

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

Isavuconazol (CRESEMBA[®])

Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Modul 4 A (Ergänzung)

Invasive Aspergillose

Nachgereichte Angaben gemäß
5. Kapitel § 17 Abs. 1 Verfo

Stand: 14.12.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Ergänzungen zu Modul 4 A	4
1.1 Ergänzung zum Abschnitt 4.3.1.3.1.3	4
1.2 Ergänzung zum Abschnitt 4.3.1.3.1.3.6.2	4
1.3 Ergänzung zum Abschnitt 4.3.2.3.3.1.3	4

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse- RCT	4
Tabelle 4-2: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse ¹ - RCT	4
Tabelle 4-3: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse ¹ - weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 4-4: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	5

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BMT	Knochenmarktransplantation (<i>bone marrow transplantation</i>)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (<i>randomized controlled study</i>)

1 Ergänzungen zu Modul 4 A

1.1 Ergänzung zum Abschnitt 4.3.1.3.1.3

Die Angaben in der Tabelle 4-1 gelten ergänzend zu den Angaben in der Tabelle 4-29 (Abschnitt 4.3.1.3.1.3) im Modul 4A des Nutzendossiers zu Isavuconazol (Cresemba®)

Tabelle 4-1: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse¹- RCT

Studie	Operationalisierung
SECURE (9766-CL-0104)	<u>Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten:</u> Anzahl der unerwünschten Ereignisse, die zum permanenten Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führten.

1.2 Ergänzung zum Abschnitt 4.3.1.3.1.3.6.2

Die Angaben in der Tabelle 4-2 gelten ergänzend zu den Angaben in der Tabelle 4-29 (Abschnitt 4.3.1.3.1.3) im Modul 4A des Nutzendossiers zu Isavuconazol (Cresemba®)

Tabelle 4-2: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse¹- RCT

Studie	Operationalisierung
SECURE (9766-CL-0104)	<u>Unerwünschte Ereignisse der Leber bei BMT Patienten:</u> Anzahl der unerwünschten Ereignisse der Systemorganklasse Leber in der Subpopulation der Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation ² .

Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation (BMT) weisen ein sehr hohes Lebertoxizitätsrisiko aufgrund der erhaltenen myeloablativen Therapie auf. Eine Medikamenten-assoziierte Leberschädigung tritt bei diesen Patienten, die zahlreichen Nebenwirkungen der zusätzlichen Komedikationen ausgesetzt sind, besonders häufig auf. Deshalb wurden die unerwünschten Ereignisse der Leber im Rahmen der Interaktionen mit dem Committee for Orphan Medicinal Products als besonders klinisch relevante unerwünschte Ereignisse für die Subpopulation der Patienten mit vorheriger Knochenmarktransplantation gesondert ausgewertet und hervorgehoben.

1.3 Ergänzung zum Abschnitt 4.3.2.3.3.1.3

Die Angaben in der Tabelle 4-3 gelten ergänzend zu den Angaben in der Tabelle 4-70 (Abschnitt 4.3.2.3.3.1.3) im Modul 4A des Nutzendossiers zu Isavuconazol (Cresemba®)

¹ Im Rahmen des Endpunktes unerwünschte Ereignisse wurden folgende Kategorien der Ereignisse erhoben: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades; unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen; unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen; unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.

² Bei der BMT-Subpopulation handelt es sich um eine a priori definierte Subgruppe.

Tabelle 4-3: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse¹- weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Operationalisierung
VITAL (9766-CL-0103)	<u>Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten:</u> Anzahl der unerwünschten Ereignisse, die zum permanenten Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führten.

Die Angaben in der Tabelle 4-4 gelten ergänzend zu den Angaben in der Tabelle 4-72 (Abschnitt 4.3.2.3.3.1.3) im Modul 4A des Nutzendossiers zu Isavuconazol (Cresemba[®])

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

Population	Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades	
mITT-Aspergillus (n=24)	21 (87,5)

Der prozentuale Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis des mittleren oder schweren Schweregrades betrug in der mITT-Aspergillus-Population der Studie VITAL (9766-CL-0103) 87,5%.

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

Isavuconazol (CRESEMBA®)

Basilea Pharmaceutica International Ltd.

Modul 4 B (Ergänzung)

Invasive Aspergillose

Nachgereichte Angaben gemäß
5. Kapitel § 17 Abs. 1 Verfo

Stand: 14.12.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
1 Ergänzungen zu Modul 4 B.....	3
1.1 Ergänzung zum Abschnitt 4.3.2.3.3.1.3.....	3

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse- weitere Untersuchungen.....	3
Tabelle 4-2: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	3

1 Ergänzungen zu Modul 4 B

1.1 Ergänzung zum Abschnitt 4.3.2.3.3.1.3

Die Angaben in der Tabelle 4-1 gelten ergänzend zu den Angaben in der Tabelle 4-47 (Abschnitt 4.3.2.3.3.1.3) im Modul 4B des Nutzendossiers zu Isavuconazol (Cresemba®)

Tabelle 4-1: Operationalisierung des Endpunktes unerwünschte Ereignisse¹- weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
VITAL (9766-CL-0103)	<u>Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führten:</u> Anzahl der unerwünschten Ereignisse, die zum permanenten Abbruch der Einnahme der Studienmedikation führten.

Die Angaben in der Tabelle 4-2 gelten ergänzend zu den Angaben in der Tabelle 4-49 zu Studie VITAL (9766-CL-0103) (Abschnitt 4.3.2.3.3.1.3) im Modul 4B des Nutzendossiers zu Isavuconazol (Cresemba®)

Tabelle 4-2: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtrate unerwünschter Ereignisse – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Population	mITT- Mucorales (n=37)	Primär (n=21)	Refraktär (n=11)	Intolerant (n=5)	refraktär + intolerant (n=16)
Unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades					
Anzahl der Patienten mit Ereignis n (%)	32 (86,5)	18 (85,7)	9 (81,8)	5 (100,0)	14 (87,5)

Der prozentuale Anteil der Patienten mit unerwünschten Ereignissen des mittleren oder schweren Schweregrades betrug in der mITT-Mucorales-Population der Studie VITAL (9766-CL-0103) 86,5%. Es traten bei 87,5% der Patienten, die intolerant oder refraktär gegenüber Amphotericin B waren, unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades auf.

¹ Im Rahmen des Endpunktes unerwünschte Ereignisse wurden folgende Kategorien der Ereignisse erhoben: Gesamtrate unerwünschter Ereignisse; schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; unerwünschte Ereignisse des mittleren oder schweren Schweregrades; unerwünschte Ereignisse, die im kausalen Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen; unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch führen; unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.