

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elotuzumab (EMPLICITI®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 19.09.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	13
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität
ADCP	Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose
AM-NutzenV	Arzneimittel Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
E-Ld	Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
E-Pd	Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
EQ-5D VAS	<i>EuroQol- 5 dimension visual analogue scale</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IgG1	Immunglobulin G1
IMiD	immunmodulatorische Wirkstoffe
MDASI-MM	<i>MD Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma Module</i>
ORR	<i>objective response rate</i> (Gesamtansprechrte)
OS	<i>overall survival</i> (Gesamtüberleben)
PFS	<i>progression-free survival</i> (Progressionsfreies Überleben)
SLAMF7	<i>signaling lymphocytic activation molecule F7</i>
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Anschrift:	Arnulfstraße 29 D –80636 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dierk Neugebauer
Position:	Director Market Access
Adresse:	Arnulfstraße 29 D –80636 München
Telefon:	+49 89 121 42 150
Fax:	+49 89 121 42 262
E-Mail:	dierk.neugebauer@bms.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Anschrift:	Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Elotuzumab
Handelsname:	Empliciti®
ATC-Code:	L01XC23

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Elotuzumab ist ein monoklonaler Antikörper zur Behandlung des Multiplen Myeloms. Er ist seit dem 11.05.2016 in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (E-Ld) zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten zugelassen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Seit dem 23.08.2019 ist Elotuzumab außerdem in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (E-Pd) für Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom zugelassen, welche mindestens zwei vorangegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Elotuzumab ist ein humanisierter, immunaktivierender monoklonaler Immunglobulin G1 (IgG1) Antikörper. Das Zielmolekül von Elotuzumab ist der Oberflächenrezeptor SLAMF7 (*signaling lymphocytic activation molecule F7*), welcher zum einen auf Myelomzellen und zum anderen auf der Oberfläche von NK-Zellen, NKT-Zellen, CD8+T-Zellen, aktivierten Monozyten und aktivierten B-Zellen exprimiert wird. Dadurch besitzt Elotuzumab einen dualen Wirkmechanismus: erstens bindet es an das Oberflächenprotein SLAMF7 auf den NK-Zellen, wodurch diese aktiviert werden. Daneben bindet Elotuzumab an SLAMF7 auf Myelomzellen selbst und markiert diese, so dass sie von NK-Zellen erkannt und durch Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) zerstört werden. Des Weiteren wird durch die Fc-abhängige Interaktion von Elotuzumab mit verschiedenen Fcγ-Rezeptoren (u.a. CD16) auf Makrophagen eine Antikörper-abhängige zelluläre Phagozytose (ADCP) ausgelöst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Kombination von Elotuzumab mit Pomalidomid und Dexamethason zeigt synergistische klinische Effekte bei Patienten mit Multiplem Myelom, die rezidivierend oder refraktär gegenüber Lenalidomid sind. Da immunmodulatorische Wirkstoffe über verschiedene Mechanismen aktiv sind, verstärkt Pomalidomid wahrscheinlich die Immunzell-vermittelte Bekämpfung der Myelomzellen durch Elotuzumab. Ein Synergismus könnte durch die erhöhte NK-Zellaktivität erklärt werden. So erhöht Pomalidomid die Expression von Oberflächenproteinen (u.a. CD56) auf NK-Zellen, wodurch die NK-Zell-vermittelte Toxizität und somit der therapeutische Effekt von Elotuzumab möglicherweise gesteigert wird. Neben dem Potenzial für eine erhöhte Wirksamkeit durch die Kombinationstherapie zeigen die Sicherheitsergebnisse der Zulassungsstudie, dass die Kombination E-Pd nicht zu erhöhten Nebenwirkungen führt.

Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason unterstützt somit den Wirkmechanismus von Elotuzumab und verstärkt die Bekämpfung der Myelomzellen.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
„Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).“ ^b	23.08.2019	B
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Der Wortlaut der Abschnitte 4.2 und 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnittes nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von Empliciti [®] mit Stand August 2019 zu entnehmen.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
„Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).“ ^a	11.05.2016
a: Der Wortlaut der Abschnitte 4.2 und 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnittes nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von Empliciti® mit Stand August 2019 zu entnehmen.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib + Dexamethason oder - Lenalidomid + Dexamethason oder - Pomalidomid + Dexamethason oder - Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason oder - Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason oder - Carfilzomib + Dexamethason oder - Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason oder - Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Bristol-Myers Squibb (B-MS) wählt gemäß § 6 Abs. 2a AM-NutzenV zur Herleitung des Zusatznutzens Pomalidomid + Dexamethason (Pd) aus.

Das Anwendungsgebiet von E-Pd umfasst Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, bei welchen es zu einem Therapieversagen unter Lenalidomid und einem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Proteasom-Inhibitor gekommen ist. Diese besondere Situation der rezidierten und refraktären Patienten im Anwendungsgebiet von E-Pd ist bei der Wahl der zVT zu berücksichtigen. Die Therapieentscheidung bei Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom richtet sich im Wesentlichen nach der Verträglichkeit und Toxizität der vorangegangenen Therapie, den bisherigen Therapiesequenzen und dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten. Primär ist das Behandlungsziel das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung Myelom-bedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitest möglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Langfristig wird die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit angestrebt.

Es ist anzunehmen, dass bei Patienten, die nach zwei vorherigen Therapien rezidiert und refraktär sind, ein Wechsel des sogenannten Backbones angebracht ist. Es wird daher empfohlen, dass bei der Auswahl der Kombinationstherapie im Rezidiv mindestens eine, bei Patienten mit ausreichender Fitness zwei neue Substanzen eingesetzt werden. Damit werden die Chancen auf ein Ansprechen und eine tiefe Remission erhöht, zudem verlängert sich die Zeit bis zum erneuten Krankheitsrückfall. Als Backbone-Therapien werden in den meisten Fällen Steroide, immunmodulatorische Substanzen oder Proteasom-Inhibitoren eingesetzt. Bei einem Wechsel des Backbones sollten Behandlungsoptionen mit bislang nicht verwendeten Substanzen eingebracht werden. Daher können unter Berücksichtigung der Vortherapien und der individuellen Behandlungssituation einige Wirkstoffkombinationen in dieser besonderen Behandlungssituation nicht in Frage kommen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV werden für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt RCT	E-Pd vs. Pd Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	HR = 0,540 [0,302; 0,963] 0,0342	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Progressionsfreies Überleben (PFS)	HR = 0,499 [0,325; 0,765] 0,0011	
Objektive Ansprechrare (ORR)	OR = 3,05 [1,39; 6,69] RR = 1,97 [1,20; 3,23] RRR = 0,51 [0,31; 0,83] 0,0051	
Morbidität		
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
EQ-5D-VAS	MWD = 2,1 [-3,2; 7,3] 0,4402 Hedges' g = 0,15 [-0,24; 0,54]	
Gesundheitszustand gemäß MDASI-MM		
Core Symptom Severity	MWD = 0,2 [-0,2; 0,6] 0,3884 Hedges' g = 0,18 [-0,24; 0,60]	
Module Symptom Severity	MWD = 0,3 [-0,1; 0,7] 0,1947 Hedges' g = 0,27 [-0,15; 0,69]	
Total Symptom Severity	MWD = 0,2 [-0,2; 0,6] 0,2334 Hedges' g = 0,25 [-0,17; 0,66]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	E-Pd vs. Pd Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Lebensqualität		
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß MDASI-MM</i>		
Symptom Interference	MWD = 0,2 [-0,5; 0,9] 0,6014 Hedges' g = 0,11 [-0,31; 0,52]	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Activity Interference	MWD = 0,4 [-0,4; 1,1] 0,3660 Hedges' g = 0,19 [-0,23; 0,60]	
Affective Interference	MWD = 0,0 [-0,7; 0,7] 0,9364 Hedges' g = 0,02 [-0,40; 0,43]	
Verträglichkeit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</i>		
Jegliches UE	HR = 0,817 [0,554; 1,204] 0,3851	Zusatznutzen Ausmaß gering; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
UE vom CTCAE-Grad 3-4	HR = 0,624 [0,398; 0,976] 0,0397	
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 0,985 [0,590; 1,646] 0,9579	
Zeit bis zum UE, das zum Therapieabbruch führte (Monate)	HR = 0,628 [0,273; 1,444] 0,2696	
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; E-Pd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; EQ-5D: <i>EuroQol- 5 dimension</i> ; KI: Konfidenzintervall; MDASI-MM: <i>MD Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma Module</i> ; ORR: <i>objective response rate</i> (Gesamtansprechrate); OS: <i>overall survival</i> (Gesamtüberleben); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; PFS: <i>progression-free survival</i> (Progressionsfreies Überleben); RCT: <i>randomized controlled trial</i> ; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis		

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, erhalten haben	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Verlängerung des Gesamtüberlebens

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von E-Pd mit einem HR von 0,54 (95%-KI: [0,302; 0,963]). Durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab wird das Mortalitätsrisiko gegenüber dem alleinigen Einsatz von Pd um 46 % gesenkt. Hierbei handelt es sich um eine deutliche Verbesserung der Prognose für Patienten in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms, in welcher eine Heilung nicht erreicht werden kann. Dies stellt vor dem Hintergrund der schwierigen Therapiesituation eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) wird im Multiplen Myelom als ein klinisch relevanter Endpunkt eingestuft. In der Zusatzanalyse zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von E-Pd für den Endpunkt PFS. Durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab wird das Progressionsrisiko um 50,1 % gegenüber der alleinigen Behandlung mit Pd deutlich gesenkt. Das mediane PFS in der E-Pd-Gruppe beträgt 10,22 Monate (95 %-KI: [5,59; 15,31]) und in der Pd-Gruppe 4,67 Monate (95 %-KI: [2,83; 7,16]). Die Patienten in der E-Pd-Gruppe weisen im Median einen progressionsfreien Überlebensvorteil von 5,55 Monaten gegenüber den Patienten in der Pd-Gruppe auf.

Auch in der Zusatzanalyse der Gesamtansprechrates (ORR) zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten der E-Pd-Gruppe (51,7 % vs. 26,3 %). Dies bedeutet, dass das Tumoransprechen durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab gegenüber dem alleinigen Einsatz von Pd deutlich erhöht wurde. Sowohl die Verlängerung des PFS als auch die Verbesserung des Tumoransprechens sind bedeutende Therapieziele in der Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms. Die Ergebnisse für beide Therapieziele unterstützen die positiven Effekte in der Kategorie Mortalität.

In der Gesamtschau ergibt sich in der Kategorie Mortalität ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von E-Pd. Durch die Kombination mit Pd erreicht Elotuzumab eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, welcher durch die deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd begründet ist.

Erhaltung des Gesundheitszustandes (Morbidität)

Für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS und die Krankheitssymptomatik nach MDASI-MM zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen E-Pd und Pd.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der Bewertung einer Dreifachkombination und der progredienten Erkrankung als positiv zu werten.

Zusammenfassend ist für die krankheitsbedingten Symptome und Schmerzen in der Kategorie Morbidität **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt.

Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für den patientenberichteten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nach MDASI-MM ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen E-Pd und der zVT Pd. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der Bewertung einer Dreifachkombination und der progredienten Erkrankung als positiv zu werten.

Zusammenfassend ist für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Kategorie Lebensqualität **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt.

Verträglichkeit

Elotuzumab ist als Add-On-Therapie zu der bereits kombinierten Basistherapie aus Pomalidomid und Dexamethason indiziert. Die E-Pd-Patienten erhalten zusätzlich zur oralen Applikation von Pomalidomid und Dexamethason eine Elotuzumab-Infusion inklusive einer Prämedikation. Trotzdem zeigen die Ergebnisse der Studie ELOQUENT-3 keinen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich jeglicher UE, SUE und Therapieabbrüchen aufgrund von UE, wobei die Effektschätzer zugunsten von E-Pd ausgeprägt sind.

Für die UE Grad 3-4 wird ein signifikanter Unterschied zugunsten von E-Pd festgestellt. Insgesamt ist jede relevante Vermeidung von Nebenwirkungen ein großer Vorteil für die Patienten.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse bezüglich der Verträglichkeit von E-Pd ergibt sich ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen**, der durch eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen begründet ist.

Subgruppenanalysen

Die in ELOQUENT-3 durchgeführten Subgruppenanalysen zeigen bei den betrachteten Endpunkten nur vereinzelt Belege für eine Effektmodifikation. Die Ergebnisse waren in den meisten Fällen konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation. Qualitative Interaktionen zeigten sich nur vereinzelt in kleinen Subgruppen und nicht über die Endpunkte hinweg.

Aus vorhandenen Unterschieden bei einzelnen Subgruppen lässt sich daher kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Dreifachkombination mit E-Pd im Vergleich zu Pd profitieren. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid und Dexamethason sind folgende Ergebnisse primär maßgeblich (die Kategorie lt. AM-NutzenV ist in Klammern angegeben):

- Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von E-Pd beim Gesamtüberleben, unterstützt durch die Zusatzanalysen beim progressionsfreien Überleben und der Gesamtansprechrage (Mortalität)
- Hinweis für einen geringen Zusatznutzen von E-Pd bei den UE Grad 3-4 (Verträglichkeit)
- Zusätzlich zu den Ergebnissen mit signifikanten Unterschieden sind zudem folgende Ergebnisse zu berücksichtigen:
 - Keine klinisch relevante Veränderung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität unter der Dreifachkombination E-Pd im Vergleich zur Zweifachkombination Pd
 - Keine Nachteile bei den übrigen UE-Kategorien (jegliches UE, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führten)

Es ergibt sich in zwei von vier in der AM-NutzenV genannten Kategorien ein Zusatznutzen von E-Pd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd. Das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben werden durch die Hinzugabe von Elotuzumab deutlich verlängert. Zusammen mit dem unveränderten Gesundheitszustand und der gleichbleibenden Lebensqualität sowie der relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen (Grad 3-4) lässt sich der Zusatznutzen von Elotuzumab wie folgt bewerten:

Es ergibt sich gemäß § 5 Abs. 7 AM-NutzenV ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von E-Pd, da es sich gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt. Diese Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das Multiple Myelom ist eine unheilbare, tödlich verlaufende Erkrankung. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens stellt eines der zentralen Therapieziele dar. Die rasche Symptomkontrolle und Normalisierung Myelom-bedingter Komplikationen sind ebenfalls elementare Behandlungsziele. In Zusammenhang damit steht eine bestmögliche, d.h. schnelle und lang andauernde Tumorremission. Dabei sollten unerwünschte Nebenwirkungen der Therapie weitestgehend vermieden und die Lebensqualität erhalten werden.

In den letzten 15 Jahren wurden einige Arzneimittel zugelassen, die dazu beigetragen haben, die Überlebenszeit der Patienten deutlich zu steigern. Dennoch ist diese insbesondere für Patienten in Stadium II und III mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 62 % bzw. 40 % nach wie vor sehr ungünstig.

Die Grundlage der Zielpopulation bilden symptomatische, d. h. behandlungsbedürftige Patienten mit Multiplem Myelom. Gemäß dem Anwendungsgebiet von E-Pd handelt es sich dabei um erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. Dabei ist zu berücksichtigen, dass nur solche Patienten für die Behandlung in Frage kommen, die auch mit den Kombinationspartnern Pomalidomid und Dexamethason behandelt werden können.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Trotz großer Fortschritte in der systemischen Therapie, die das Überleben mit Multiplem Myelom sukzessive verlängern konnten, verläuft die Krankheit in der Regel noch immer tödlich und konnte bisher nicht in eine chronische Erkrankung umgewandelt werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es besteht ein Bedarf an neuen und wirksamen Arzneimitteln, die

- das Gesamtüberleben verlängern,
- die nächste Therapielinie länger hinauszögern,
- die Ansprechrate erhöhen,
- ein handhabbares, wenig belastendes Nebenwirkungsprofil besitzen und
- die Lebensqualität des Patienten erhalten.

Insbesondere für Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits zwei Therapielinien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, durchlaufen haben, sind die weiteren Therapieoptionen sehr limitiert. Zum jetzigen Zeitpunkt sind explizit für die Drittlinietherapie eine Daratumumab-Monotherapie oder Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason oder Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason zugelassen. Des Weiteren kommen auch in dieser Therapielinie noch vereinzelt klassische Zytostatika zum Einsatz. Da Daratumumab und Bortezomib auch bereits in der vorherigen Linie eingesetzt werden können, ist der Bedarf an neuen therapeutischen Optionen insbesondere in den späteren Behandlungslinien zur Überwindung der Arzneimittelresistenz und der Verbesserung bzw. Stabilisierung der Situation der betroffenen Patienten sehr hoch. Diese neuen Behandlungsmöglichkeiten zeichnen sich idealerweise durch eine Verlängerung des Überlebens, den Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und ein günstiges Toxizitätsprofil aus.

Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason trägt dazu bei, den oben beschriebenen therapeutischen Bedarf zu decken, und bietet insbesondere Patienten in den späteren Versorgungslinien eine neue Therapieoption.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben	2.470
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben	Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	Beträchtlich	2.470
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
B	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> <i>Patienten ≤ 75 Jahre</i> 206.775,01 € - 206.779,05 € <i>Patienten > 75 Jahre</i> 206.678,33 € - 206.682,37 € <u>Folgejahre:</u> <i>Patienten ≤ 75 Jahre</i> 194.969,94 € - 194.972,71 € <i>Patienten > 75 Jahre</i> 194.873,25 € - 194.876,02 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 510.495.475 € - 510.744.254 € <u>Folgejahre:</u> 481.336.928 € - 481.582.594 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 510.495.475 € - 510.744.254 €
<u>Folgejahre:</u> 481.336.928 € - 481.582.594 €
Jahrestherapiekosten umfassen die Kosten der Kombinationstherapie (inkl. der Kosten von Pomalidomid und Dexamethason)

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> <i>Patienten ≤ 75 Jahre</i> 206.775,01 € - 206.779,05 € <i>Patienten > 75 Jahre</i> 206.678,33 € - 206.682,37 € <u>Folgejahre:</u> <i>Patienten ≤ 75 Jahre</i> 194.969,94 € - 194.972,71 € <i>Patienten > 75 Jahre</i> 194.873,25 € - 194.876,02 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 510.495.475 € - 510.744.254 € <u>Folgejahre:</u> 481.336.928 € - 481.582.594 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 510.495.475 € - 510.744.254 €
<u>Folgejahre:</u> 481.336.928 € - 481.582.594 €
Jahrestherapiekosten umfassen die Kosten der Kombinationstherapie (inkl. der Kosten von Pomalidomid und Dexamethason)

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
B	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben	Bortezomib + Dexamethason	Rezidiviertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	23.147,34 € - 46.247,05 €	57.173.930 € - 114.230.213 €
		Lenalidomid + Dexamethason	Rezidiviertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 100.504,01 € <u>Folgejahre:</u> 100.385,02 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 248.244.905 € <u>Folgejahre:</u> 247.951.000 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
			Therapien erhalten haben		
		Pomalidomid + Dexamethason	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	118.429,02 €	292.519.680 €
		Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 188.809,77 € - 188.816,16 € <u>Folgejahre:</u> 177.019,04 € - 177.024,59 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 466.360.132 € - 466.375.915 € <u>Folgejahre:</u> 437.237.030 € - 437.250.738 €
		Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 191.206,62 € <u>Folgejahre:</u> 163.059,06 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 472.280.351 € <u>Folgejahre:</u> 402.755.878 €
		Carfilzomib + Dexamethason	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 171.278,39 € <u>Folgejahre:</u> 174.106,07 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 423.057.623 € <u>Folgejahre:</u> 430.041.993 €
		Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 240.482,84 € - 240.487,75 € <u>Folgejahre:</u> 179.570,75 € - 179.573,52 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 593.992.615 € - 594.004.743 € <u>Folgejahre:</u> 443.539.753 € - 443.546.594 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
		Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 174.240,56 € - 174.245,03 € <u>Folgejahre:</u> 79.234,07 € - 79.236,84 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 430.374.183 € - 430.385.224 € <u>Folgejahre:</u> 195.708.153 € - 195.714.995 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Aus der aktuellen Fachinformation ergeben sich die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen sowie sicheren Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse.

Die Behandlung mit Elotuzumab sollte immer von einem Arzt eingeleitet werden, der über Erfahrung in der Behandlung des Multiplen Myeloms verfügt. Während der Behandlung mit Elotuzumab sollte der Patient hinsichtlich infusionsbedingter Reaktionen, Infektionen sowie der Entstehung zusätzlicher primärer Malignitäten überwacht werden. Zur Prophylaxe infusionsbedingter Reaktionen, erhalten die Patienten 45-90 Minuten vor der Elotuzumab-Infusion eine Prämedikation (Dexamethason, Paracetamol sowie H1- und H2-Antihistaminika). Des Weiteren sollten die spezifischen Richtlinien der Fachinformation zur Behandlung und dem Management infusionsbedingter Reaktionen, ebenso wie die Bedingungen für Therapieabbrüche und -unterbrechungen beachtet werden.

Für ältere Patienten sowie Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sind keine Dosisanpassungen erforderlich, wobei die Daten von Elotuzumab bei Patienten ≥ 85 Jahren und Patienten mit moderater bis schwerer Leberfunktionsstörungen begrenzt sind. Besondere Hinweise in der Fachinformation für Frauen im gebärfähigen Alter sowie der Anwendung von Elotuzumab in der Schwangerschaft sind zu beachten.

Bei der Behandlung mit Elotuzumab müssen die in der Fachinformation vermerkten Anweisungen zur Berechnung der Dosis nach dem Körpergewicht der Patienten, der Rekonstitution der Infusion und der Anwendung (u.a. konzentrationsabhängige Infusionsgeschwindigkeit) beachtet werden.