbedeutend mit EOT und war für Studienteilnehmende mit Mukormykose auf maximal 180 Tage, für Studienteilnehmende mit IA auf maximal 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 Prüferärztin bzw. dem Prüferarzt vollständig charakterisiert werden konnte. Wenn sich ein UE, über den im Prüfplan festgelegten Beobachtungszeitraum hinweg, von einem UE (bis 60 Tage nach letzter Dosis des Studienmedikaments) zu einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) entwickelte oder 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 Studienmedikaments / der Studienteilnahme vorlag, war die Prüferärztin bzw. der Prüferarzt dazu verpflichtet, den Sponsor unverzüglich zu benachrichtigen.

Alle UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 23.0) kodiert.

Ein UE galt als „schwerwiegend“, wenn es nach Ansicht des ärztlichen Prüferpersonals oder des Sponsors zu einem der folgenden Ereignisse führte:

- Zum Tod.
- Nach Ansicht des medizinischen Prüferpersonals den Patienten oder die Patientin in unmittelbare Lebensgefahr bringt (lebensbedrohliches Ereignis). Dies gilt nicht für UE, die, wenn sie in einer schwereren Form aufgetreten wären, möglicherweise zum Tod geführt hätten.
- Zu einer anhaltenden oder erheblichen Behinderung/Invalidität oder eine erhebliche Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuüben.
- Zu einer kongenitalen Anomalie / einem Geburtsfehler.
- Einen stationären Krankenhausaufenthalt erforderte (außer bei geplanten Eingriffen, wie sie in der Studie erlaubt waren) oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts (außer wenn die Verlängerung des geplanten Krankenhausaufenthalts nicht durch ein UE verursacht war). Ein Krankenhausaufenthalt für Behandlung/Beobachtung/Untersuchung aufgrund eines UE war als schwerwiegend zu betrachten.
- Andere medizinisch bedeutsame Ereignisse: Bei der Entscheidung, ob eine beschleunigte Meldung in anderen Situationen angemessen ist – wie z. B. bei wichtigen medizinischen Ereignissen, die zwar nicht unmittelbar lebensbedrohlich sind, zum Tod oder zu einem Krankenhausaufenthalt führen, die aber eine Person gefährden oder ein Eingreifen erfordern, um

eines der anderen in der obigen Definition aufgeführten Ergebnisse zu verhindern – sollte ein medizinisches und wissenschaftliches Urteilsvermögen angewandt werden. Diese Ereignisse, einschließlich derer, die zu einer Behinderung/Invalidität führen können, wurden in der Regel als schwerwiegend angesehen. Beispiele für solche Ereignisse sind eine intensive Behandlung in der Notaufnahme oder zu Hause wegen eines allergischen Bronchospasmus, Blutdyskrasien oder Krämpfe, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führten, oder die Entwicklung von Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch.

Der Schweregrad der einzelnen UE wurde wie folgt bewertet:

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

Bewertung

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar. Ereignisse im Zusammenhang mit der Grunderkrankung sollten nicht berücksichtigt werden, es sei denn, sie waren nach prüfärztlicher Einschätzung schwerer als erwartet. Es konnte allerdings keine Auflistung von UE nach MedDRA identifiziert werden, welche der Grunderkrankung zugerechnet werden sollten. Somit ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in den Auswertungen der UE berücksichtigt wurden.

Es ist nicht beschrieben nach welcher Klassifikation die Schweregradeinteilung der UE erfolgte; die Einteilung wird insgesamt als sachgerecht beurteilt.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird als patientenrelevant erachtet. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Validität

Die Erhebung des Endpunkts „Unerwünschten Ereignisse“ wird als valide angesehen.

2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Der Überlebensstatus wurde zu Tag 42, Tag 84 sowie Tag 180 (nur bei Mukormykose) erfasst.

Die Morbiditätsendpunkte sowie „Unerwünschte Ereignisse“ wurden kontinuierlich über den Studienzeitraum bis zum Studienende, einschließlich Follow-up, erhoben. Studienbesuche während der Behandlungsphase waren geplant an Tag 14, 28 und 56.

Follow-up-Erhebungen erfolgten individuell 30 und 60 Tage (± 7) nach dem jeweiligen EOT. Bei einer maximal erlaubten Behandlungsdauer von 84 Tagen (IA) bzw. 180 Tagen (Mukormykose) lag der finale Follow-up spätestens bei Tag 140 (IA) bzw. Tag 240 (Mukormykose).

Das AC lieferte keine Bewertung für den Endpunkt „Gesamtansprechen“ und seine Teilkomponenten für einen bestimmten Zeitpunkt, wenn die Studienbehandlung bereits vor diesem Zeitpunkt abgeschlossen war. D. h., wenn das EOT einer Patientin / eines Patienten vor Tag 42 eintrat, wurde keine AC-Bewertung für Tag 42 und Tag 84 vorgenommen. Für diese Patientinnen und Patienten liegt folglich nur eine EOT-Auswertung vor.

2.4 Statistische Methoden

Die Studie 9766-CL-0107 ist als einarmige Studie konzipiert. Die Studie ist abgeschlossen, berichtet werden Ergebnisse zum finalen Datenschnitt.

Analysepopulationen

- Full Analysis Set (FAS): Alle Studienteilnehmenden, die mindestens eine Dosis Isavuconazol erhalten haben.
- Sicherheitspopulation: entspricht dem FAS.

Wie in Kapitel 2.2 dargelegt, erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung für die Wirksamkeitsendpunkte die Darstellung der Ergebnisse des FAS bzw. der Sicherheitspopulation getrennt für die 4 diagnostischen Gruppen aus dem Studienbericht (nachgewiesene oder wahrscheinliche IA; nachgewiesene oder wahrscheinliche Mukormykose; mögliche invasive Pilzinfektion; andere IFD) und für die Gesamtpopulation.

Dabei ist lediglich die IA-Gruppe für die vorliegende Nutzenbewertung relevant. Die 3 anderen Gruppen werden ergänzend dargestellt. Aufgrund der schwierigen Diagnostik ist eine frühzeitige gezielte Therapie (präemptiv oder diagnostikgesteuert) angezeigt und somit sind auch die Patientinnen und Patienten, für die innerhalb der ersten 10 Tage die für das vorliegende Anwendungsgebiet relevante Diagnose „nachgewiesene oder wahrscheinliche IA“ nicht gestellt werden konnte, tatsächlich den potentiellen Risiken der antimykotischen Therapie ausgesetzt. Darüber hinaus ist es möglich, dass eine Therapie mit Isavuconazol auch für diese Patientengruppen einen Nutzen hat, vor allem für die Gruppe mit einer möglichen IFD, bei denen ein Erreger nicht nachgewiesen werden konnte, aber mindestens ein Wirtsfaktor und ein klinisches Anzeichen einer IFD vorhanden ist (siehe Tabelle 3).

Präspezifizierte Subgruppenanalysen

Die folgenden für die Nutzenbewertung relevanten Subgruppenanalysen waren präspezifiziert:

- Alter (1 bis < 12 Jahre; 12 bis < 18 Jahre)
- Diagnostische Kategorie / Erreger (IA; Mukormykose; gemischte IA/Mukormykose; andere)
- Infektionsherd (ad hoc, je nach Anzahl der Herde)

Laut Studienprotokoll sollte versucht werden, mindestens 5 Personen je Alterskohorte einzuschließen: 1 bis < 12 Jahre und 12 bis < 18 Jahre.

Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs ($N < 10$ in den jeweiligen Subgruppen in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit IA) werden die Subgruppenanalysen für Alter und Infektionsherd nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Einteilung in die diagnostischen Kategorien gemäß SAP wurde nicht umgesetzt; für den Studienbericht wurden 4 diagnostische Gruppen erstellt (siehe Kapitel 2.2). Die Ergebnisse zu den Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten werden aus den im vorherigen Abschnitt benannten Gründen für die 3 diagnostischen Gruppen, welche nicht der Diagnose „IA“ entsprechen, ergänzend dargestellt.

Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

Für die Darstellung der Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit von Isavuconazol wurde für den Studienbericht eine Einteilung in 4 diagnostische Gruppen vorgenommen, welche von den ursprünglich geplanten diagnostischen Gruppen im SAP abweicht (siehe Kapitel 2.2). Die finale Einteilung wird als sachgerecht beurteilt.

Die Auswertungen der Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkte erfolgten gemäß Studienprotokoll und SAP deskriptiv.

Fehlende Werte und Daten-Imputation

Für die Wirksamkeitsendpunkte war eine Imputation fehlender Daten nicht vorgesehen. Fehlende Daten für Beginn und Ende von UE sowie Begleitmedikationen wurden imputiert, um diese einer Visite zuordnen zu können und um zu bestimmen, ob ein UE unter Behandlung mit Isavuconazol auftrat oder nicht.

Einschätzung der statistischen Auswertungen

Die geplanten Auswertungen sind nachvollziehbar.

2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie 9766-CL-0107 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

Tabelle 7: Allgemeine Angaben; Studie 9766-CL-0107 (finaler Datenschnitt)

Studie 9766-CL-0107 Allgemeine Angaben	IFD-Kategorie				Gesamt N = 31
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 12	Mukormykose nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 1	IFD möglich N = 16	IFD andere N = 2	
FAS ¹⁾ , n (%)	12 (100)	1 (100)	16 (100)	2 (100)	31 (100)
Sicherheitspopulation, n (%)	12 (100)	1 (100)	16 (100)	2 (100)	31 (100)
Studienmedikation planmäßig beendet, n (%)					19 (61,3)
Aufgrund von:					
Maximale Behandlungsdauer erreicht	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	12 (38,7)
Erfolgreiches Ansprechen ²⁾					7 (22,6)
Abbruch der Studien- medikation, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	12 (38,7)
Aufgrund von:					
UE	2 (16,7)	0	1 (6,3)	0	3 (9,7)
Tod	0	0	0	0	0
Fehlende Wirksamkeit ³⁾	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	4 (12,9)
Lost-to-Follow-up	0	0	0	0	0
Protokollverletzung	0	0	0	0	0
Einverständniserklärung zurückgezogen	0	0	0	0	0
Andere Gründe	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	5 (16,1)
Abbruch der Studienteilnahme vor 30-Tage-Follow-up, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	3 (9,7)
Aufgrund von:					
Tod					3 (9,7)
Abbruch der Studienteilnahme vor 60-Tage-Follow-up, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	3 (9,7)
Aufgrund von:					
Tod					3 (9,7)
Mediane Behandlungsdauer, Tage (min; max)	49,5 (2; 99)	15,0 (15; 15)	69,0 (6; 181)	5,5 (5; 6)	55,0 (2; 181)
Mediane Beobachtungsdauer, Tage (min; max)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

¹⁾ Definition, siehe Kapitel 2.4.

²⁾ Prüfärztlich festgestellter Behandlungserfolg (s. Tabelle 5 für die Kriterien, nach denen laut Studienprotokoll eine Behandlung mit der Studienmedikation Isavuconazol in der Studie 9766-CL-0107 beendet werden konnte). Der prüfärztlich festgestellte Behandlungserfolg ist nicht identisch mit dem vom AC beurteilten Endpunkt „Gesamtansprechen“ (s. Kapitel 2.3.2 und Tabelle 11).

³⁾ Standardisierte Kriterien für einen Abbruch der Behandlung aufgrund von fehlender Wirksamkeit waren im Studienprotokoll nicht benannt.

Abkürzungen: AC: Unabhängiges Review-Komitee; FAS: Full Analysis Set; IA: Invasive Aspergillose; IFD: Invasive Pilzkrankung; k. A.: keine Angabe; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulation; Studie 9766-CL-0107, FAS (finaler Datenschnitt)

Studie 9766-CL-0107 Charakterisierung der Studienpopulation	IFD-Kategorie				
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 12	Mukormykose nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 1	IFD möglich N = 16	IFD andere N = 2	Gesamt N = 31
Demographische Patientencharakteristika					
<i>Alter (Jahre)</i>					
MW (SD)	9,8 (5,2)	14,0 (n. a.)	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)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>					
1 bis < 12	7 (58,3)	0	11 (68,8)	1 (50,0)	19 (61,3)
12 bis < 18	5 (41,7)	1 (100)	5 (31,3)	1 (50,0)	12 (38,7)
<i>Geschlecht, n (%)</i>					
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)
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>					
kaukasisch	4 (33,3)	1 (100)	13 (81,3)	1 (50,0)	19 (61,3)
schwarz o. afroamerikanisch	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
asiatisch	4 (33,3)	0	1 (6,3)	0	5 (16,1)
andere	2 (16,7)	0	1 (6,3)	1 (50,0)	4 (12,9)
keine Angabe	2 (16,7)	0	0	0	2 (6,4)
<i>Region, n (%)</i>					
EMEA					
Nordamerika	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Lateinamerika					
Asien/Pazifik					
Krankheitsspezifische Patientencharakteristika					
<i>Grunderkrankung, n (%)</i>					
Maligne Erkrankung	6 (50,0)	1 (100)	11 (68,8)	1 (50,0)	19 (61,3)
ALL	3 (25,0)	1 (100)	5 (31,3)	0	9 (29,0)
Andere	3 (25,0)	0	6 (37,5)	1 (50,0)	10 (32,3)
Nicht maligne Erkrankung	6 (50,0)	0	5 (31,3)	1 (50,0)	12 (38,7)
Immundefekt	2 (16,7)	0	1 (6,3)	1 (50,0)	4 (12,9)
Andere	4 (33,3)	0	4 (25,0)	0	8 (25,8)
Risikofaktoren					
<i>Wirtsmerkmale, n (%)</i>					
Kürzlich behobene oder anhaltende Neutropenie	8 (66,7)	1 (100)	10 (62,5)	1 (50,0)	20 (64,5)
Allogene hämatopoetische SZT	1 (8,3)	1 (100)	1 (6,3)	0	3 (9,7)
Längere Einnahme von Kortikosteroiden	7 (58,3)	0	2 (12,5)	1 (50,0)	10 (32,3)
Behandlung mit anderen T-Zell-Immunsuppressiva	8 (66,7)	1 (100)	5 (31,3)	0	14 (45,2)
Vererbte schwere Immun- schwäche	1 (8,3)	0	3 (18,8)	0	4 (12,9)
Keine	2 (16,7)	0	1 (6,3)	0	3 (9,7)

Studie 9766-CL-0107 Charakterisierung der Studienpopulation	IFD-Kategorie				
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 12	Mukormykose nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 1	IFD möglich N = 16	IFD andere N = 2	Gesamt N = 31
<i>Klinische Merkmale, n (%)</i>					
Gut abgegrenzte/r Knoten mit oder ohne Halozeichen	8 (66,7)	0	8 (50,0)	2 (100)	18 (58,1)
Keilförmiges Infiltrat	3 (25,0)	0	0	0	3 (9,7)
Luftsichelzeichen	0	0	2 (12,5)	0	2 (6,5)
Hohlraum	0	1 (100)	2 (12,5)	0	3 (9,7)
Tracheobronchiales Geschwür, Knötchen, Pseudomembran, Plaques oder Eschar bei broncho- skopischer Untersuchung	0	0	0	0	0
ZNS-Infektion – Fokale Läsionen in der Bildgebung	0	0	0	0	0
CT- oder MRT-Aufnahme mit Sinusitis + akutem lokalem Schmerz	0	0	0	0	0
CT- oder MRT-Aufnahme mit Sinusitis + Nasengeschwür oder schwarzem Schorf	0	0	0	0	0
CT- oder MRT-Aufnahme mit Sinusitis + Ausbreitung von den knöchernen Barrieren der Nasennebenhöhlen	0	0	0	0	0
Keine	2 (16,7)	0	4 (25,0)	0	6 (19,4)
<i>Mykologische Kriterien, n (%)</i>					
Kein mykologischer Nachweis vorhanden	0	0	14 (87,5)	2 (100)	16 (51,6)
Kein mykologischer Nachweis vorhanden aufgrund proble- matischem Infektionsort oder klinischer Bedingungen, die eine erfolgreiche Proben- nahme verhindern	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Sputum, BAL, Bronchialbürste oder Sinus-Aspirat-Proben	5 (41,7)	1 (100)	0	0	6 (19,4)
Serum (1 Wert $\geq 1,0$ oder 2 Werte $\geq 0,5$ von 2 separaten Proben)	2 (16,7)	0	1 (6,3)	0	3 (9,7)
BAL-GM (ein Wert $\geq 1,0$)	6 (50,0)	0	0	0	6 (19,4)

Studie 9766-CL-0107 Charakterisierung der Studienpopulation	IFD-Kategorie				
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 12	Mukormykose nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 1	IFD möglich N = 16	IFD andere N = 2	Gesamt N = 31
Antimykotische Vorthherapie					
Irgendeine antimykotische Vorthherapie, n (%)	7 (58,3)	1 (100)	14 (87,5)	2 (100)	24 (77,4)
Antimykotika zur systemischen Anwendung, n (%)	7 (58,3)	1 (100)	14 (87,5)	2 (100)	24 (77,4)
Antibiotika	3 (25,0)	0	8 (50,0)	0	11 (35,5)
Amphotericin B	0	0	2 (12,5)	0	2 (6,5)
Amphotericin B, liposomal	3 (25,0)	0	6 (37,5)	0	9 (29,0)
Andere Antimykotika zur systemischen Anwendung	4 (33,3)	1 (100)	9 (56,3)	0	14 (45,2)
Caspofungin	0	0	4 (25,0)	0	4 (12,9)
Caspofunginacetat	2 (16,7)	0	2 (12,5)	0	4 (12,9)
Micafungin	2 (16,7)	1 (100)	3 (18,8)	0	6 (19,4)
Triazol- und Tetrazol-Derivate	4 (33,3)	1 (100)	6 (37,5)	2 (100)	13 (41,9)
Fluconazol	3 (25,0)	1 (100)	4 (25,0)	2 (100)	10 (32,3)
Fluconazol, Natriumchlorid	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Voriconazol	2 (16,7)	0	3 (18,8)	0	5 (16,1)
Stomatologika, n (%)	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Antiinfektiva und Antiseptika	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Nystatin	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)

Abkürzungen: ALL: Akute lymphatische Leukämie; BAL: Bronchoalveoläre Lavage; EMEA: Europa-Arabien-Afrika (Wirtschaftsraum); FAS: Full Analysis Set; GM: Galactomannan; IA: Invasive Aspergillose; IFD: Invasive Pilzerkrankung; k. A.: keine Angabe; MRT: Magnetresonanztomographie; MW: Mittelwert; n. a.: nicht anwendbar; SD: Standardabweichung; SZT: Stammzelltransplantation; ZNS: Zentrales Nervensystem.

Protokollverletzungen

Anhand der in der Studie 9766-CL-0107 dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

Begleit- und Folgemedikation

Die gleichzeitige Behandlung mit anderen systemischen Antimykotika war unter der Behandlung mit Isavuconazol laut Studienprotokoll nicht erlaubt (siehe Tabelle 5). Dennoch erhielt eine hohe Anzahl der teilnehmenden Patientinnen und Patienten eine weitere systemische antimykotische Therapie während der Studiendauer, inklusive der Follow-up-Phase nach Beendigung der Studienbehandlung (siehe Tabelle 9). Der pU führt aus, dass lediglich 2 Patientinnen und Patienten ein weiteres systemisches Antimykotikum parallel zur Behandlung mit Isavuconazol erhielten und das für jeweils 2 Tage. 10 Personen beendeten oder begannen eine andere systemische antifungale Therapie am Tag der Initiierung bzw. Beendigung der Therapie mit Isavuconazol. Es ist unklar, aus welchen diagnostischen Gruppen diese Personen stammten, und wie viele der zusätzlichen systemischen Antimykotika vor und wie viele als Folgetherapie nach der Studienbehandlung mit Isavuconazol verabreicht wurden. Ferner ist unklar, ob einige dieser Therapien mit den separat aufgeführten Vorthapien (siehe Tabelle 8) überlappen.

Tabelle 9: Begleitmedikation; Studie 9766-CL-0107, FAS (finaler Datenschnitt)

Studie 9766-CL-0107 Begleitmedikation <i>Therapeutische Subgruppe</i> <i>Chemische Subgruppe</i> <i>WHO-Name</i>	IFD-Kategorie				
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 12 n (%)	Mukormykose nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 1 n (%)	IFD möglich N = 16 n (%)	IFD andere N = 2 n (%)	Gesamt N = 31 n (%)
Irgendeine Begleitmedikation	7 (58,3)	1 (100)	10 (62,5)	2 (100)	20 (64,5)
Antimykotika zur dermato- logischen Anwendung	0	1 (100)	2 (12,5)	1 (50,0)	4 (12,9)
Antibiotika	0	0	2 (12,5)	0	2 (6,5)
Amphotericin B	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Nystatin	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Breitband-Antimykotikum	0	0	0	1 (50,0)	1 (3,2)
Terbinafin	0	0	0	1 (50,0)	1 (3,2)
Imidazol- und Triazol-Derivate	0	1 (100)	0	0	1 (3,2)
Clotrimazol	0	1 (100)	0	0	1 (3,2)
Antimykotika zur systemischen Anwendung	7 (58,3)	1 (100)	10 (62,5)	2 (100)	20 (64,5)
Antibiotika	5 (41,7)	1 (100)	3 (18,8)	1 (50,0)	10 (32,3)
Amphotericin B	1 (8,3)	0	1 (6,3)	0	2 (6,5)
Amphotericin B, liposomal	5 (41,7)	1 (100)	2 (12,5)	1 (50,0)	9 (29,0)
Andere Antimykotika zur systemischen Anwendung	2 (16,7)	1 (100)	5 (31,3)	1 (50,0)	9 (29,0)
Caspofungin	0	0	3 (18,8)	0	3 (9,7)
Micafungin	2 (16,7)	1 (100)	2 (12,5)	1 (50,0)	6 (19,4)
Triazol- und Tetrazol-Derivate	6 (50,0)	1 (100)	6 (37,5)	2 (100)	15 (48,4)
Fluconazol	0	0	0	1 (50,0)	1 (3,2)
Isavuconazoniumsulfat ¹⁾	0	1 (100)	3 (18,8)	1 (50,0)	5 (16,1)
Posaconazol	1 (8,3)	0	0	1 (50,0)	2 (6,5)
Voriconazol	5 (41,7)	1 (100)	4 (25,0)	1 (50,0)	11 (35,5)

¹⁾ Isavuconazol, Isavuconazonium sowie Isavuconazoniumsulfat (Administration während Follow-up-Phase der Studie).

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; IA: Invasive Aspergillose; IFD: Invasive Pilzerkrankung; WHO: World Health Organization.

3.2 Mortalität

Tabelle 10 stellt die Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtüberleben“ dar. Die Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtstichprobe finden sich im Anhang (siehe Abbildung 1).

Tabelle 10: Gesamtmortalität; Studie 9766-CL-0107, FAS (finaler Datenschnitt)

Studie 9766-CL-0107 Gesamtmortalität	IFD-Kategorie				
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 12	Mukormykose nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 1	IFD möglich N = 16	IFD andere N = 2	Gesamt N = 31
Verstorben zu EOT (ergänzend dargestellt), n (%)	0	0	0	0	0
Mediane Beobachtungsdauer ¹⁾ in Tagen für die EOT-Gesamt- mortalität (min; max)	49,5 (2; 99)	15,0 (15; 15)	69,0 (6; 181)	5,5 (5; 6)	55,0 (2; 181)
Verstorben zu Tag 42 ²⁾ , n (%)	1 (8,3)	0	1 (6,3)	0	2 (6,5)

¹⁾ Entspricht der medianen Behandlungsdauer mit Isavuconazol.

²⁾ Aus der Kaplan-Meier-Kurve (s. Abbildung 1) ist ersichtlich, dass es neben den beiden Todesfällen der Gesamtstichprobe keine weiteren Zensierungen gab.

Abkürzungen: EOT: Behandlungsende; FAS: Full Analysis Set; IA: Invasive Aspergillose; IFD: Invasive Pilzkrankung.

3.3 Morbidität

Gesamtansprechen (ergänzend dargestellt)

Tabelle 11 stellt die Ergebnisse zum Endpunkt „Gesamtansprechen“ dar. Grundlage sind die Auswertungen des AC.

Tabelle 11: Gesamtansprechen (ergänzend dargestellt); Studie 9766-CL-0107, FAS (finaler Datenschnitt)

Studie 9766-CL-0107 Gesamtansprechen gemäß AC ¹⁾ (ergänzend dargestellt)	IFD-Kategorie				
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 12 n (%)	Mukormykose nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 1 n (%)	IFD möglich N = 16 n (%)	IFD andere N = 2 n (%)	Gesamt N = 31 n (%)
Zu EOT					
Erfolg	8 (66,7)	0	9 (56,3)	0	17 (54,8)
Vollständig	3 (25,0)	0	3 (18,8)	0	6 (19,4)
Teilweise	5 (41,7)	0	6 (37,5)	0	11 (35,5)
Versagen	2 (16,7)²⁾	1 (100)	1 (6,3)	0	4 (12,9)
Stabil	0	0	0	0	0
Progression	2 (16,7)	1 (100)	1 (6,3)	0	4 (12,9)
Nicht auswertbar	2 (16,7)	0	6 (37,5)	2 (100)	10 (32,3)

¹⁾ 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 Prüffärztin/Prüffarzt herangezogen.

²⁾ Obwohl in dieser Gruppe bei den Teilkomponenten „Klinisches Ansprechen“ und „Mykologisches Ansprechen“ je 3 Personen in die Kategorie „Versagen“ eingeteilt wurden, sind beim Endpunkt „Gesamtansprechen“ lediglich 2 Personen in dieser Kategorie verzeichnet. Die Operationalisierung des Endpunkts „Gesamtansprechen“ sah vor, dass, sofern eine der Einzelkomponenten nicht ausgewertet wurde, das Gesamtansprechen als „nicht auswertbar“ eingestuft werden sollte.

Abkürzungen: AC: Unabhängiges Review-Komitee; EOT: Behandlungsende; FAS: Full Analysis Set; IA: Invasive Aspergillose; IFD: Invasive Pilzerkrankung.

Klinisches Ansprechen (ergänzend dargestellt)

Tabelle 12 stellt die Ergebnisse zum Endpunkt „Klinisches Ansprechen“ dar. Grundlage für diesen Endpunkt war die prüfärztliche Einschätzung (siehe Kapitel 2.3.2).

Tabelle 12: Klinisches Ansprechen (ergänzend dargestellt); Studie 9766-CL-0107, FAS (finaler Datenschnitt)

Studie 9766-CL-0107 Klinisches Ansprechen gemäß prüfärztlicher Einschätzung (ergänzend dargestellt)	IFD-Kategorie				
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 12 n (%)	Mukormykose nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 1 n (%)	IFD möglich N = 16 n (%)	IFD andere N = 2 n (%)	Gesamt N = 31 n (%)
Zu EOT					
Erfolg ¹⁾	8 (66,7)	0	11 (68,8)	0	19 (61,3)
Versagen ²⁾	3 (25,0)	1 (100)	4 (25,0)	1 (50,0)	9 (29,0)
Nicht auswertbar	0 ³⁾	0	0 ³⁾	1 (50,0)	1 (3,2)

¹⁾ Im SAP und im eCRF wurde zwischen „vollständigem“ und „teilweisem“ Erfolg unterschieden. Diese Unterscheidung findet sich bei der Ergebnisdarstellung nicht.

²⁾ Im SAP und im eCRF wurde zwischen „stabilen Symptomen und Befunden“ und „Progression der Symptome und Befunde“ unterschieden. Diese Unterscheidung findet sich in der Ergebnisdarstellung nicht.

³⁾ Für eine Person dieser Gruppe erfolgte keine Kategorisierung auf diesem Endpunkt. Es ist unklar, warum, diese Person nicht der Kategorie „Nicht auswertbar“ zugeordnet wurde, welche laut SAP „Keine Bewertung oder keine klinischen Anzeichen oder Symptome zu Studienbeginn“ beinhaltet.

Abkürzungen: eCRF: elektronisches Fallberichtsformular; EOT: Behandlungsende; FAS: Full Analysis Set; IA: Invasive Aspergillose; IFD: Invasive Pilzerkrankung; SAP: Statistischer Analyseplan.

Mykologisches Ansprechen (ergänzend dargestellt)

Tabelle 13 stellt die Ergebnisse zum Endpunkt „Mykologisches Ansprechen“ dar. Grundlage sind die Auswertungen des AC.

Tabelle 13: Mykologisches Ansprechen (ergänzend dargestellt); Studie 9766-CL-0107, FAS (finaler Datenschnitt)

Studie 9766-CL-0107 Mykologisches Ansprechen gemäß AC (ergänzend dargestellt)	IFD-Kategorie				Gesamt N = 31 n (%)
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 12 n (%)	Mukormykose nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 1 n (%)	IFD möglich N = 16 n (%)	IFD andere N = 2 n (%)	
Zu EOT					
Erfolg	9 (75,0)	0	2 (12,5)	0	11 (35,5)
Eradikation	0	0	0	0	0
Vermutlich eradiziert	9 (75,0)	0	2 (12,5)	0	11 (35,5)
Versagen	3 (25,0)	1 (100)	0	0	4 (12,9)
Persistenz	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Vermutliche Persistenz	2 (16,7)	1 (100)	0	0	3 (9,7)
Nicht auswertbar	0	0	14 (87,5)	2 (100)	16 (51,6)
Kein mykologischer Nachweis	0	0	14 (87,5)	2 (100)	16 (51,6)

Abkürzungen: AC: Unabhängiges Review-Komitee; EOT: Behandlungsende; FAS: Full Analysis Set; IA: Invasive Aspergillose; IFD: Invasive Pilzerkrankung.

Radiologisches Ansprechen (ergänzend dargestellt)

Tabelle 14 stellt die Ergebnisse zum Endpunkt „Radiologisches Ansprechen“ dar. Grundlage sind die Auswertungen des AC.

Tabelle 14: Radiologisches Ansprechen (ergänzend dargestellt); Studie 9766-CL-0107, FAS (finaler Datenschnitt)

Studie 9766-CL-0107 Radiologisches Ansprechen gemäß AC (ergänzend dargestellt)	IFD-Kategorie				Gesamt N = 31 n (%)
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 12 n (%)	Mukormykose nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 1 n (%)	IFD möglich N = 16 n (%)	IFD andere N = 2 n (%)	
Zu EOT					
Erfolg	8 (66,7)	0	8 (50,0)	0	16 (51,6)
Vollständig	3 (25,0)	0	3 (18,8)	0	6 (19,4)
Teilweise	5 (41,7)	0	5 (31,3)	0	10 (32,3)
Versagen	2 (16,7)	1 (100)	1 (6,3)	1 (50,0)	5 (16,1)
Stabil	0	0	0	1 (50,0)	1 (3,2)
Progression	2 (16,7)	1 (100)	1 (6,3)	0	4 (12,9)
Nicht auswertbar	2 (16,7)	0	7 (43,8)	1 (50,0)	10 (32,3)
Keine Radiologie nach Studienbeginn inkl. Nachweis einer radiologischen Erkrankung zu Studienbeginn verfügbar	2 (16,7)	0	5 (31,3)	0	7 (22,6)
Radiologie zu Studienbeginn nicht anwendbar	0	0	2 (12,5)	1 (50,0)	3 (9,7)

Abkürzungen: AC: Unabhängiges Review-Komitee; EOT: Behandlungsende; FAS: Full Analysis Set; IA: Invasive Aspergillose; IFD: Invasive Pilzerkrankung.

3.4 Lebensqualität

Es wurden keine Endpunkte der Kategorie „Lebensqualität“ in der Studie 9766-CL-0107 erhoben.

3.5 Sicherheit

Die folgenden Tabellen zu den UE bilden die Ergebnisse der Studie für die Sicherheitspopulation zum finalen Datenschnitt ab. Die Sicherheitspopulation entspricht in dieser Studie dem FAS.

Es waren keine UE von besonderem Interesse prädefiniert.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Tabelle 15: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE während der Behandlungsphase; Studie 9766-CL-0107, Sicherheitspopulation (finaler Datenschnitt)

Studie 9766-CL-0107 Zusammenfassung der UE	IFD-Kategorie				
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 12 n (%)	Mukormykose nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 1 n (%)	IFD möglich N = 16 n (%)	IFD andere N = 2 n (%)	Gesamt N = 31 n (%)
<i>Personen mit mind. einem ...</i>					
UE (ergänzend dargestellt)	11 (91,7)	1 (100)	15 (93,8)	2 (100)	29 (93,5)
schweren UE ¹⁾	6 (50,0)	1 (100)	9 (56,3)	0	16 (51,6)
SUE	9 (75,0)	0	9 (56,3)	0	18 (58,1)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte ²⁾	2 (16,7)	0	1 (6,3)	0	3 (9,7)

¹⁾ Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet.

²⁾ Die Teilnehmenden erhielten laut Studienprotokoll die Studienmedikation bis Behandlungserfolg, Auftreten einer systemischen infusionsbedingten Reaktion, schweren Überempfindlichkeitsreaktion, Anstieg der Leberenzyme oder Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem, was früher auftrat (s. Tabelle 5). Darüber hinaus brachen laut Studienbericht 4 Personen die Studie aufgrund von fehlender Wirksamkeit ab (s. Tabelle 7). Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten können, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

Abkürzungen: IA: Invasive Aspergillose; IFD: Invasive Pilzerkrankung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 16: UE mit Inzidenz $\geq 10\%$; Studie 9766-CL-0107, Sicherheitspopulation (finaler Datenschnitt)

Studie 9766-CL-0107 UE <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	IFD-Kategorie				
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 12 n (%)	Mukormykose nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 1 n (%)	IFD möglich N = 16 n (%)	IFD andere N = 2 n (%)	Gesamt N = 31 n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (50,0)	0	5 (31,3)	1 (50,0)	12 (38,7)
Anämie	2 (16,7)	0	1 (6,3)	0	3 (9,7)
Febrile Neutropenie	3 (25,0)	0	0	0	3 (9,7)
Thrombozytopenie	1 (8,3)	0	2 (12,5)	0	3 (9,7)
Erkrankungen des Herzens	1 (8,3)	0	5 (31,3)	0	6 (19,4)
Tachykardie	1 (8,3)	0	2 (12,5)	0	3 (9,7)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	2 (16,7)	0	0	0	2 (6,5)
Ohrenschmerzen	2 (16,7)	0	0	0	2 (6,5)
Endokrine Erkrankungen	0	0	1 (6,3)	1 (50,0)	2 (6,5)
Schilddrüsenzyste	0	0	0	1 (50,0)	1 (3,2)
Augenerkrankungen	2 (16,7)	0	2 (12,5)	1 (50,0)	5 (16,1)
Episkleritis	0	0	0	1 (50,0)	1 (3,2)
Meibom-Drüsen-Dysfunktion	0	0	0	1 (50,0)	1 (3,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (66,7)	1 (100)	10 (62,5)	2 (100)	21 (67,7)
Diarrhö	4 (33,3)	1 (100)	3 (18,8)	0	8 (25,8)
Erbrechen	4 (33,3)	0	3 (18,8)	0	7 (22,6)
Stomatitis	2 (16,7)	0	2 (12,5)	1 (50,0)	5 (16,1)
Abdominale Distension	2 (16,7)	0	2 (12,5)	0	4 (12,9)
Aphthöses Ulkus	3 (25,0)	0	1 (6,3)	0	4 (12,9)
Übelkeit	2 (16,7)	0	2 (12,5)	0	4 (12,9)
Abdominale Schmerzen	0	0	2 (12,5)	1 (50,0)	3 (9,7)
Verstopfung	2 (16,7)	0	0	1 (50,0)	3 (9,7)
Abdominaler Schmerz, oberer	0	0	0	1 (50,0)	1 (3,2)
Allg. Erkrankungen u. Beschwerden am Verabreichungsort	8 (66,7)	1 (100)	7 (43,8)	2 (100)	18 (58,1)
Pyrexie	3 (25,0)	0	5 (31,3)	1 (50,0)	9 (29,0)
Nicht-kardialer Brustschmerz	2 (16,7)	0	2 (12,5)	1 (50,0)	5 (16,1)
Schmerzen an der Infusionsstelle	2 (16,7)	0	0	0	2 (6,5)
Schmerzen	0	1 (100)	0	1 (50,0)	2 (6,5)
Schleimhaut-Induration	0	0	0	1 (50,0)	1 (3,2)

Studie 9766-CL-0107 UE <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	IFD-Kategorie				Gesamt N = 31 n (%)
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 12 n (%)	Mukormyko- se nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 1 n (%)	IFD möglich N = 16 n (%)	IFD andere N = 2 n (%)	
Leber- und Gallenerkrankungen	0	0	2 (12,5)	0	2 (6,5)
Erkrankungen d. Immunsystems	2 (16,7)	0	2 (12,5)	0	4 (12,9)
Medikamentenüberempfindlichkeit	2 (16,7)	0	0	0	2 (6,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	8 (66,7)	0	10 (62,5)	0	18 (58,1)
Rhinitis	1 (8,3)	0	2 (12,5)	0	3 (9,7)
Septischer Schock	0	0	3 (18,8)	0	3 (9,7)
Follikulitis	2 (16,7)	0	0	0	2 (6,5)
Oraler Herpes	2 (16,7)	0	0	0	2 (6,5)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (33,3)	0	3 (18,8)	0	7 (22,6)
Untersuchungen	4 (33,3)	1 (100)	7 (43,8)	1 (50,0)	13 (41,9)
QRS Achse abnormal	0	0	2 (12,5)	0	2 (6,5)
Blutbilirubin erhöht	0	1 (100)	0	0	1 (3,2)
C-reaktives Protein erhöht	0	0	0	1 (50,0)	1 (3,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (25,0)	1 (100)	8 (50,0)	0	12 (38,7)
Hypoalbuminämie	0	0	4 (25,0)	0	4 (12,9)
Hypokaliämie	1 (8,3)	1 (100)	2 (12,5)	0	4 (12,9)
Hypophosphatämie	0	0	2 (12,5)	0	2 (6,5)
Hyperphosphatämie	0	1 (100)	0	0	1 (3,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- u. Knochenerkrankungen	5 (41,7)	0	4 (25,0)	1 (50,0)	10 (32,3)
Muskelspasmen	2 (16,7)	0	0	0	2 (6,5)
Schmerz in den Extremitäten	1 (8,3)	0	0	1 (50,0)	2 (6,5)
Tendinitis	0	0	0	1 (50,0)	1 (3,2)
Erkrankungen d. Nervensystems	2 (16,7)	1 (100)	2 (12,5)	1 (50,0)	6 (19,4)
Kopfschmerz	2 (16,7)	0	1 (6,3)	0	3 (9,7)
Dysgeusie	0	0	0	1 (50,0)	1 (3,2)
Lethargie	0	1 (100)	0	0	1 (3,2)
Psychiatrische Erkrankungen	0	0	2 (12,5)	0	2 (6,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (8,3)	1 (100)	2 (12,5)	1 (50,0)	5 (16,1)
Anurie	0	0	2 (12,5)	0	2 (6,5)
Dysurie	0	1 (100)	0	1 (50,0)	2 (6,5)

Studie 9766-CL-0107 UE <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	IFD-Kategorie				
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 12 n (%)	Mukormykose nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 1 n (%)	IFD möglich N = 16 n (%)	IFD andere N = 2 n (%)	Gesamt N = 31 n (%)
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	0	0	3 (18,8)	1 (50,0)	4 (12,9)
Genitaler Juckreiz	0	0	0	1 (50,0)	1 (3,2)
Erkrankungen der Atemwege, d. Brustraums u. d. Mediastinums	8 (66,7)	1 (100)	7 (43,8)	2 (100)	18 (58,1)
Husten	0	0	3 (18,8)	0	3 (9,7)
Epistaxis	1 (8,3)	0	2 (12,5)	0	3 (9,7)
Atembeschwerden	2 (16,7)	0	1 (6,3)	0	3 (9,7)
Rhinorrhoe	2 (16,7)	0	1 (6,3)	0	3 (9,7)
Tachypnoe	1 (8,3)	0	1 (6,3)	1 (50,0)	3 (9,7)
Dyspnoe	1 (8,3)	1 (100)	0	0	2 (6,5)
Hämoptyse	2 (16,7)	0	0	0	2 (6,5)
Hypoxie	0	0	1 (6,3)	1 (50,0)	2 (6,5)
Oropharyngealer Schmerz	2 (16,7)	0	0	0	2 (6,5)
Pulmonares Ödem	0	0	2 (12,5)	0	2 (6,5)
Pneumothorax	0	1 (100)	0	0	1 (3,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (41,7)	0	6 (37,5)	0	11 (35,5)
Trockene Haut	3 (25,0)	0	0	0	3 (9,7)
Pruritus	3 (25,0)	0	0	0	3 (9,7)
Petechien	2 (16,7)	0	0	0	2 (6,5)
Urtikarien	2 (16,7)	0	0	0	2 (6,5)
Gefäßerkrankungen	3 (25,0)	1 (100)	3 (18,8)	0	7 (22,6)
Bluthochdruck	0	1 (100)	2 (12,5)	0	3 (9,7)
Niedriger Blutdruck	0	0	3 (18,8)	0	3 (9,7)
Blässe	2 (16,7)	0	0	0	2 (6,5)

Abkürzungen: IA: Invasive Aspergillose; IFD: Invasive Pilzerkrankung; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 17: Schwere UE, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie 9766-CL-0107, Sicherheitspopulation (finaler Datenschnitt)

Studie 9766-CL-0107 Schwere UE <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	IFD-Kategorie				
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 12 n (%)	Mukormykose nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 1 n (%)	IFD möglich N = 16 n (%)	IFD andere N = 2 n (%)	Gesamt N = 31 n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (8,3)	0	2 (12,5)	0	3 (9,7)
Febrile Neutropenie	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Neutropenie	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Leukozytose	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Erkrankungen des Herzens	1 (8,3)	0	1 (6,3)	0	2 (6,5)
Herz- und Atemstillstand	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Perikarderguss	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Ohrenschmerzen	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (8,3)	0	1 (6,3)	0	2 (6,5)
Stomatitis	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Abdominale Distension	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Allg. Erkrankungen u. Beschwerden am Verabreichungsort	0	1 (100)	0	0	1 (3,2)
Schmerzen	0	1 (100)	0	0	1 (3,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Venookklusive Lebererkrankung	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Erkrankungen d. Immunsystems	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Graft-versus-Host-Syndrom	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (8,3)	0	7 (43,8)	0	8 (25,8)
Septischer Schock	0	0	3 (18,8)	0	3 (9,7)
Pneumonie	1 (8,3)	0	1 (6,3)	0	2 (6,5)
Streptokokken-Sepsis	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Bakteriämie	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Gehirnabszess	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Escherichia-Sepsis	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Pneumonie durch Pseudomonas	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Sepsis	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Infektion eines Gefäß-Medizinprodukts	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)

Studie 9766-CL-0107 Schwere UE <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	IFD-Kategorie				
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 12 n (%)	Mukormykose nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 1 n (%)	IFD möglich N = 16 n (%)	IFD andere N = 2 n (%)	Gesamt N = 31 n (%)
Untersuchungen	0	0	2 (12,5)	0	2 (6,5)
Erhöhte Transaminase	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Erniedrigte Thrombozytenzahl	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Erniedrigte Zahl weißer Blutkörperchen	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Alkalose	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- u. Knochenerkrankungen	1 (8,3)	0	2 (12,5)	0	3 (9,7)
Arthralgie	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Rhabdomyolyse	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Systemischer Lupus erythematodes	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	0	2 (12,5)	0	2 (6,5)
Anurie	0	0	2 (12,5)	0	2 (6,5)
Azotämie	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Glomerulonephritis	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Erkrankungen der Atemwege, d. Brustraums u. d. Mediastinums	3 (25,0)	0	3 (18,8)	0	6 (19,4)
Atembeschwerden	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Hämoptyse	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Oropharyngealer Schmerz	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Hypoxie	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Pleuraerguss	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Pulmonales Ödem	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Opazität in der Lunge	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Atemstillstand	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Gefäßerkrankungen	1 (8,3)	0	2 (12,5)	0	3 (9,7)
Bluthochdruck	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Niedriger Blutdruck	0	0	2 (12,5)	0	2 (6,5)
Kreislaufkollaps	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Periphere Venenerkrankung	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)

Abkürzungen: IA: Invasive Aspergillose; IFD: Invasive Pilzkrankung; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 18: SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studie 9766-CL-0107, Sicherheitspopulation (finaler Datenschnitt)

Studie 9766-CL-0107 SUE <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	IFD-Kategorie				
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 12 n (%)	Mukormykose nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 1 n (%)	IFD möglich N = 16 n (%)	IFD andere N = 2 n (%)	Gesamt N = 31 n (%)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (16,7)	0	0	0	2 (6,5)
Febrile Neutropenie	2 (16,7)	0	0	0	2 (6,5)
Erkrankungen des Herzens	1 (8,3)	0	1 (6,3)	0	2 (6,5)
Herz- und Atemstillstand	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Perikarderguss	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Ohrenschmerzen	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (16,7)	0	1 (6,3)	0	3 (9,7)
Stomatitis	2 (16,7)	0	0	0	2 (6,5)
Abdominale Distension	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Allg. Erkrankungen u. Beschwerden am Verabreichungsort	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Schmerzen an der Infusionsstelle	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Pruritus an der Infusionsstelle	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Reaktion an der Injektionsstelle	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Venookklusive Lebererkrankung	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Erkrankungen d. Immunsystems	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Graft-versus-Host-Syndrom	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (16,7)	0	8 (50,0)	0	10 (32,3)
Septischer Schock	0	0	3 (18,8)	0	3 (9,7)
Bakteriämie	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Bakterielle Sepsis	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Gehirnabszess	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Escherichia-Sepsis	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Pneumokokken-Sepsis	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Pneumonie durch Pseudomonas	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Pneumonie	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)

Studie 9766-CL-0107 SUE <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	IFD-Kategorie				
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 12 n (%)	Mukormykose nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 1 n (%)	IFD möglich N = 16 n (%)	IFD andere N = 2 n (%)	Gesamt N = 31 n (%)
Sepsis	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Streptokokken-Sepsis	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Infektion eines Gefäß- Medizinprodukts	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Infusionsbezogene Reaktionen	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- u. Knochenerkrankungen	2 (16,7)	0	1 (6,3)	0	3 (9,7)
Arthralgie	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Rhabdomyolyse	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Synovitis	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Anurie	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Erkrankungen der Atemwege, d. Brustraums u. d. Mediastinums	2 (16,7)	0	1 (6,3)	0	3 (9,7)
Hämoptyse	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Pleuraerguss	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)
Atemstillstand	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Soziale Umstände	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Soziale Probleme	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Gefäßerkrankungen	1 (8,3)	0	1 (6,3)	0	2 (6,5)
Kreislaufkollaps	1 (8,3)	0	0	0	1 (3,2)
Bluthochdruck	0	0	1 (6,3)	0	1 (3,2)

Abkürzungen: IA: Invasive Aspergillose; IFD: Invasive Pilzerkrankung; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.

4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Isavuconazol

In Europa ist Isavuconazol seit 2015 zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit invasiver Aspergillose (IA) sowie mit Mukormykose, bei denen eine Behandlung mit dem Antimykotikum Amphotericin B nicht angemessen ist. Die European Medicines Agency (EMA) hat die Zulassung im August 2024 auf Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren erweitert [13,14]. Diese Population ist Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet „IA“.

Für die aktuelle Zulassungserweiterung wurden Ergebnisse der einarmigen, multizentrischen Phase-II-Studie 9766-CL-0107 berücksichtigt. In die Studie eingeschlossen wurden 31 Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 17 Jahren, welche eine bestätigte, wahrscheinliche oder mögliche invasive Pilzerkrankung (IFD) gemäß der EORTC/MSG-Kriterien von 2008 hatten. Patientinnen und Patienten mit möglicher IFD konnten eingeschlossen werden, jedoch musste innerhalb von 10 Kalendertagen nach der ersten Gabe des Studienmedikaments ein diagnostischer Test die IFD als „wahrscheinlich“ oder „bestätigt“ einstufen. Von den insgesamt 31 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erfüllten 12 die diagnostischen Kriterien einer „nachgewiesenen oder wahrscheinlichen IA“, 16 erfüllten diese Kriterien nicht und wurden nach Ablauf der 10-Tage-Frist als „mögliche IFD“ eingestuft. Ein weiterer Patient erhielt die Diagnose „Mukormykose“ und bei 2 Patientinnen wurde eine IFD eines anderen Typs bestätigt. Bei allen Studienteilnehmenden wurde eine Therapie mit Isavuconazol initiiert.

Die in der Studie S9766-CL-0107 zur Diagnostik der IFD angewandten Kriterien der EORTC/MSG stammen aus dem Jahr 2008 [5]. Der pU verweist darauf, dass die aktuell gültigen Kriterien von 2019 [7] zu Beginn der Studie noch nicht verfügbar waren. Die EORTC/MSG verweist in ihrer Revision aus dem Jahr 2019 darauf, dass die Kriterien von 2008 nicht angemessen für Populationen in intensivmedizinischer Behandlung und für pädiatrische Populationen waren. Dennoch beinhalten die Kriterien von 2019 keine substantielle Revision. Die Kategorie „wahrscheinliche IFD“ wurde erweitert um einige Wirtsfaktoren und radiographische Merkmale, und die Kategorie „mögliche IFD“, die aus diagnostischen Gesichtspunkten unsicherste Kategorie, wurde enger gefasst. In der vorliegenden Studie 9766-CL-0107 ist davon auszugehen, dass alle Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose „nachgewiesene oder wahrscheinliche invasive Aspergillose“ nach den aktuelleren Kriterien weiterhin diese Diagnose hätten. Ob aus der Gruppe „mögliche IFD“ (allgemein invasive Pilzerkrankung) einige Personen gemäß den aktuelleren EORTC/MSG-Kriterien der Gruppe der „nachgewiesenen oder wahrscheinlichen IA“ zuzuordnen wären, ist anhand der vorliegenden Daten nicht nachzuvollziehen.

Das EORTC/MSG-Konsortium verweist allerdings darauf, dass die diagnostische Sicherheit in der klinischen Praxis aufgrund der herausfordernden Diagnostik und der Dringlichkeit einer Behandlung angesichts einer extrem schlechten Prognose bei unbehandelter IFD (Schätzungen zufolge liegt die Mortalität bei unbehandelter IFD bei > 90 % [6]) von untergeordneter Bedeutung sei.

So sieht auch die Fachinformation für Isavuconazol vor, dass bis zur Bestätigung der Erkrankung durch spezifische diagnostische Tests eine frühzeitige gezielte Therapie (präemptiv oder diagnostikgesteuert) eingeleitet werden kann [13,14]. Sobald die Ergebnisse der diagnostischen Untersuchungen vorliegen, sollte die antimykotische Therapie entsprechend angepasst werden. Die Gruppe der Patientinnen und Patienten, bei denen in der Studie 9766-CL-0107 eine IA innerhalb des vorgesehenen Zeitrahmens von 10 Tagen *nicht* „gesichert“ oder „wahrscheinlich“ nachgewiesen werden konnte, fallen nicht in das Anwendungsgebiet dieser Nutzenbewertung, sind aber tatsächlich den potentiellen Risiken der antimykotischen Therapie ausgesetzt. So lag die mediane Behandlungsdauer mit Isavuconazol in der IA-Gruppe bei 49,5 Tagen und in der Gruppe „mögliche IFD“ bei 69 Tagen. Bei der Gruppe, bei der eine „andere IFD“ diagnostiziert wurde, wurde die Studienbehandlung nach 5,5 Tagen beendet, der Patient mit der Diagnose „Mukormykose“ erhielt die Behandlung für 15 Tage.

Darüber hinaus ist es möglich, dass eine Therapie mit Isavuconazol auch für die Patientengruppen ohne IA-Nachweis einen Nutzen hat, vor allem die Gruppe mit einer möglichen IFD, bei denen ein Erreger mikrobiologisch nicht nachgewiesen werden konnte, aber mindestens ein Wirtsfaktor (Neutropenie für ≥ 10 Tage; durchgeführte allogene Stammzell- oder Knochenmarktransplantation; Behandlung mit Immunsuppressiva in den letzten 90 Tagen; angeborene Immunschwäche) und ein klinisches Anzeichen nach den Kriterien der EORTC/MSG (siehe Tabelle 3) vorhanden war.

Aus den genannten Gründen wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung neben der Gruppe mit der Diagnose „IA“ auch Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit für die anderen Patientengruppen ergänzend dargestellt. Es sei aber darauf verwiesen, dass Vergleiche der Endpunkte zwischen den diagnostischen Gruppen aufgrund der kleinen Fallzahlen und unterschiedlichen Behandlungsdauern mit Isavuconazol nicht aussagekräftig sind. Zur Nutzenbewertung herangezogen wird hier ausschließlich das Kollektiv der Patientinnen und Patienten mit IA, welches der Zulassungspopulation entspricht.

Von den 12 Patientinnen und Patienten mit IA waren 10 (83 %) weiblich, 7 waren 1 bis < 12 Jahre und 5 waren 12 bis 16 Jahre alt (Median: 10 Jahre). Die Hälfte dieser Patientengruppe hatte eine maligne Grunderkrankung (3 davon eine akute lymphatische Leukämie), 2 Personen hatten einen Immundefekt und 4 eine andere, nicht-maligne Grunderkrankung. Unter den Wirtsfaktoren waren eine kürzlich behobene oder anhaltende Neutropenie, längere Einnahme von Kortikosteroiden und Behandlung mit anderen T-Zell-Immunsuppressiva die häufigsten (je > 50 %). 58 % hatten vor der Studienbehandlung mit Isavuconazol mindestens ein anderes Antimykotikum zur systemischen Anwendung erhalten (darunter Amphotericin B, liposomal; Caspofunginacetat; Micafungin; Fluconazol; Voriconazol). Unter den klinischen Merkmalen war „Gut abgegrenzte/r Knoten mit oder ohne Halozeichen“ das häufigste (67 %). Ein Befall des zentralen Nervensystems (ZNS) war bei keiner Person der 4 diagnostischen Gruppen verzeichnet. Bei Kindern mit disseminierter IA ist laut Literatur das Gehirn nach Lunge und Nasennebenhöhlen am häufigsten betroffen (schätzungsweise 6–15 % der Patientinnen und Patienten haben einen nachweisbaren ZNS-Befall und bis zu 50 % zeigen ZNS-Symptome [10]). Unter Umständen erfolgte hier eine Selektion der Studienteilnehmenden durch das Ausschlusskriterium „wahrscheinliche Überlebenszeit unter 30 Tage“. Da die Anzahl der gescreenten Patientinnen und Patienten der Anzahl der eingeschlossenen Personen entspricht, können keine Schlussfolgerungen bezüglich einer möglichen Vorselektion der Studienteilnehmenden getroffen werden.

Ein Drittel der IA-Gruppe war kaukasischer Herkunft, ein Drittel stammte aus Asien, bei einem Drittel war die Abstammung unbekannt oder eine nicht weiter benannte „andere“, die rekrutierenden Studienzentren lagen in Europa und in den USA. Eine eindeutige Schlussfolgerung zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für die Indikation „IA“ lässt sich aufgrund des vergleichsweise geringen Anteils an kaukasischen Patientinnen und Patienten nicht treffen.

4.2 Design und Methodik der Studie

Bei der Studie 9766-CL-0107 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-II-Studie. Nach einer Screeningphase von 5 Tagen wurde die Behandlungsphase eingeleitet. Die finale Diagnosestellung („nachgewiesene oder wahrscheinliche IA“, „Mukormykose“, „mögliche IFD“ und „andere IFD“) erfolgte bis spätestens 10 Tage nach Studieneinschluss und wurde durch ein unabhängiges Review-Komitee (AC) bestätigt.

Die Behandlung mit Isavuconazol erfolgte gemäß Fachinformation mit einer 2-tägigen Aufsättigungsphase, in der Isavuconazol 3-mal täglich intravenös oder oral in der zugelassenen Dosierung verabreicht wurde, gefolgt von einer Erhaltungsphase mit einmal täglicher Anwendung von Isavuconazol. Die Behandlung mit Isavuconazol konnte im Anwendungsgebiet „IA“ maximal 84 Tage erfolgen, im Anwendungsgebiet „Mukormykose“ (nicht Bestandteil der vorliegenden Nutzenbewertung) war die maximal vorgegebene Behandlungsdauer 180 Tage. Die Behandlung konnte bei einem durch die

Prüfärztinnen und Prüfärzte festgestellten Behandlungserfolg beendet werden, dieser stützte sich auf die Kriterien klinisches, mykologisches und radiologisches Ansprechen. Eine Mindestdauer der Behandlung war nicht vorgegeben, des Weiteren waren keine Kriterien für einen Behandlungsabbruch aufgrund von fehlendem Ansprechen festgelegt. Auch sah das Studienprotokoll keine unterschiedlichen Behandlungsvorgaben für die einzelnen diagnostischen Gruppen vor.

Ein Follow-up war nach 30 und nach 60 Tagen nach Behandlungsende vorgesehen. Die Erhebung der Sicherheits- und Wirksamkeitseindpunkte erfolgte laufend während der gesamten Studiendauer.

Die Studie ist abgeschlossen.

Gescreent und eingeschlossen wurden 31 Patientinnen und Patienten, von denen 12 die Diagnose „nachgewiesene oder wahrscheinliche IA“ erhielten. Alle eingeschlossenen Personen erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation.

Insgesamt wurde bei 39 % der gesamten Studienpopulation die Studienbehandlung vor Erreichen eines Behandlungserfolgs abgebrochen, bei 10 % aufgrund eines UE, bei 13 % aufgrund fehlender Wirksamkeit, bei 16 % waren es andere Gründe. Ein Abbruch der Behandlung mit Isavuconazol aufgrund eines Todesfalls trat nicht auf. Abbruchraten und Abbruchgründe liegen nur für die Gesamtpopulation, nicht für die einzelnen diagnostischen Gruppen vor, mit Ausnahme des Behandlungsabbruchs aufgrund eines UE (N = 2 (16,7 %) in der IA-Gruppe). Mit Ausnahme von 3 Personen, welche im Verlauf des Follow-up verstarben (davon 2 Personen in der IA-Gruppe), beendeten alle eingeschlossenen Personen die vorgesehene Follow-up-Phase bis 60 Tage nach Behandlungsende.

Die mediane Behandlungsdauer mit Isavuconazol war sehr variabel, die IA-Gruppe wurde zwischen 2 und 99 Tagen behandelt, die Gruppe „mögliche IFD“ zwischen 6 und 181 Tagen, bei den beiden anderen Gruppen war die Behandlungsdauer mit 15 Tagen („Mukormykose“) und 5–6 Tagen („andere IFD“) deutlich kürzer.

Da es sich bei der Studie 9766-CL-0107 um eine Studie ohne Kontrollgruppe handelt, wird von einem hohen Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene ausgegangen.

4.3 Mortalität

Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind lediglich deskriptiv dargestellt, da es sich bei der Studie 9766-CL-0107 um eine einarmige Studie handelt.

Während der Behandlung mit Isavuconazol gab es keinen Todesfall. In der Nachbeobachtungsphase verstarb 1 Person (8,3 %) mit einer IA-Diagnose bis Tag 42 (primärer Wirksamkeitseindpunkt der Studie 9766-CL-0107). Aus der Gruppe der Personen mit einer möglichen IFD, welche eine im Median um 20 Tage längere Behandlungsdauer mit Isavuconazol im Vergleich zur IA-Gruppe hatte (siehe Tabelle 7), verstarb ebenfalls eine Person (6,3 %) bis Tag 42.

In den Studien, welche der EMA-Zulassung für die erwachsene Population im Anwendungsgebiet „IA“ zugrundelagen, lag die Mortalitätsrate insgesamt bei 25,8 % [8]. In der Phase-III-Studie 9776-CL-0104 (SECURE) lag die 42-Tage-Gesamtmortalität in der gesamten Studienpopulation im Isavuconazol-Arm bei 18,6 %, mit vergleichsweise hoher Mortalität in der IA-Gruppe [12]. Demgegenüber sind die Mortalitätsraten der pädiatrischen Population in der vorliegenden Studie vergleichsweise gering.

Eine Interpretation und Bewertung der Mortalitätsraten ist aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe nicht möglich. Darüber hinaus erhielten 7 Personen (53 %) aus der IA Gruppe neben oder nach der Behandlung mit Isavuconazol während der Follow-up-Phase weitere systemische Antimykotika.

Der Effekt von Isavuconazol auf die Gesamtmortalität im Anwendungsgebiet kann auf Grundlage der vorgelegten Daten nicht beurteilt werden.

4.4 Morbidität

In der Studie 9766-CL-0107 wurde als Morbiditätsindikator das „Gesamtansprechen“ erhoben, ein kombinierter Endpunkt aus den Teilkomponenten „Klinisches Ansprechen“, „Mykologisches Ansprechen“ und „Radiologisches Ansprechen“. Aufgrund der unklaren Validität der 3 Teilkomponenten in den vorliegenden Operationalisierungen (siehe Kapitel 2.3.2) wurden diese Endpunkte sowie das Gesamtansprechen lediglich ergänzend dargestellt und werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

4.5 Lebensqualität

Es wurden keine Endpunkte der Kategorie „Lebensqualität“ in der Studie 9766-CL-0107 erhoben.

4.6 Sicherheit

Es wurden keine Angaben zur Beobachtungsdauer für diesen Endpunkt gemacht. Die mediane Behandlungsdauer mit Isavuconazol war 45,5 Tage, bei einer Spannweite von 2 bis 99 Tagen. Sicherheitsendpunkte sollten bis 60 Tage nach der letzten Dosis mit der Studienmedikation dokumentiert werden.

UE von besonderem Interesse waren nicht definiert.

Bei der Interpretation der UE ist zu beachten, dass möglicherweise UE und Symptome, die in Verbindung mit der Krankheitsprogression standen, als UE erfasst wurden. Der pU legt hier keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor.

Zum finalen Datenschnitt sind bei 11 von 12 Patientinnen und Patienten mit IA-Diagnose (91,7 %) UE aufgetreten. In der Gesamtstichprobe aller Personen, bei denen eine Behandlung mit Isavuconazol initiiert wurde (FAS), traten UE bei 29 von 31 Personen (93,5 %) auf, in der Teilpopulation „mögliche IFD“ bei 15 von 16 Personen (93,8 %).

Insgesamt hatten 50 % der IA-Gruppe ein schweres UE und 75 % ein SUE. 2 Personen (16,7 %) brachen die Behandlung von Isavuconazol aufgrund von UE ab.

Die häufigsten schweren UE in der IA-Gruppe traten in der Systemorganklasse „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ (n = 3 (25 %)) auf.

Unter den SUE traten folgende Systemorganklassen (Preferred Term) bei jeweils 2 (16,7 %) der Patientinnen und Patienten mit IA auf: „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ („Febrile Neutropenie“), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ („Stomatitis“), „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (je 1 Person mit „Bakterielle Sepsis“ und „Pneumonie“) und „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ (je 1 Person mit „Arthralgie“ und „Synovitis“).

Vor dem Hintergrund eines fehlenden Vergleichs ist eine abschließende Bewertung der Sicherheit von Isavuconazol nicht möglich.

5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Isavuconazol ist zugelassen für die Behandlung von Patientinnen und Patienten im Alter von 1 bis ≤ 17 Jahren mit invasiver Aspergillose (IA). Die Nutzenbewertung von Isavuconazol basiert auf der zulassungsbegründenden Studie 9766-CL-0107, einer einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen (1 bis < 18 Jahre) mit IA oder Mukormykose. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich auf die Indikation „Invasive Aspergillose“.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende, Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

Tabelle 19: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie 9766-CL-0107

Studie 9766-CL-0107 Darstellung der Ergebnisse	Isavuconazol IFD-Kategorie				
	IA nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 12 n (%)	Mukormykose nachgewiesen oder wahrscheinlich N = 1 n (%)	IFD möglich N = 16 n (%)	IFD andere N = 2 n (%)	Gesamt N = 31 ¹⁾ n (%)
Mortalität					
Gesamtmortalität					
Todesfälle zu Tag 42	1 (8,3)	0	1 (6,3)	0	2 (6,5)
Sicherheit²⁾					
Unerwünschte Ereignisse					
Schweres UE ³⁾	6 (50,0)	1 (100)	9 (56,3)	0	16 (51,6)
SUE	9 (75,0)	0	9 (56,3)	0	18 (58,1)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	2 (16,7)	0	1 (6,3)	0	3 (9,7)

¹⁾ Entspricht dem FAS und der Sicherheitspopulation. Eine ITT-Population wurde nicht definiert, alle gescreenten Personen, welche die Einschlusskriterien erfüllten, erhielten laut Studienbericht mind. eine Dosis Isavuconazol.

²⁾ Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

³⁾ Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet.

Abkürzungen: FAS: Full Analysis Set; IA: Invasive Aspergillose; IFD: Invasive Pilzerkrankung; ITT: Intention to Treat; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Referenzen

1. **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. *Clin Infect Dis* 2021;72(Suppl 2):S79-S88.
2. **Astellas Pharma Global Development.** 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 [unveröffentlicht]. 2023.
3. **Astellas Pharma Global Development.** 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., vers. 4.0 [unveröffentlicht]. 2019.
4. **Astellas Pharma Global Development.** 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 [unveröffentlicht]. 2019.
5. **De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al.** Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008;46(12):1813-21.
6. **Denning DW.** Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Infect Dis* 2024;24(7):e428-e438.
7. **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. *Clin Infect Dis* 2020;71(6):1367-1376.
8. **European Medicines Agency (EMA).** Cresemba (Isavuconazole): European public assessment report EMEA/H/C/002734/X/0042/G [online]. Amsterdam (NED): EMA; 27.06.2024. [Zugriff: 19.09.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/cresemba-h-c-002734-x-0042-g-epar-assessment-report_en.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isavuconazol (Cresemba), AWG B: Mukormykose bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr [unveröffentlicht]. 2025.
10. **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.
11. **Pfizer Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Isavuconazol (Cresemba) Modul 4 – Anhang 4G [unveröffentlicht]. 18.09.2024.

12. **Pfizer Pharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Isavuconazol (Cresemba) Modul 4 A: Invasive Aspergillose bei Kindern und Jugendlichen ab 1 Jahr; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 18.09.2024.
13. **Pfizer Pharma, Basilea Pharmaceutica Deutschland.** Cresemba 40 mg Hartkapseln, Cresemba 100 mg Hartkapseln [online]. Berlin (GER): 08.2024. [Zugriff: 19.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
14. **Pfizer Pharma, Basilea Pharmaceutica Deutschland.** Cresemba 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Berlin (GER): 08.2024. [Zugriff: 19.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

Anhang

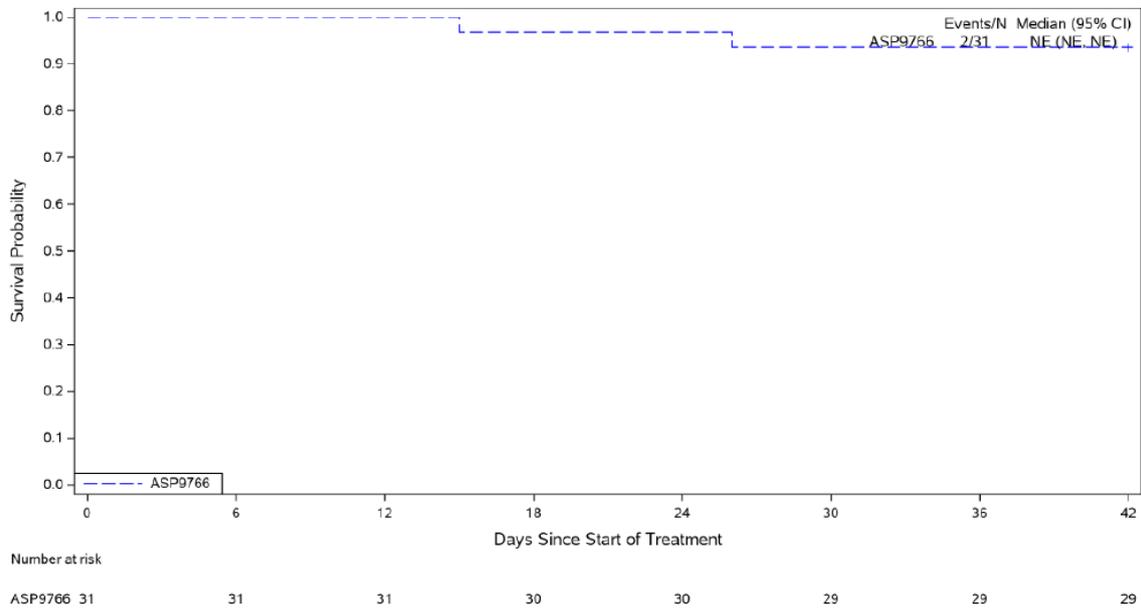


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt „Gesamtüberleben zu Tag 42“; Studie 9766-CL-0107, FAS [12]