

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Isatuximab (SARCLISA®)
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 07.05.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Eigene Tabellen	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	8
1.1 Administrative Informationen	9
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	10
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	32
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	9
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	10
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	32
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	32

Eigene Tabellen

Tabelle 1-A: Statistisch signifikante Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (IPd) vs. Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd) auf Endpunktebene	17
Tabelle 1-B: Ausmaß des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (IPd) vs. Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd) auf Endpunktebene	21
Tabelle 1-C: SARCLISA-Dosierungsschema in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason	37
Tabelle 1-D: Infusionsgeschwindigkeiten bei Anwendung von SARCLISA	38

Abbildungsverzeichnis

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (antibody-dependent cellular cytotoxicity)
AESI	Adverse events of special interest
AHG	Anti-Human-Globulin
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD38	Cluster of differentiation 38
CDC	Komplement-abhängige Zytotoxizität (complement-dependent cytotoxicity)
CR	Vollständiges Ansprechen (complete response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DEHP	Bis(2-ethylhexyl)phthalat
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DTT	Dithiothreitol
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-MY20	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20
EQ-5D-VAS	EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale
ETFE	Ethylen-Tetrafluorethylen-Copolymer
EVA	Ethylenvinylacetat
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HDACI	Histondeacetylase-Inhibitor
HR	Hazard Ratio
IFE	Immunfixations-Assays
IgG	Immunglobulin G
IIR	Unabhängige radiologische Bewertung (Independent Imaging Review)
IMiD	Immunmodulator (immunomodulatory drug)
IMWG	International Myeloma Working Group
IPd	Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

IRC	Independent Review Committee
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
mAb	Monoklonaler Antikörper
MCID	Minimaler klinisch bedeutsamer Unterschied (minimal clinically important difference)
mg	Milligramm
MM	Multiples Myelom
N	Anzahl (number)
NE	Nicht berechenbar (not estimable)
NK	Natürliche Killerzelle
ORR	Gesamtansprechrage (overall response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
Pd	Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason
PE	Polyethylen
PES	Polyethersulfon
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
PI	Proteasom-Inhibitor
PO	Polyolefin
PP	Polypropylen
PR	Partielles Ansprechen (partial response)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PU	Polyurethan
PVC	Polyvinylchlorid
RR	Relatives Risiko (relative risk)
sCR	Stringentes vollständiges Ansprechen (stringent complete response)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SPE	Serum-Protein-Elektrophorese
SPM	sekundäre Primärtumore (second primary malignancies)
SUE	schwerwiegendes UE
Tregs	regulatorische T-Zellen
TT1R	Zeit bis zum ersten Ansprechen (time to first response)
TTP	Progressionsfreie Zeit (time to progression)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala (visual analogue scale)
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (very good partial response)
z. B.	Zum Beispiel
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 1-2) 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:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Anschrift:	Potsdamer Str. 8 10785 Berlin Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	sanofi-aventis groupe
Anschrift:	54 rue La Boétie 75008 Paris Frankreich

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 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Isatuximab
Handelsname:	SARCLISA®
ATC-Code:	L01XC38
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42665
Pharmazentralnummer (PZN)	16007174 16007197
ICD-10-GM-Code	C90.0-
Alpha-ID	I21328

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 1-4 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 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
SARCLISA [®] ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten 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 Krankheitsprogression zeigten.	30.05.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
SARCLISA® ist indiziert in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	15.04.2021

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 1-6 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 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	<ul style="list-style-type: none"> – Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder – Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder – Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason oder – Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder – Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder – Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder – Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder – Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder – Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Am 9. Mai 2019 fand ein Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2019-B-051 gemäß § 7 AM-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in der Geschäftsstelle des G-BA statt, in dem die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für folgendes Anwendungsgebiet benannt wurde: „Isatuximab (SARCLISA®) in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ist indiziert für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben“. Der G-BA definierte folgende zVT für Isatuximab im genannten Anwendungsgebiet:

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder*
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder*
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder*
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Nach dem Beratungsgespräch wurde das Anwendungsgebiet im Rahmen des Zulassungsprozesses wie folgt geändert: „Isatuximab (SARCLISA®) in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ist indiziert zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms (MM) bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI), erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten“.

Der G-BA hat die zVT infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse in seiner Sitzung am 22. September 2020 im Unterausschuss Arzneimittel mit Schreiben vom 19. Oktober 2020 folgendermaßen angepasst:

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder*
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason *oder*
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder*

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason *oder*
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason *oder*
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Dem Vorschlag des G-BA zur Festlegung der zVT von Isatuximab wird gefolgt. Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens gegenüber „Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason“ geführt und die vom G-BA bestimmte zVT somit vollständig umgesetzt.

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)

Die Bestimmung des medizinischen Nutzens sowie Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären MM bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen PI, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, erfolgt auf Basis der offenen, multizentrischen, multinationalen, randomisierten, parallelen, 2-armigen Phase III-Studie ICARIA-MM. Da die Studie ICARIA-MM Isatuximab in der Dreifachkombination mit Pomalidomid und Dexamethason (IPd) gegenüber der Zweifachkombination Pomalidomid und Dexamethason (Pd) untersucht, liegt für den Nachweis des Zusatznutzens von Isatuximab gegenüber der zVT eine hochwertige randomisierte, kontrollierte Studie vor.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab wurde der primäre Datenschnitt der ICARIA-MM-Studie vom 11. Oktober 2018 (Wirksamkeitsendpunkte) bzw. vom 22. November 2018 (Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit) herangezogen, der ein umfassendes Datenset aller für die Nutzenbewertung relevanten Dimensionen enthält. Darüber hinaus wurde eine zweite Zwischenanalyse zum Gesamtüberleben nach Erreichen von 90 % der Ereignisse (198 Ereignisse) mit Datenschnitt vom 1. Oktober 2020 durchgeführt. Diese Ergebnisse bestätigen den positiven OS-Trend zugunsten der Dreifachkombination mit Isatuximab aus der ersten Zwischenauswertung. Zudem wird bei der zweiten Zwischenanalyse der Median mit 6,9 Monaten Unterschied in der Überlebenszeit erreicht (24,57 Monaten unter IPd gegenüber 17,71 Monaten unter Pd). Da der zweite Datenschnitt ausschließlich Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben und der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit berichtet sowie von der Zulassungsbehörde im Rahmen der Zulassung nicht angefragt wurde, wird er nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Hälfte der Patienten der Studienpopulation stammen aus westlichen Ländern, wobei auch ein Zentrum aus Deutschland eingeschlossen wurde. Daher werden die dargestellten Studienergebnisse als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ist in Tabelle 1-A dargestellt.

Tabelle 1-A: Statistisch signifikante Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (IPd) vs. Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd) auf Endpunktebene

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis IPd vs. zVT	Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	HR=0,69 [0,46; 1,02] Median nicht erreicht	Positive Tendenz hinsichtlich des Gesamtüberlebens von IPd gegenüber Pd: <ul style="list-style-type: none"> Im IPd-Arm wurden 43 Todesfälle und im Pd-Arm 56 Todesfälle verzeichnet. Die HR deutet auf eine Verbesserung des OS zugunsten der Behandlung mit IPd im Vergleich zu Pd hin, welche jedoch nicht statistisch signifikant ist.
Morbidität		
Progressionsfreies Überleben (PFS nach IRC)	HR=0,60 [0,44; 0,81] 11,5 vs. 6,5 Monate	Statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung von IPd gegenüber Pd: <ul style="list-style-type: none"> Das mediane PFS war im IPd-Arm der Studie mit 11,53 Monaten (95 %-KI [8,94; 13,90]) um 5,06 Monate länger als im Pd-Arm mit 6,47 Monaten (95 %-KI [4,47; 8,28]). Die HR zeigt eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod zugunsten der Behandlung mit IPd im Vergleich zu Pd. Die Risikoreduktion wird auf 40 % geschätzt.
Progressionsfreie Zeit (TTP)	HR=0,57 [0,41; 0,80] 12,71 vs. 7,75 Monate	Statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zur Krankheitsprogression von IPd gegenüber Pd: <ul style="list-style-type: none"> Die mediane TTP war im IPd-Arm der Studie mit 12,71 Monaten (95 %-KI [11,20; 15,21]) um 4,96 Monate länger als im Pd-Arm mit 7,75 Monaten (95 %-KI [5,03; 9,76]). Die HR zeigt eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod zugunsten der Behandlung mit IPd im Vergleich zu Pd. Die Risikoreduktion wird auf 43 % geschätzt.
Gesamtansprechrates (ORR)	RR=1,72 [1,34; 2,21] OR=2,81 [1,76; 4,47]	Statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Gesamtansprechrates von IPd gegenüber Pd: <ul style="list-style-type: none"> Mit 60,39 % zeigte IPd eine deutlich höhere Ansprechrates (sCR, CR, VGPR oder PR) als Pd mit 35,29 %. Dabei ergab sich sowohl aus einem RR von 1,72 (95 %-KI [1,34; 2,21]) als auch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis IPd vs. zVT	Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen
		einer OR von 2,81 (95 %-KI [1,76; 4,47]) ein signifikanter p-Wert kleiner 0,0001. <ul style="list-style-type: none"> Zudem zeigte sich für die CR ein höheres Ansprechen im IPd-Arm mit sieben Patienten im Vergleich zum Pd-Arm mit drei Patienten.
Zeit bis zum ersten Ansprechen (TT1R)	HR=1,86 [1,33; 2,61] 1,94 vs. 3,02 Monate	Statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Ansprechen von IPd gegenüber Pd: <ul style="list-style-type: none"> Die mediane TT1R war im IPd-Arm der Studie mit 1,94 Monaten (95 %-KI [1,31; 2,00]) um 1,08 Monate kürzer als im Pd-Arm mit 3,02 Monaten (95 %-KI [2,83; 5,06]). Die HR zeigt eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Zeit bis zum ersten Ansprechen zugunsten der Behandlung mit IPd im Vergleich zu Pd.
EORTC QLQ-C30		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (MCID ≥ 10 Punkte)		
Obstipation	HR=0,72 [0,53; 0,99]	Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten IPd gegenüber Pd.
Diarrhö	HR=1,51 [1,04; 2,20]	Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Pd gegenüber IPd.
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (MCID ≥ 10 Punkte)		
Diarrhö	HR=0,41 [0,18; 0,90]	Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten IPd gegenüber Pd.
Schmerzen	HR=0,61 [0,39; 0,95] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten IPd gegenüber Pd.
Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (MCID ≥ 10 Punkte)		
Rollenfunktion	HR=0,50 [0,33; 0,76]	Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten IPd gegenüber Pd.
Allgemeiner Gesundheitszustand	HR=0,65 [0,43; 0,96] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten IPd gegenüber Pd.
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung (MCID ≥ 10 Punkte)		
Physisches Empfinden	HR=1,63 [1,10; 2,43]	Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten IPd gegenüber Pd.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis IPd vs. zVT	Zusammenfassende Beschreibung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen
Verträglichkeit		
Jegliche UE	HR=1,41 [1,12; 1,77] p=0,0039 0,20 vs. 0,33 Monate	Statistisch signifikanter Unterschied zwischen IPd gegenüber Pd. Kein Vorteil oder Nachteil für IPd gegenüber Pd.
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	HR=1,52 [1,17; 1,96] p=0,0016 0,85 vs. 1,63 Monate	Statistisch signifikanter Nachteil für IPd gegenüber Pd: Der wesentliche Unterschied zwischen der Dreifachkombination und der Zweifachkombination war ein höherer Anteil an Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems (SOC), insbesondere Neutropenie (PT) sowie Febriler Neutropenie (PT) und Thrombozytopenie (PT), sowie ein höherer Anteil an Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC).
SUE	HR=1,19 [0,88; 1,60] p=0,2592 6,28 vs. 6,57 Monate	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen IPd gegenüber Pd.
UE, die zum Therapieabbruch führen	HR=0,53 [0,25; 1,11] p=0,0890 Median nicht erreicht	Kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen IPd gegenüber Pd mit klarem positivem Trend zugunsten von IPd: <ul style="list-style-type: none"> Im Behandlungsarm mit der IPd Dreifachkombination haben 11 Patienten (7,2 %) und im Kontrollarm mit der Pd Zweifachkombination 19 Patienten (12,8 %) aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Behandlung abgebrochen
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale ; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Geben Sie in Tabelle 1-7 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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)

Zur Ableitung des Zusatznutzens der Dreifachkombination Isatuximab, Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination Pomalidomid und Dexamethason wurden die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Phase III ICARIA-MM Studie (Evidenzstufe Ib) in allen patientenrelevanten Zusatznutzenkategorien – Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit – betrachtet. Die Ergebnissicherheit für die dargestellten patientenrelevanten Endpunkte wurde als Hinweis eingestuft.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse und eine Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene ist in Tabelle 1-B dargestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-B: Ausmaß des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (IPd) vs. Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd) auf Endpunktebene

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Isatuximab + Pomalidomid und Dexamethason vs. zVT / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität		
OS	HR=0,69 [0,46; 1,02] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Hinweis	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
Morbidität		
PFS (IRC)	HR=0,60 [0,44; 0,81] 11,5 vs. 6,5 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
EORTC QLQ-C30		
Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung (MCID \geq 10 Punkte)		
Obstipation	HR=0,72 [0,53; 0,99] 8,05 vs. 4,27 Monate Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Diarrhö	HR=1,51 [1,04; 2,20] 13,01 Monate vs. Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Geringerer Nutzen
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (MCID \geq 10 Punkte)		
Diarrhö	HR=0,41 [0,18; 0,90] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Schmerzen	HR=0,61 [0,39; 0,95] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (MCID \geq 10 Punkte)		
Rollenfunktion	HR=0,50 [0,33; 0,76] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich
Allgemeiner Gesundheitszustand	HR=0,65 [0,43; 0,96] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß gering

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Isatuximab + Pomalidomid und Dexamethason vs. zVT / Ergebnissicherheit	Ableitung des Ausmaßes
Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung (MCID \geq 10 Punkte)		
Physisches Empfinden	HR=1,63 [1,10; 2,43] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Anhaltspunkt	Zusatznutzen mit Ausmaß gering
Verträglichkeit		
Jegliche UE	HR=1,41 [1,12; 1,77] 0,20 vs. 0,33 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Kein Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE-Grad \geq 3)	HR=1,52 [1,17; 1,96] 0,85 vs. 1,63 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Geringerer Nutzen
SUE	HR=1,19 [0,88; 1,60] 6,28 vs. 6,57 Monate Ergebnissicherheit: Hinweis	Kein Zusatznutzen
UE, die zum Therapieabbruch führen	HR=0,53 [0,25; 1,11] Median nicht erreicht Ergebnissicherheit: Hinweis	Kein Zusatznutzen
Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D-VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; MCID: Minimal Clinically Important Difference; N: number (Anzahl); NE: not estimable (nicht berechenbar); OS: Overall Survival (Gesamtüberleben); PFS: Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Mortalität**Gesamtüberleben (OS)**

Für den Wirksamkeitsendpunkt OS zeigte sich in der betrachteten Population der erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem MM, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen PI, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, eine deutliche positive Tendenz für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason. Mit einer HR von 0,69 (95 %-KI [0,46; 1,02]) verfehlt die Dreifachkombination im vorliegenden Datenschnitt vom 11. Oktober 2018, dessen Zeitpunkt durch das Erreichen der notwendigen Anzahl an von 205 Ereignissen für PFS, den primären Endpunkt der Studie, bestimmt wurde, nur knapp die Schwelle der statistischen Signifikanz, obwohl erst 99 Todesfälle beobachtet wurden. Dies entspricht lediglich 45 % der zuvor errechneten 220 Ereignisse für das Erreichen einer Power von 80 %. Zudem wurde

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

angesichts dieser hohen Wirksamkeit hinsichtlich des Gesamtüberlebens, sowohl bei der Behandlung mit Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason als auch der Behandlung im Kontrollarm mit Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, zum primären Datenschnitt in keinem der beiden Studienarme der Median erreicht. Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass für die Patienten im Kontrollarm (Pd) als Nachfolgetherapie nach Progression auch eine Anti-CD38-Therapie in Frage kam (54,2 % der Patienten im Pd-Arm, 10,0 % der Patienten im IPd-Arm erhielten Daratumumab als Nachfolgetherapie). Vor diesem Hintergrund einer mehr als 50% anti-CD38 mAb cross-over Rate im Kontrollarm ist es umso bemerkenswerter, dass die vorliegenden Ergebnisse deutlich auf eine Überlegenheit der Dreifachkombination hinsichtlich des Gesamtüberlebens hinweisen. Die Ergebnisse der zweiten Zwischenanalyse nach dem Erreichen von 90 % der Ereignisse für OS (198 Ereignisse) bestätigen den positiven OS-Trend zugunsten der Dreifachkombination mit Isatuximab aus der ersten Zwischenauswertung. Darüber hinaus wird bei der zweiten Zwischenanalyse der Median der Überlebenszeit erreicht. Es zeigt sich ein Unterschied von 6,9 Monaten zwischen den Behandlungsarmen (24,57 Monaten unter IPd gegenüber 17,71 Monaten unter Pd). Da der zweite Datenschnitt ausschließlich Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben und der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit berichtet sowie von der Zulassungsbehörde im Rahmen der Zulassung nicht angefragt wurde, wird er nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

In der Subgruppe der Patienten mit einem existierendem Plasmozytom zu Baseline, welches für die betroffenen Patienten mit einer deutlich schlechteren Prognose einhergeht, zeigt sich ebenfalls eine Überlegenheit der Dreifachkombination gegenüber der Zweifachkombination im OS. Für Patienten mit einem existierendem Plasmozytom zu Baseline liegt die HR bei 0,21 (95 %-KI [0,06; 0,71]). Dieser Effekt ist insbesondere deshalb erwähnenswert, da bei dieser Patientengruppe nachfolgende Therapien selten Einfluss zeigen und die Überlebenszeiten sehr gering sind. Da es sich beim Plasmozytom um eine seltene Manifestation beim MM handelt, basiert diese Subgruppenanalyse allerdings auf sehr wenigen Patienten. Daher erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Gesamtpopulation. Zusammenfassend ergibt sich somit für die Dimension Mortalität ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** aufgrund der positiven Tendenz und unterstützenden Subgruppenanalysen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

In der Hauptanalyse des Endpunkts PFS auf Basis des IRC der ICARIA-MM Studie zeigte sich ein absoluter Vorteil von 5 Monaten im medianen PFS zugunsten von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (11,5 Monate) gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (6,5 Monate). Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zeigte im Vergleich zu Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine Progression oder Tod (HR = 0,60; 95 %-KI [0,44; 0,81]). Die Robustheit des Ergebnisses der Hauptanalyse wird mit Verweis auf die Analyse der TTP (HR = 0,57; 95 %-KI [0,41; 0,80]) und auf das Therapieansprechen durch die Analysen der ORR (RR = 1,72; 95 %-KI [1,34; 2,21]) und der TT1R (HR = 1,86; 95 %-KI

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

[1,33; 2,61]) gestützt. Aufgrund ihres Ausmaßes werden die Vorteile hinsichtlich des PFS eigenständig betrachtet und als eigene patientenrelevante Kategorie bei der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Insgesamt zeigte sich somit für den patientenrelevanten Endpunkt PFS eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

EORTC QLQ-C30 - Symptomskalen

Für die Ableitung des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason bezüglich der Auswirkung der Behandlung auf die Krankheitssymptome (gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30) konnten mehrere statistisch signifikante und patientenrelevante Ergebnisse hinsichtlich der Verzögerung der Verschlechterung der Symptomatik nachgewiesen werden. Die Betrachtung der Auswirkung der Behandlung auf die Krankheitssymptomatik umfasste dabei sowohl wie schnell eine patientenrelevante Verschlechterung oder Verbesserung eintritt (Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung oder Verbesserung) als auch wie schnell es zu einer anhaltenden Veränderung kommt (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung oder Verbesserung).

Die Symptomatik der Obstipation verschlechterte sich erstmalig später und seltener für Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason verglichen mit Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (HR = 0,72; 95 %-KI [0,53; 0,99]).

Die Krankheitssymptomatik der Diarrhö verschlechterte sich erstmalig bei Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason schneller als bei Patienten unter Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (HR = 1,51; 95 %-KI [1,04; 2,20]), jedoch verzögerte sich für Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason die dauerhafte Verschlechterung dieser Symptomatik im Vergleich zu Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (HR = 0,41; 95 %-KI [0,18; 0,90]).

Die Symptomatik der Schmerzen verschlechterte sich für Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason erst später anhaltend als für Patienten unter Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (HR = 0,61, 95% KI [0,39; 0,95]). Das heißt unter IPd trat eine dauerhafte Verschlechterung der Schmerzen erst später auf.

Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik liegen mehrere Subgruppeneffekte vor, von denen einige zugunsten und einige zuungunsten von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ausfallen. Eine eindeutige Tendenz hinsichtlich der Subgruppenanalysen kann jedoch nicht festgestellt werden, so dass die Ableitung des Zusatznutzens für alle Patienten über die Hauptanalysen erfolgt, wobei die Subgruppeneffekte bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzen für Krankheitssymptomatik berücksichtigt werden.

Insgesamt zeigte sich somit für die patientenrelevanten Endpunkte EORTC QLQ-C30 hinsichtlich der Krankheitssymptome eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie

deutliche Verbesserung des therapierlevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 - Funktionsskalen

Bei der Betrachtung der Skalen, die zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen werden (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30), finden sich vergleichbare Ergebnisse. Es konnten statistisch signifikante und patientenrelevante Ergebnisse sowohl hinsichtlich der Verzögerung der Verschlechterung als auch der Beschleunigung der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugunsten von Isatuximab nachgewiesen werden.

Bei Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason verzögerte sich die dauerhafte Verschlechterung des Rollenverständnisses (HR = 0,50; 95 %-KI [0,33; 0,76]) und trat erst später ein gegenüber Patienten unter Pomalidomid und Dexamethason.

Eine dauerhafte Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes trat bei Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason erst später ein als bei Patienten unter Pomalidomid und Dexamethason (HR = 0,65, 95%-KI [0,43; 0,96]).

Dagegen trat eine erstmalige Verbesserung des physischen Empfindens bei Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason schneller auf als bei Patienten unter Pomalidomid und Dexamethason (HR = 1,63; 95 %-KI [1,10; 2,43]).

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen mehrere Subgruppeneffekte vor, von denen einige zugunsten und einige zuungunsten von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ausfallen. Eine eindeutige Tendenz hinsichtlich der Subgruppenanalysen kann jedoch nicht festgestellt werden, so dass die Ableitung des Zusatznutzens für alle Patienten über die Hauptanalysen erfolgt, wobei die Subgruppeneffekte bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzen für gesundheitsbezogene Lebensqualität berücksichtigt werden.

In den aktuellen Nutzenbewertungsverfahren zum Multiplen Myelom wird der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität neben der Verlängerung der Überlebenszeit insbesondere in den späteren Therapielinien als ein herausragendes Therapieziel seitens der Fachgesellschaften anerkannt. Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zeigten nicht nur ein signifikant späteres Auftreten einer Verschlechterung, sondern auch ein signifikant früheres Auftreten einer Verbesserung in der Lebensqualität als unter Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason. Insgesamt zeigte sich somit für die patientenrelevanten Endpunkte EORTC QLQ-C30 hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität eine gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie deutliche Verbesserung des therapierlevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die Ergebnisse zur Analyse der Verträglichkeit ergaben für die beiden Kategorien mit der höchsten beigemessenen Patientenrelevanz, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, weder einen geringeren noch größeren Nutzen von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason. Die zusätzliche Betrachtung der UE Kategorien schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3 weist einen Nachteil für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason auf (HR = 1,52; 95 %-KI [1,17; 1,96]). Es sind keine AESI aufgetreten, welche die Kriterien (Schwellenwerte) zur Darstellung erfüllen, weshalb diese nicht separat berichtet werden. Der wesentliche Unterschied zwischen der Dreifachkombination und der Zweifachkombination ist ein höherer Anteil an UE mit CTCAE Grad 3-4 des Blutes und Lymphsystems (SOC), insbesondere Neutropenie (PT) sowie Febriler Neutropenie (PT) und Thrombozytopenie (PT), sowie ein höherer Anteil an Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC). Hierbei gilt es jedoch zu beachten, dass der Anteil der Patienten mit einer Thrombozytopenie (PT) als UE mit CTCAE Grad 3-4 zwischen beiden Armen sehr ausgeglichen ist (n = 18/149 (12,1 %) im Pd-Arm und n = 18/152 (11,8 %) im IPd-Arm). Die zusätzliche Betrachtung der jeglichen UE weist einen Nachteil für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason auf (HR = 1,41; 95 %-KI [1,12; 1,77]). Bei der Betrachtung jeglicher UE muss jedoch beachtet werden, dass die Auswertung alle UE unabhängig von ihrem Schweregrad berücksichtigt. Das heißt, dass in die Auswertung auch UE miteingehen, die nicht als patientenrelevant betrachtet werden. Jegliche UE werden daher nur ergänzend dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens sind zudem zwei weitere Umstände zu berücksichtigen. Zum einen ist bei einem Vergleich einer Dreifachkombination gegenüber einer Zweifachkombination eine größere Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Patienten unter der Dreifachkombination zu erwarten und zum anderen war die Abbruchrate aufgrund von UEs unter Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason mit 7,2 % deutlich niedriger als unter Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason mit 12,8 %. In der dazugehörigen Ereigniszeitanalyse zeigt sich mit einer HR von 0,53 (95 %-KI [0,25; 1,11]) eine klare positive Tendenz. Dies weist daraufhin, dass Behandler und Patienten die Vorteile der Behandlung und die Verringerung der Krankheitslast höher einschätzen als die Belastung durch die auftretenden, aber behandelbaren, Nebenwirkungen. Unter Berücksichtigung der behandelbaren Natur der Nebenwirkungen wird in der Gesamtbetrachtung der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit daher insgesamt ein **Hinweis für einen geringeren Nutzen** abgeleitet.

Gesamtschau

Unter Berücksichtigung der therapeutischen Bedeutung der für den Wirksamkeitsendpunkt OS gezeigten positiven Tendenz in der Überlebenszeitverlängerung, des beträchtlich verlängerten Progressionsfreien Überlebens, der erheblich verlängerten Zeit bis zur Progression, einem höheren Anteil an von der Behandlung profitierenden Patienten mit kompletter Remission, sowie der zum Teil beträchtlichen Vorteile in den Bereichen Morbidität und dem Erhalt sowie

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, ergibt sich in der Gesamtschau mit dem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbaren Verträglichkeitsprofil, bei dem auch UE mit CTCAE Grad 3-4 nicht zum vermehrten Therapieabbruch führen, für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der zVT Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**, basierend auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs mit Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason.

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)

Die Zielpopulation von Isatuximab in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sind Erwachsene mit rezidiviertem und refraktären Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Das Multiple Myelom (MM) ist eine maligne, hämatologische, seltene Krebserkrankung, die derzeit als nicht heilbar gilt und durch eine unkontrollierte Vermehrung von monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark gekennzeichnet ist. Die unkontrollierte Proliferation der Myelomzellen führt zur Verdrängung der normalen Hämatopoese im Knochenmark und zur Überproduktion von monoklonalen Immunglobulinen bzw. von Immunglobulin-Fragmenten. Diese sind als Paraproteine (= monoklonale Proteine / M-Proteine) bzw. als M-Gradient oder als klonal vermehrte Leichtketten in Serum und / oder Urin nachweisbar. Die schwerwiegenden und zu Beginn der Erkrankung oft unspezifischen Symptome werden insbesondere durch folgende Beeinträchtigungen verursacht: Verdrängung der normalen Hämatopoese, Knochenzerstörung, oft einhergehend mit Knochenschmerzen, wiederkehrende Infekte, hohe Konzentration an Immunglobulin und sekundäre Immundefekte. Gemäß Weltgesundheitsorganisation gehört das MM zu den B-Zell-Lymphomen. Die Ursache des Multiplen Myeloms ist bisher ungeklärt und die Erkrankung zeichnet sich durch genetische und klinische Heterogenität aus.

In den letzten Jahren konnte durch die Etablierung neuer Therapieoptionen ein signifikant höheres Gesamtüberleben der Patienten erreicht werden. Patienten mit einem laut Risikostratifizierung geringen Mortalitätsrisiko haben eine mindestens 50 %-Chance mehr als zehn Jahre mit der Erkrankung zu leben. Die Erkrankung weist aber mit ca. 90 % eine sehr hohe Rate an Rezidiven auf. Die meisten Patienten in der dritten Therapielinie sind bereits refraktär auf eine oder mehrere Vortherapien oder sind gekennzeichnet durch ein Rezidiv nach Zweitlinientherapie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

Die Standardtherapien für rezidivierte / refraktäre MM-Patienten basieren gemäß Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO) auf Zweifach- oder Dreifach-kombinationen mit Lenalidomid oder Bortezomib unter Hinzunahme eines Wirkstoff aus den Wirkstoffklassen der Proteasom-Inhibitoren (PI), Immunmodulatoren (IMiD), Histon deacetylase Inhibitoren oder monoklonalen Antikörpern. Nachdem ein Patient in der Erstlinientherapie einen PI oder ein IMiD erhalten hat und dabei eine geringe Wirksamkeit und/oder schlechte Verträglichkeit zeigte, ist in der zweiten Therapielinie ein Wechsel der Substanzklasse unter Aufnahme eines Wirkstoffs mit einem anderen Wirkmechanismus empfohlen. Die meisten Patienten in der dritten Therapielinie haben bereits die verschiedenen Substanzklassen aufgrund der Mehrfachkombinationen erhalten und sind bereits refraktär auf eine oder mehrere Vortherapien. Eine Krankheitsprogression ist dabei auf die Bildung von Resistenzen der Plasmazellklone gegen die eingesetzten Wirkstoffe zurückzuführen. Die Patienten zeigen sich refraktär gegenüber den Wirkstoffen, wenn diese Resistenz unter oder unmittelbar nach der Therapie auftritt.

Darüber hinaus wird durch den Einsatz verschiedener Substanzen in mehreren Therapielinien das Auftreten kumulativer Toxizität begünstigt. Dies kann dazu führen, dass die Therapiemöglichkeiten an einem gewissen Punkt aufgrund des nicht mehr vertretbaren Nebenwirkungsprofils ausgeschöpft sind. Eine häufige Folge kumulativer Toxizität sind beispielsweise das Auftreten peripherer Neuropathien, Neutropenie, Thrombozytopenie oder eine beeinträchtigte Hämatopoese.

Insgesamt besteht daher aufgrund der geringen Überlebenszeit, hohen Refraktärität, der krankheitsbedingten und patientenindividuellen Komorbiditäten und der teils kumulativen Toxizität bei der im Dossier betrachteten Patientenpopulation ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Arzneimitteln, um die Therapieziele der Verlängerung des Gesamtüberlebens und des Erhalts der Lebensqualität insbesondere in den späteren Therapielinien bei gleichzeitig guter Verträglichkeit zu erreichen.

Mit dem Anti-CD38-Antikörper Isatuximab steht eine neue, effiziente Therapie für MM-Patienten zur Verfügung, die bereits mit Lenalidomid und einem PI behandelt wurden. In Kombination mit dem IMiD der zweiten Generation Pomalidomid kann der zunehmenden Therapierefraktärität entgegengewirkt werden. Die hohe Expression des CD38-Rezeptors auf Myelomzellen ermöglicht eine zielgerichtete, selektive und synergistische Therapie bei gleichzeitiger Schonung anderer Zellstrukturen.

Insgesamt deckt Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason den hohen Bedarf an einer wirksamen Therapie mit beherrschbarem Verträglichkeitsprofil bei MM-Patienten, die Lenalidomid und einen PI als Vortherapie erhalten haben. Die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Dreifachkombination Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zeigt gegenüber der Zweifachkombination Pomalidomid mit Dexamethason hinsichtlich des Gesamtüberlebens eine positive Tendenz in der Überlebenszeitverlängerung, eine erheblich verlängerte Zeit bis zur Progression, einen höheren Anteil an von der Behandlung profitierenden Patienten mit kompletter Remission sowie erhebliche bis beträchtliche Vorteile in den Bereichen Morbidität und dem Erhalt sowie der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbaren Verträglichkeitsprofil. Damit stellt Isatuximab als mAb eine wichtige Substanz bei der Erreichung der Therapieziele einer Verlängerung des Überlebens und Erhaltung der Lebensqualität bei gleichzeitig guter Verträglichkeit für MM-Patienten in späteren Therapielinien dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 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 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	2.514
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: 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			
A	Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	SARCLISA [®] 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 Krankheitsprogression zeigten.	Beträchtlich	2.514
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 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason		
A	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 276.754,32 € - 276.760,48 € <u>Folgejahr:</u> 264.932,32 € - 264.938,04 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient 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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

A	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor.	Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.	<u>Erstes Behandlungsjahr und Folgejahr:</u> 111.246,32 €
A	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor.	Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit progressivem, multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 17.191,90 € - 34.383,80 € <u>Folgejahr:</u> -
A	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor.	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 101.906,03 € <u>Folgejahr:</u> 101.787,00 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

A	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor.	Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 192.423,92 € - 192.485,12 € <u>Folgejahr:</u> 180.303,03 € - 180.356,08 €
A	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor	Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 200.993,88 € - 201.032,64 € <u>Folgejahr:</u> 188.747,26 € - 188.773,78 €
A	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor.	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 238.792,94 € - 238.794,32 € <u>Folgejahr:</u> 179.225,14 € - 179.225,92 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

A	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor.	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 159.479,45 € - 159.480,71 € <u>Folgejahr:</u> 77.456,08 € - 77.456,86 €
A	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor.	Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 198.769,28 € <u>Folgejahr:</u> 168.676,16 €
A	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben, darunter Lenalidomid und ein Proteasom-Inhibitor.	Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 177.664,53 € <u>Folgejahr:</u> 180.492,45 €
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)

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

SARCLISA ist von medizinischem Fachpersonal anzuwenden; eine Ausrüstung zur Wiederbelebung muss verfügbar sein.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung und Art der Anwendung

Prämedikation

Um das Risiko und Ausmaß von infusionsbedingten Reaktionen zu verringern, sollten vor der SARCLISA-Infusion folgende Arzneimittel als Begleitmedikation angewendet werden:

- 40 mg Dexamethason oral oder intravenös (oder 20 mg oral oder intravenös bei Patienten \geq 75 Jahre): bei Anwendung in Kombination mit Isatuximab und Pomalidomid.
- 650 mg bis 1.000 mg Paracetamol oral (oder Äquivalent).
- 25 mg bis 50 mg Diphenhydramin intravenös oder oral (oder Äquivalent [z. B. Cetirizin, Promethazin, Dexchlorpheniramin]). Zumindest während der ersten 4 Infusionen sollte die intravenöse Anwendung bevorzugt werden.

Die oben empfohlene Dosis Dexamethason (oral oder intravenös) entspricht der Gesamtdosis, die als Teil der Prämedikation und wichtiger Bestandteil des Behandlungsregimes als Einmalgabe vor der Infusion anzuwenden ist, und zwar vor der Anwendung von Isatuximab und Pomalidomid.

Die empfohlenen Arzneimittel zur Prämedikation sind 15-60 Minuten vor Beginn der SARCLISA-Infusion anzuwenden. Wenn bei Patienten nach den ersten 4 Anwendungen von SARCLISA keine infusionsbedingte Reaktion auftritt, kann der Bedarf einer weiteren Prämedikation überdacht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung von Neutropenien

Die Anwendung koloniestimulierender Faktoren (z. B. G-CSF) ist zu erwägen, um das Risiko von Neutropenien zu minimieren. Tritt eine Neutropenie vom Grad 4 auf, ist die Anwendung von SARCLISA so lange aufzuschieben, bis sich die Neutrophilenzahl auf mindestens $1,0 \times 10^9/l$ verbessert (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Dosierung

Die empfohlene Dosis SARCLISA beträgt 10 mg/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isatuximab-Pd) entsprechend dem Schema in Tabelle 1-C:

Tabelle 1-C: SARCLISA-Dosierungsschema in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Zyklus	Dosierungsschema
Zyklus 1	Tag 1, 8, 15 und 22 (wöchentlich)
Zyklus 2 und danach	Tag 1, 15 (alle 2 Wochen)

Jeder Behandlungszyklus besteht aus 28 Tagen. Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, bis es zu einer Krankheitsprogression kommt oder zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität.

Für die anderen mit SARCLISA angewendeten Arzneimittel siehe Abschnitt 5.1 und die entsprechenden aktuellen Fachinformationen.

Das Anwendungsschema muss genau befolgt werden. Wird eine geplante SARCLISA-Dosis versäumt, müssen die Dosis möglichst bald verabreicht und das Behandlungsschema unter Beibehaltung des Behandlungsintervalls entsprechend angepasst werden.

Dosisanpassungen

Eine Verringerung der Dosis von SARCLISA wird nicht empfohlen.

Anpassungen bei der Anwendung sind vorzunehmen, wenn infusionsbedingte Reaktionen bei Patienten auftreten (siehe „Art der Anwendung“ in der Fachinformation).

Für die anderen mit SARCLISA angewendeten Arzneimittel sind die entsprechenden aktuellen Fachinformationen zu Rate zu ziehen.

*Besondere Patientengruppen**Ältere Patienten*

Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen wird eine Dosisanpassung bei älteren Patienten nicht empfohlen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen und der klinischen Sicherheit wird bei Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen wird eine Dosisanpassung bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Wenngleich nur unzureichende Daten zu Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung vorliegen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation), gibt es keine Hinweise, die auf die Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei diesen Patienten hindeuten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von SARCLISA bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

SARCLISA ist zur intravenösen Anwendung vorgesehen. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Infusionsgeschwindigkeiten

Nach der Verdünnung ist die SARCLISA-Infusion mit der in der folgenden Tabelle 1-D angegebenen Infusionsgeschwindigkeit intravenös anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die schrittweise Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit ist nur in Betracht zu ziehen, wenn keine infusionsbedingten Reaktionen auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Tabelle 1-D: Infusionsgeschwindigkeiten bei Anwendung von SARCLISA

	Verdünnungs- volumen	Initiale Geschwindig- keit	Infusions- bedingte Reaktion bleibt aus	Steigerung der Geschwindigkeit	Maximale Geschwindigkeit
Erste Infusion	250 ml	25 ml/Stunde	Über 60 Minuten	Um 25 ml/Stunde alle 30 Minuten	150 ml/Stunde
Zweite Infusion	250 ml	50 ml/Stunde	Über 30 Minuten	Um 50 ml/Stunde für 30 Minuten, dann Erhöhung um 100 ml/Stunde	200 ml/Stunde
Weitere Infusionen	250 ml	200 ml/Stunde	-	-	200 ml/Stunde

Anpassungen der Anwendung sind vorzunehmen, wenn infusionsbedingte Reaktionen bei Patienten auftreten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation):

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Bei Patienten, bei denen eine Intervention erforderlich ist (mittelschwere infusionsbedingte Reaktionen vom Grad 2), ist eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion zu erwägen und zusätzlich können symptombezogenen Arzneimittel angewendet werden. Nach einer Verbesserung der Symptome auf Grad ≤ 1 (leicht) kann die SARCLISA-Infusion mit halber anfänglicher Infusionsgeschwindigkeit unter engmaschiger Überwachung und bei Bedarf mit unterstützender Behandlung wiederaufgenommen werden. Treten nach 30 Minuten keine erneuten Symptome auf, kann die Infusionsgeschwindigkeit auf die Anfangsgeschwindigkeit erhöht und anschließend wie in Tabelle 1-D angegeben schrittweise erhöht werden.
- Wenn die Symptome nach Unterbrechung der SARCLISA-Infusion nicht schnell abklingen oder sich nicht auf Grad ≤ 1 verbessern, trotz geeigneter Arzneimittel anhalten oder sich verschlechtern, eine Krankenhauseinweisung erfordern oder lebensbedrohlich sind, muss SARCLISA dauerhaft abgesetzt werden; bei Bedarf ist eine zusätzliche unterstützende Behandlung anzuwenden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*Rückverfolgbarkeit*

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei 38,2 % der in der ICARIA-MM-Studie mit SARCLISA behandelten Patienten und bei 45,8 % der in der IKEMA-Studie mit Isa-Kd behandelten Patienten wurden infusionsbedingte Reaktionen, meistens leicht oder mittelschwer, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In ICARIA-MM traten alle infusionsbedingten Reaktionen während der ersten SARCLISA-Infusion auf und bildeten sich bei 98 % der Infusionen am selben Tag zurück. Die häufigsten Symptome einer infusionsbedingten Reaktion waren Dyspnoe, Husten, Schüttelfrost und Übelkeit. Die häufigsten schweren Anzeichen und Symptome waren Hypertonie, Dyspnoe und Bronchospasmus. In IKEMA traten die infusionsbedingten Reaktionen in 99,2 % der Fälle am Tag der Infusion auf. Bei den mit Isa-Kd behandelten Patienten trat die infusionsbedingte Reaktion bei 94,4 % der hiervon betroffenen Patienten im ersten Behandlungszyklus auf. Alle infusionsbedingten Reaktionen bildeten sich zurück. Die häufigsten Symptome einer infusionsbedingten Reaktion waren Husten, Dyspnoe, nasale Kongestion, Erbrechen und Übelkeit. Die häufigsten schweren Anzeichen und Symptome waren Hypertonie und Dyspnoe (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Um das Risiko und Ausmaß von infusionsbedingten Reaktionen zu verringern, sind Patienten vor der SARCLISA-Infusion mit einer Prämedikation mit Paracetamol, Diphenhydramin oder

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Äquivalent zu behandeln. Dexamethason ist sowohl als Teil der Prämedikation wie auch als Anti-Myelombehandlung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Während der gesamten SARCLISA-Infusion sind die Vitalzeichen regelmäßig zu überwachen. Bei Bedarf ist die SARCLISA-Infusion zu unterbrechen und geeignete medizinische und unterstützende Maßnahmen sind einzuleiten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Falls die Symptome sich nach Unterbrechung der SARCLISA-Infusion nicht auf Grad ≤ 1 verbessern, trotz geeigneter Arzneimittel anhalten oder sich verschlechtern, eine Krankenhauseinweisung erfordern oder lebensbedrohlich sind, müssen SARCLISA dauerhaft abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Neutropenie

Bei mit Isa-Pd behandelten Patienten trat eine Neutropenie bei 96,1 % der Patienten in Form von auffälligen Laborwerten und bei 46,7 % der Patienten als Nebenwirkung⁽¹⁾ auf, wobei eine Neutropenie vom Grad 3-4 bei 84,9 % der Patienten als auffälliger Laborwert und bei 45,4 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet wurde. Neutropenische Komplikationen wurden bei 30,3 % der Patienten beobachtet, darunter febrile Neutropenie bei 11,8 % und neutropenische Infektionen bei 25,0 % der Patienten. Bei mit Isa-Kd behandelten Patienten trat eine Neutropenie bei 54,8 % der Patienten in Form von auffälligen Laborwerten und bei 4,5 % der Patienten als Nebenwirkung⁽¹⁾ auf, wobei eine Neutropenie vom Grad 3-4 bei 19,2 % (Grad 3 bei 17,5 % und Grad 4 bei 1,7 %) der Patienten als auffälliger Laborwert und bei 4,0 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet wurde. Neutropenische Komplikationen wurden bei 2,8 % der Patienten beobachtet, darunter febrile Neutropenie bei 1,1 % und neutropenische Infektionen bei 1,7 % der Patienten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Während der Behandlung ist das komplette Blutbild regelmäßig zu kontrollieren. Patienten mit Neutropenie sind auf Anzeichen von Infektionen zu überwachen. Eine Verringerung der Dosis von SARCLISA wird nicht empfohlen. Das Aufschieben einer SARCLISA-Dosis und die Anwendung koloniestimulierender Faktoren (z. B. G-CSF) sind zu erwägen, um das Risiko von Neutropenien zu minimieren (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

⁽¹⁾ Hämatologische Laborwerte wurden nur als Nebenwirkungen bewertet, wenn sie zum Abbruch der Therapie und/oder einer Dosisanpassung führten und/oder ein Kriterium, um als schwerwiegend eingestuft zu werden, erfüllten.

Infektion

Infektionen, einschließlich Infektionen vom Grad ≥ 3 , überwiegend Pneumonien, Infektionen der oberen Atemwege und Bronchitis, traten unter SARCLISA mit einer höheren Inzidenz auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten, die mit SARCLISA behandelt werden, sind engmaschig auf Anzeichen von Infektionen zu überwachen und eine geeignete Standardtherapie ist einzuleiten. Eine antibiotische und antivirale Prophylaxe kann während der Behandlung erwogen werden.

Sekundäre Primärtumore

In ICARIA-MM wurden sekundäre Primärtumore (second primary malignancies, SPMs) bei 6 Patienten (3,9 %), die mit Isa-Pd behandelt wurden, und bei 1 Patient (0,7 %), der Pd erhielt, berichtet. Diese beinhalteten Hautkrebs bei vier mit Isa-Pd und einem mit Pd behandelten Patienten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten setzten die Behandlung nach der Resektion des Hautkrebses fort. In IKEMA wurden SPMs bei 13 Patienten (7,3 %), die mit Isa-Kd behandelt wurden, und bei 6 Patienten (4,9 %), die Kd erhielten, berichtet. Bei den SPMs handelte es sich bei 9 Patienten (5,1 %), die mit Isa-Kd behandelt wurden, und bei 3 Patienten (2,5 %), die mit Kd behandelt wurden, um Hautkrebs. Bei 5 (2,8 %) der mit Isa-Kd behandelten Patienten und 4 (3,3 %) der mit Kd behandelten Patienten handelte es sich um andere solide Tumore als Hautkrebs. Ein Patient (0,6 %) im Isa-Kd-Arm und ein Patient (0,8 %) im Kd-Arm wiesen sowohl Hautkrebs als auch andere solide Tumore als Hautkrebs auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten mit Hautkrebs setzten die Behandlung nach der Resektion des Hautkrebses fort. Bei 3 (1,7 %) der mit Isa-Kd behandelten Patienten und 2 (1,6 %) der mit Kd behandelten Patienten wurden innerhalb von 3 Monaten nach Behandlungsbeginn andere solide Tumore als Hautkrebs diagnostiziert. Die Gesamtinzidenz von SPMs über alle mit SARCLISA behandelten Patienten beträgt 3,6 %. Ärzte sollten Patienten vor und während der Behandlung gemäß den IMWG (International Myeloma Working Group)-Leitlinien auf die Bildung von SPMs sorgfältig untersuchen und, falls indiziert, eine Behandlung einleiten.

Interferenz mit serologischen Untersuchungen (indirekter Antiglobulin-Test)

Isatuximab bindet an CD38, das sich auf Erythrozyten befindet. Dies kann zu einem falsch-positiven indirekten Antiglobulin-Test (indirekter Coombs-Test) führen. Um mögliche Probleme bei Erythrozyten-Transfusionen zu vermeiden, sind bei mit SARCLISA behandelten Patienten vor der ersten Infusion die Blutgruppe zu bestimmen und ein Screening vorzunehmen. Eine Phänotypisierung kann vor Beginn der Behandlung mit SARCLISA gemäß den lokalen Standards in Erwägung gezogen werden. Wurde bereits mit der Behandlung mit SARCLISA begonnen, ist die Blutbank darüber zu informieren. Patienten sind auf das theoretische Risiko einer Hämolyse zu überwachen. Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, können ungekreuzte AB0/Rh-kompatible Erythrozyten gemäß den Standards der lokalen Blutbanken gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Zurzeit liegen keine Informationen vor, wie lange die Interferenz mit dem indirekten Coombs-Test nach der letzten SARCLISA-Infusion bestehen bleibt. Basierend auf der Halbwertszeit von Isatuximab wird davon ausgegangen, dass ein durch Isatuximab beeinflusster indirekter Coombs-Test für circa 6 Monate nach der letzten Infusion positiv ausfallen kann.

Interferenz mit der Bestimmung des kompletten Ansprechens

Isatuximab ist ein monoklonaler IgG-Kappa-Antikörper, der sowohl durch Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) als auch durch Immunfixations-Assays (IFE) detektiert werden könnte. Diese Methoden werden zur klinischen Überwachung des endogenen M-Proteins angewendet (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Diese Interferenz kann die Genauigkeit beim Bestimmen des kompletten Ansprechens (Complete Response, CR) bei einigen Patienten mit IgG-Kappa-Myelomprotein beeinflussen. Zweiundzwanzig Patienten im Isa-Pd-Arm, die die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

VGPR (Very Good Partial Response, sehr gutes partielles Ansprechen)-Kriterien mit nur geringer positiver Immunfixation erfüllten, wurden auf Interferenz untersucht. Serumproben dieser Patienten wurden mittels Massenspektrometrie untersucht, um das Isatuximab-Signal vom Signal des M-Myelomproteins zu trennen. Von den 27 Patienten im Isa-Kd-Arm, bei denen eine mögliche Interferenz identifiziert und die mittels Massenspektrometrie auf dem Sensitivitätsniveau des Immunfixationstests (25 mg/dl) untersucht wurden, zeigten 15 der non-CR (non-Complete Response)-Patienten, laut unabhängigem Gremium (Independent Response Committee, ICR), kein nachweisbares residuales Myelom-M-Protein. Unter diesen 15 Patienten hatten 11 Patienten < 5 % Plasmazellen im Knochenmark. Dies deutet darauf hin, dass 11 (6,1 %) weitere der 179 mit Isa-Kd behandelten Patienten eine CR als bestes Ansprechen erzielt haben könnten, was eine mögliche CR-Rate von 45,8 % bedeuten würde (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Ältere Patienten

Es liegen nur begrenzte Daten zu älteren Patienten ≥ 85 Jahre vor (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Isatuximab hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Pomalidomid und umgekehrt.

Interferenz mit serologischen Untersuchungen

Da das CD38-Protein auf der Oberfläche von Erythrozyten exprimiert wird, kann Isatuximab, ein Anti-CD38-Antikörper, Auswirkungen haben auf serologische Tests in Blutbanken durch potenziell falsch positive Reaktionen bei indirekten Antiglobulin-Tests (indirekte Coombs-Tests), Antikörper-Detektions(Screening)-Tests, Panels zur Antikörper-Identifikation sowie Anti-Human-Globulin(AHG)-Kreuzproben bei mit Isatuximab behandelten Patienten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Methoden zur Aufhebung dieser Interferenz umfassen die Behandlung der Test-Erythrozyten mit Dithiothreitol (DTT), um die Bindung von Isatuximab zu verhindern, oder andere lokal validierte Methoden. Da das Kell-Blutgruppensystem auch gegen eine DTT-Behandlung empfindlich ist, sollen Kell-negative Einheiten zugeführt werden, nachdem Alloantikörper mithilfe DTT-behandelter Erythrozyten ausgeschlossen oder identifiziert wurden.

Interferenz mit Serum-Protein-Elektrophorese und Immunfixations-Tests

Isatuximab kann durch Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) und Immunfixations-Assays (IFE), die zur Überwachung des M-Proteins angewendet werden, detektiert werden und könnte die Genauigkeit bei der Klassifikation des Ansprechens nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Isatuximab behandelt werden, müssen während der Behandlung und weitere 5 Monate nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Isatuximab bei Schwangeren vor. Mit Isatuximab wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt. Es ist bekannt, dass monoklonale Antikörper vom Typ Immunglobulin G1 nach dem ersten Trimester der Schwangerschaft die Plazenta passieren. Die Anwendung von Isatuximab bei Schwangeren wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Isatuximab in die Muttermilch übergeht. Es ist bekannt, dass humane IgG in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch übergehen, die Konzentrationen kurz danach jedoch abnehmen. Ein Risiko für das gestillte Kind während dieser kurzen Phase nach der Geburt kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Für diesen konkreten Zeitraum muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Isatuximab zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen. Anschließend könnte Isatuximab in der Stillzeit angewendet werden, falls klinisch erforderlich.

Fertilität

Es liegen keine Daten aus Mensch oder Tier vor, um potenzielle Auswirkungen auf die Fertilität bei Männern und Frauen zu beurteilen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Hinsichtlich der anderen mit Isatuximab angewendeten Arzneimittel sind die entsprechenden aktuellen Fachinformationen zu Rate zu ziehen.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

SARCLISA hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Erfahrungen aus klinischen Studien zu Überdosierungen von Isatuximab liegen nicht vor. In klinischen Studien wurden Dosen von Isatuximab von bis zu 20 mg/kg intravenös angewendet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Behandlung**

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit SARCLISA. Im Falle einer Überdosierung sind Patienten auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen zu überwachen und umgehend alle geeigneten Maßnahmen einzuleiten.

Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 der Fachinformation aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dauer der Haltbarkeit*Ungeöffnete Durchstechflasche*

3 Jahre

Nach der Verdünnung

Die chemische und physikalische Stabilität nach der Zubereitung der SARCLISA-Infusionslösung wurde für 48 Stunden bei 2 °C-8 °C, gefolgt von 8 Stunden (einschließlich der Infusionszeit) bei Raumtemperatur (15 °C-25 °C), nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Wenn das Produkt nicht sofort verwendet wird, liegt die Verantwortung für Aufbewahrungszeiten und -bedingungen vor der Verabreichung beim Anwender. Das Produkt sollte normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C-8 °C aufbewahrt werden, es sei denn, die Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

Bei der Aufbewahrung im Infusionsbeutel muss die Lösung nicht vor Licht geschützt werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Konzentrat mit 100 mg Isatuximab in einer 6-ml-Durchstechflasche aus farblosem, klarem Typ-I-Glas, verschlossen mit einem mit ETFE(Ethylen-Tetrafluorethylen-Copolymer)-beschichteten Bromobutylstopfen. Versiegelt sind die Durchstechflaschen mit einem Aluminiumsiegel mit grauem Flip-off-Deckel. Das Füllvolumen reicht aus, um 5 ml sicher entnehmen zu können (d. h. 5,4 ml). Packungsgrößen: 1 oder 3 Durchstechflaschen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

25 ml Konzentrat mit 500 mg Isatuximab in einer 30-ml-Durchstechflasche aus farblosem, klarem Typ-I-Glas, verschlossen mit einem mit ETFE(Ethylen-Tetrafluorethylen-Copolymer)-beschichteten Bromobutylstopfen. Versiegelt sind die Durchstechflaschen mit einem Aluminiumsiegel mit blauem Flip-off-Deckel. Das Füllvolumen reicht aus, um 25 ml sicher entnehmen zu können (d. h. 26 ml). Packungsgröße: 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung*Zubereitung zur intravenösen Anwendung*

Die Zubereitung der Infusionslösung hat unter aseptischen Bedingungen zu erfolgen.

- Die Dosis (mg) des SARCLISA-Konzentrats sollte auf Grundlage des Gewichts des Patienten berechnet werden (Bestimmung des Gewichts vor jedem Zyklus, damit die anzuwendende Dosis entsprechend angepasst werden kann, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Es können mehr als eine Durchstechflasche nötig sein, um die notwendige Dosis für den Patienten zu erhalten.
- Durchstechflaschen mit SARCLISA-Konzentrat sind vor dem Verdünnen visuell zu kontrollieren, um sicherzustellen, dass keine Partikel und Verfärbungen vorhanden sind.
- Die Durchstechflaschen dürfen nicht geschüttelt werden.
- Aus einem 250-ml-Infusionsbeutel einer 9-mg/ml-Natriumchloridlösung (0,9 %-ig) für Injektionszwecke oder einer 5 %-igen Glucoselösung wird das Volumen, das dem erforderlichen Volumen des SARCLISA-Konzentrats entspricht, entnommen.
- Das erforderliche Volumen des SARCLISA-Konzentrats aus der SARCLISA-Durchstechflasche entnehmen und in dem 250-ml-Infusionsbeutel mit 9-mg/ml-Natriumchloridlösung (0,9 %ig) für Injektionszwecke oder 5 %iger Glucoselösung verdünnen.
- Der Infusionsbeutel muss aus Polyolefin (PO), Polyethylen (PE), Polypropylen (PP), Polyvinylchlorid (PVC) mit Bis(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) oder Ethylenvinylacetat (EVA) hergestellt sein.
- Durch Umdrehen des Beutels vorsichtig die verdünnte Lösung homogenisieren. Nicht schütteln.

Anwendung

- Die Infusionslösung muss durch intravenöse Infusion mittels intravenösem Infusionsbesteck (aus PE, PVC mit oder ohne DEHP, Polybutadien [PBD] oder Polyurethan [PU]) mit In-Line-Filter (Polyethersulfon [PES], Polysulfon oder Nylon) angewendet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Die Infusionsdauer der Lösung ist abhängig von der Infusionsgeschwindigkeit (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
- Bei der Aufbewahrung nach der Zubereitung muss der Infusionsbeutel bei normalem Kunstlicht nicht vor Licht geschützt werden.
- SARCLISA-Lösung darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln durch denselben Infusionsschlauch infundiert werden.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß Risk Management Plan

Die Schulungsmaterialien für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken enthalten die folgenden Elemente:

- Die Informationsbroschüre für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken
- Den Patientenpass