

Isatuximab

(neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation geeignet)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar representing the dossier evaluation. It is divided into 18 segments of varying shades of blue. The first 12 segments are light blue, the next 3 are medium blue, and the last 3 are dark blue. The text 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in the first 12 segments.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-105

Version: 1.0

Stand: 13.11.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 2134

DOI: 10.60584/A25-105

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Isatuximab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation geeignet) –
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

13.08.2025

Interne Projektnummer

A25-105

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-105>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Isatuximab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation geeignet); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-105>.

Schlagwörter

Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason, Multiples Myelom, Nutzenbewertung

Keywords

Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone, Multiple Myeloma, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

Für die vorliegende Dossierbewertung wurde keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen eingebunden.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung wurden keine Betroffenen eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Hort
- Christiane Balg
- Anna-Katharina Barnert
- Reza Fathollah-Nejad
- Moritz Felsch
- Stefan Kobza
- Philip Kranz
- Ulrike Lampert
- Sabine Ostlender

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1	
Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2	
Verlauf des Projekts	1
1.3	
Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4	
Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Isatuximab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Isatuximab ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Isatuximab (in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.08.2025 übermittelt.

Für die vorliegende Bewertung war grundsätzlich die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin oder eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Zudem war grundsätzlich die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. In der vorliegenden besonderen Bewertungssituation – der pU legt selbst keine Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor – wurde auf die Einbindung externer Sachverständiger und Betroffener bzw. Patientenorganisationen verzichtet.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 D, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 D, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 D, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.12
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.15
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.18
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.19
I 6 Literatur	I.22
I Anhang A Suchstrategien.....	I.23
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.24

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.6
Tabelle 3: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.13
Tabelle 5: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.20

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MRD	minimale Resterkrankung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Isatuximab (in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.08.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionstherapie (im Folgenden Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist	■ eine Induktionstherapie bestehend aus: ▫ Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) - oder ▫ Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd)^b - oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) - oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VRd) ■ gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation ■ gefolgt von einer Konsolidierungstherapie^c bestehend aus: ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd)^d - oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VRd)^e ■ gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: ▫ Lenalidomid - oder ▫ Daratumumab + Lenalidomid (nur bei Anwendung einer Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie mit D-VRd)
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie c. Gemäß G-BA ist das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren. d. Nur bei Anwendung einer D-VTd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Nur bei Anwendung einer D-VRd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VRd mit einer anschließenden Erhaltungstherapie mit Daratumumab + Lenalidomid im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. C: Cyclophosphamid; D: Daratumumab; d: Dexamethason; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; R: Lenalidomid; T: Thalidomid; V: Bortezomib	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am Tag der Einreichung des Dossiers durch den pU (12.08.2025) am 12.08.2025 angepasst. Der pU bezieht sich bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in seinem Dossier maßgeblich auf ein Beratungsgespräch mit dem G-BA aus dem Jahr 2024. Der pU sieht abweichend vom zuvor genannten Beratungsgespräch nur die Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender ASZT und die Konsolidierungstherapie als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Eine Erhaltungstherapie sieht der pU nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst, da Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ausschließlich für die Induktionstherapie zugelassen sei. Darüber hinaus beschränkt der pU die Auswahl der Wirkstoffe in der Induktionstherapie auf Vierfach-Kombinationstherapien (im Detail Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason oder Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason). Diese Festlegung des pU stimmt nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 12.08.2025 überein. Insgesamt bleiben die Abweichungen des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ohne Konsequenz, da er weder gegenüber seiner noch gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA geeignete Daten vorlegt. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie zum direkten Vergleich von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU stellt in Modul 4 D Abschnitt 4.4 zusammengefasst die Ergebnisse der zulassungsbegründenden RCT GMMG-HD7 dar, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Übereinstimmend mit der Einschätzung des pU ist die Studie GMMG-HD7 nicht für die vorliegende Fragestellung geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Nachfolgend wird die Studie GMMG-HD7 beschrieben und die Nichteignung für die Nutzenbewertung begründet.

Vom pU dargestellte Evidenz – Studie GMMG-HD7

Bei der Studie GMMG-HD7 handelt es sich um eine laufende, offene RCT zum Vergleich von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, jeweils gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan mit

anschließender ASZT sowie nach erneuter Randomisierung einer Erhaltungstherapie mit Isatuximab + Lenalidomid oder Lenalidomid Monotherapie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine Hochdosistherapie und eine ASZT geeignet war.

In der Studie GMMG-HD7 wurden insgesamt 662 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert.

Die Studienbehandlung erfolgt unterteilt in die 2 Phasen Induktion und Erhaltung. Als Induktionstherapie erhalten die Patientinnen und Patienten nach der Randomisierung in beiden Studienarmen für 3 Zyklen (1 Zyklus entspricht 6 Wochen) eine Behandlung mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason. Im Interventionsarm erfolgt die Behandlung zusätzlich in Kombination mit Isatuximab. Daran schließt sich eine Stammzellmobilisierung, eine Hochdosistherapie mit Melphalan und eine ASZT an. Vor der Erhaltungstherapie wurden alle Patientinnen und Patienten erneut randomisiert, entweder auf eine Kombinationstherapie mit Lenalidomid + Isatuximab oder eine Monotherapie mit Lenalidomid jeweils verabreicht in einem 28-tägigen Zyklus bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten von nicht-akzeptabler Toxizität oder bis maximal 3 Jahren.

Die im Vergleichsarm als Induktionstherapie eingesetzte Wirkstoffkombination sowie eine Erhaltungstherapie mit Isatuximab und Lenalidomid sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

Primärer Endpunkt der Studie GMMG-HD7 ist die minimale Resterkrankungs(MRD)-Negativitätsrate und das progressionsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie GMMG-HD7 nicht umgesetzt

Der G-BA hat im Rahmen seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Induktionstherapie folgende Optionen festgelegt:

- Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason oder
- Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie) oder
- Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason oder
- Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason

Die in der Studie GMMG-HD7 im Vergleichsarm eingesetzte Induktionstherapie mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason entspricht somit nicht der Festlegung des G-BA.

Für die Erhaltungstherapie hat der G-BA in seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie folgende Optionen festgelegt:

- Lenalidomid
- Daratumumab + Lenalidomid (nur bei Anwendung einer Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie mit der Wirkstoffkombination Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason)

Davon abweichend wurde in der Studie GMMG-HD7 nach der ASZT eine erneute Randomisierung aller Patientinnen und Patienten für die Erhaltungstherapie durchgeführt. Die Patientinnen und Patienten wurden auf einen Arm mit einer Lenalidomid Monotherapie und einen Arm mit einer Isatuximab + Lenalidomid Kombinationstherapie aufgeteilt. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Zusammenfassend entsprechen Induktions- und Erhaltungstherapie im Vergleichsarm nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit liegen keine Daten zum Vergleich von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Tabelle 3: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist	▪ eine Induktionstherapie bestehend aus: ▫ Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) - oder ▫ Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd)^b - oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) - oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VRd) ▪ gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation ▪ gefolgt von einer Konsolidierungstherapie^c bestehend aus: ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd)^d - oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VRd)^e ▪ gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: ▫ Lenalidomid - oder ▫ Daratumumab + Lenalidomid (nur bei Anwendung einer Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie mit D-VRd)	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie c. Gemäß G-BA ist das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren. d. Nur bei Anwendung einer D-VTd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Nur bei Anwendung einer D-VRd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VRd mit einer anschließenden Erhaltungstherapie mit Daratumumab + Lenalidomid im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. C: Cyclophosphamid; D: Daratumumab; d: Dexamethason; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; R: Lenalidomid; T: Thalidomid; V: Bortezomib		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionstherapie (im Folgenden Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist	▪ eine Induktionstherapie bestehend aus: ▫ Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) - oder ▫ Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd)^b - oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) - oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VRd) ▪ gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation ▪ gefolgt von einer Konsolidierungstherapie^c bestehend aus: ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd)^d - oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VRd)^e ▪ gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: ▫ Lenalidomid - oder ▫ Daratumumab + Lenalidomid (nur bei Anwendung einer Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie mit D-VRd)
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie c. Gemäß G-BA ist das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren. d. Nur bei Anwendung einer D-VTd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Nur bei Anwendung einer D-VRd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VRd mit einer anschließenden Erhaltungstherapie mit Daratumumab + Lenalidomid im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. C: Cyclophosphamid; D: Daratumumab; d: Dexamethason; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; R: Lenalidomid; T: Thalidomid; V: Bortezomib	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am Tag der Einreichung des Dossiers durch den pU (12.08.2025) am 12.08.2025 gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst. Der pU bezieht sich bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in seinem Dossier maßgeblich auf ein Beratungsgespräch mit dem G-BA aus dem Jahr 2024 [2]. Der pU sieht abweichend vom zuvor genannten Beratungsgespräch nur die Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender ASZT und die Konsolidierungstherapie als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Eine Erhaltungstherapie sieht der pU nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst, da Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ausschließlich für die Induktionstherapie zugelassen sei. Darüber hinaus beschränkt der pU die Auswahl der Wirkstoffe in der Induktionstherapie auf Vierfach-Kombinationstherapien (im Detail Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason oder Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason). Diese Festlegung des pU stimmt nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 12.08.2025 überein. Insgesamt bleiben die Abweichungen des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ohne Konsequenz, da er weder gegenüber seiner noch gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA geeignete Daten vorlegt. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (siehe Tabelle 4).

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (Stand zum 03.07.2025)
- bibliografische Recherche zu Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (letzte Suche am 03.07.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (letzte Suche am 03.07.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (letzte Suche am 04.07.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (letzte Suche am 27.08.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie zum direkten Vergleich von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU stellt in Modul 4 D Abschnitt 4.4 zusammengefasst die Ergebnisse der zulassungsbegründenden RCT GMMG-HD7 [3] dar, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Übereinstimmend mit der Einschätzung des pU ist die Studie GMMG-HD7 nicht für die vorliegende Fragestellung geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Nachfolgend wird die Studie GMMG-HD7 beschrieben und die Nichteignung für die Nutzenbewertung begründet.

Vom pU dargestellte Evidenz – Studie GMMG-HD7

Bei der Studie GMMG-HD7 handelt es sich um eine laufende, offene RCT zum Vergleich von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, jeweils gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan mit anschließender ASZT sowie nach erneuter Randomisierung einer Erhaltungstherapie mit Isatuximab + Lenalidomid oder Lenalidomid Monotherapie. Eingeschlossen wurden

erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine Hochdosistherapie und eine ASZT geeignet war.

In der Studie GMMG-HD7 wurden insgesamt 662 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Randomisierung für die Induktionsphase erfolgte stratifiziert nach Krankheitsstadium (Stadium I/II vs. Stadium III vs. nicht klassifiziert; basierend auf dem International Staging System). Die Studie wurde ausschließlich an deutschen Studienzentren durchgeführt.

Die Studienbehandlung erfolgt unterteilt in die 2 Phasen Induktion und Erhaltung. Als Induktionstherapie erhalten die Patientinnen und Patienten nach der Randomisierung in beiden Studienarmen für 3 Zyklen (1 Zyklus entspricht 6 Wochen) eine Behandlung mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason. Im Interventionsarm erfolgt die Behandlung zusätzlich in Kombination mit Isatuximab. Daran schließt sich eine Stammzellmobilisierung, eine Hochdosistherapie mit Melphalan und eine ASZT an. Vor der Erhaltungstherapie wurden alle Patientinnen und Patienten erneut randomisiert, entweder auf eine Kombinations-therapie mit Lenalidomid + Isatuximab oder eine Monotherapie mit Lenalidomid jeweils verabreicht in einem 28-tägigen Zyklus bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten von nicht-akzeptabler Toxizität oder bis maximal 3 Jahren.

Die im Vergleichsarm als Induktionstherapie eingesetzte Wirkstoffkombination sowie eine Erhaltungstherapie mit Isatuximab und Lenalidomid sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

Primärer Endpunkt der Studie GMMG-HD7 ist die minimale Resterkrankungs(MRD)-Negativitätsrate und das progressionsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie GMMG-HD7 nicht umgesetzt

Der G-BA hat im Rahmen seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Induktionstherapie folgende Optionen festgelegt:

- Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason oder
- Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie) oder
- Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason oder
- Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason

Die in der Studie GMMG-HD7 im Vergleichsarm eingesetzte Induktionstherapie mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason entspricht somit nicht der Festlegung des G-BA.

Für die Erhaltungstherapie hat der G-BA in seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie folgende Optionen festgelegt:

- Lenalidomid
- Daratumumab + Lenalidomid (nur bei Anwendung einer Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie mit der Wirkstoffkombination Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason)

Davon abweichend wurde in der Studie GMMG-HD7 nach der ASZT eine erneute Randomisierung aller Patientinnen und Patienten für die Erhaltungstherapie durchgeführt. Die Patientinnen und Patienten wurden auf einen Arm mit einer Lenalidomid Monotherapie und einen Arm mit einer Isatuximab + Lenalidomid Kombinationstherapie aufgeteilt. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Zusammenfassend entsprechen Induktions- und Erhaltungstherapie im Vergleichsarm nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit liegen keine Daten zum Vergleich von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine ASZT geeignet ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist	▪ eine Induktionstherapie bestehend aus: ▫ Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) - oder ▫ Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd)^b - oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) - oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VRd) ▪ gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation ▪ gefolgt von einer Konsolidierungstherapie^c bestehend aus: ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd)^d - oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VRd)^e ▪ gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: ▫ Lenalidomid - oder ▫ Daratumumab + Lenalidomid (nur bei Anwendung einer Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie mit D-VRd)	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie c. Gemäß G-BA ist das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren. d. Nur bei Anwendung einer D-VTd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Nur bei Anwendung einer D-VRd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VRd mit einer anschließenden Erhaltungstherapie mit Daratumumab + Lenalidomid im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. C: Cyclophosphamid; D: Daratumumab; d: Dexamethason; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; R: Lenalidomid; T: Thalidomid; V: Bortezomib		

Die oben beschriebene Einschätzung entspricht der des pU.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2024-B-210 [unveröffentlicht]. 2024.
3. Goldschmidt H, Mai EK, Bertsch U et al. Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol 2022; 9(11): e810. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(22\)00263-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00263-0).

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Isatuximab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(isatuximab OR SAR-650984) AND (bortezomib OR PS-341 OR LDP-341)[Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(isatuximab* OR SAR-650984 OR (SAR 650984) OR SAR650984) AND (bortezomib* OR PS-341 OR (PS 341) OR PS341 OR LDP-341 OR (LDP 341) OR LDP341)

3. Clinical Trials Information System (CTIS)

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
isatuximab, SAR-650984, SAR650984 [Contain any of these terms]

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformationen von SARCLISA® mit Stand Juli 2025 entnommen.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Dosierung und Art der Anwendung

Prämedikation

Prävention von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Um das Risiko und Ausmaß von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion 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.*

20 mg Dexamethason (intravenös an den Tagen der Infusion von Isatuximab und/oder Carfilzomib und oral an den anderen Tagen): bei Anwendung in Kombination mit Isatuximab und Carfilzomib.

20 mg Dexamethason (intravenös an den Tagen der Infusion von Isatuximab und oral an den anderen Tagen): bei Anwendung in Kombination mit Isatuximab, Bortezomib und Lenalidomid.

- *10 mg Montelukast oral (oder Äquivalent), mindestens in Zyklus 1.*
- *650 mg bis 1.000 mg Paracetamol oral (oder Äquivalent).*
- *H2-Antagonisten (50 mg Ranitidin i. v. oder Äquivalent [z. B. Cimetidin]) oder orale Protonenpumpenhemmer (z. B. Omeprazol, Esomeprazol).*

- 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, Isatuximab und Carfilzomib oder Isatuximab, Bortezomib und Lenalidomid.

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 Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion auftritt, kann der Bedarf einer weiteren Prämedikation überdacht werden.

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 3 oder Grad 4 oder eine febrile Neutropenie und/oder neutropenische Infektion auf, ist die Anwendung von SARCLISA bis zur Erholung aufzuschieben oder zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Prävention von Infektionen

Eine antibakterielle und antivirale Prophylaxe (wie z. B. Herpes-zoster-Prophylaxe) gemäß den Therapieleitlinien sollte während der Behandlung erwogen werden (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 (Isa-Pd) oder in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (Isa-Kd) oder in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd).

Die Dosierungsschemata für SARCLISA sind in Tabelle 1-13, Tabelle 1-14 und Tabelle 1-15 aufgeführt:

Tabelle 1-13: SARCLISA-Dosierungsschema in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason

Zyklus	Dosierungsschema
Zyklus 1 (28-Tage-Zyklus)	Tag 1, 8, 15 und 22 (wöchentlich)
Zyklus 2 und danach (28-Tage-Zyklen)	Tag 1, 15 (alle 2 Wochen)

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

Tabelle 1-14: SARCLISA-Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom (NDMM), die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet sind (IMROZ)

Zyklus	Dosierungsschema
Zyklus 1 (42-Tage-Zyklus)	Tag 1, 8, 15, 22 und 29
Zyklus 2 bis 4 (42-Tage-Zyklen)	Tag 1, 15 und 29 (alle 2 Wochen)
Zyklus 5 bis 17 (28-Tage-Zyklen)	Tag 1 und 15 (alle 2 Wochen)
Zyklus 18 und danach (28-Tage-Zyklen)	Tag 1 (alle 4 Wochen)

Von Zyklus 1 bis 4 besteht jeder Behandlungszyklus aus 42 Tagen und ab Zyklus 5 aus 28 Tagen. Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, bis es zu einer Krankheitsprogression oder zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität kommt.

Tabelle 1-15: SARCLISA-Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für Patienten mit NDMM, die für eine ASZT geeignet sind (GMMG-HD7)

Zyklus	Dosierungsschema
<i>Induktionsbehandlung</i>	
Zyklus 1 (42-Tage-Zyklus)	Tag 1, 8, 15, 22 und 29
Zyklus 2 bis 3 (42-Tage-Zyklen)	Tag 1, 15 und 29 (alle 2 Wochen)
Stopp für die Intensivierungsbehandlung (Hochdosis-Chemotherapie und ASZT), gefolgt von einer Erhaltungstherapie gemäß Behandlungsstandard	

Jeder Behandlungszyklus besteht aus 42 Tagen.

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

Versäumte Dosis

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 Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei Patienten auftreten (siehe „Art der Anwendung“ unten), bei einer Neutropenie vom Grad 3 oder 4, bei einer febrilen Neutropenie und/oder einer neutropenischen Infektion (siehe „Behandlung von Neutropenien“ oben).

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Basierend auf populationspharmakokinetischen Analysen und klinischen Daten wird bei Patienten mit leichter (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] ≥ 60 - < 90 ml/min/1,73m²) bis schwerer (GFR < 30 ml/min/1,73m²) Nierenfunktionsstörung, einschließlich terminaler Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min/1,73m²), 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 (Gesamtbilirubin > 1 - bis 1,5-fache obere Grenze des Normwerts [upper limit of normal, ULN] oder Aspartataminotransferase [AST] $> ULN$). Wenngleich nur unzureichende Daten zu Patienten mit mittelschwerer (Gesamtbilirubin $> 1,5$ - bis 3-fache ULN und jegliche AST) und schwerer (Gesamtbilirubin > 3 -fache ULN und jegliche AST) 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

Außerhalb der zugelassenen Indikationen wurde SARCLISA bei Kindern im Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphatischer oder myeloischer Leukämie untersucht, die Wirksamkeit wurde jedoch nicht nachgewiesen. Zurzeit verfügbare Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation angegeben.

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 1-16 angegebenen Infusionsgeschwindigkeit intravenös anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die schrittweise Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit ist nur in Betracht zu ziehen, wenn keine Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Tabelle 1-16: Infusionsgeschwindigkeiten bei Anwendung von SARCLISA

	Verdünnungs- volumen	Initiale Geschwindig- keit	Reaktion im Zusammen- hang mit einer Infusion bleibt aus	Steigerung der Geschwindigkeit	Maximale Geschwindig- keit
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 Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei Patienten auftreten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation):

- Bei Patienten, bei denen eine Intervention erforderlich ist (mittelschwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad 2), ist eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion zu erwägen und zusätzlich können symptombezogen 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 wieder aufgenommen werden. Treten nach 30 Minuten keine erneuten Symptome auf, kann die Infusionsgeschwindigkeit auf die Anfangsgeschwindigkeit erhöht und anschließend wie in Tabelle 1-16 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.*
- Bei Überempfindlichkeitsreaktionen oder bei Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad ≥ 3 ist die Behandlung mit SARCLISA dauerhaft abzusetzen.*

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.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

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 sowie bei 24,0 % der in der IMROZ-Studie mit Isa-VRd behandelten Patienten und bei 12,7 % der in der Induktionsphase der GMMG-HD7-Studie mit Isa-VRd behandelten Patienten wurden Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, meistens leicht oder mittelschwer, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In ICARIA-MM traten alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion während der ersten SARCLISA-Infusion auf und bildeten sich bei 98 % der Infusionen am selben Tag zurück. Die häufigsten Symptome dieser Reaktionen waren Dyspnoe, Husten, Schüttelfrost und Übelkeit. Die häufigsten schweren Anzeichen und Symptome waren Hypertonie, Dyspnoe und Bronchospasmus. In IKEMA traten die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion in 99,2 % der Fälle am Tag der Infusion auf. Bei den mit Isa-Kd behandelten Patienten trat die Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion bei 94,4 % der hiervon betroffenen

Patienten im ersten Behandlungszyklus auf. Alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bildeten sich zurück. Die häufigsten Symptome dieser Reaktionen waren Husten, Dyspnoe, nasale Kongestion, Erbrechen und Übelkeit. Die häufigsten schweren Anzeichen und Symptome waren Hypertonie und Dyspnoe. In IMROZ traten die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei allen Patienten am Tag der Infusion überwiegend während der ersten SARCLISA-Infusion auf und bildeten sich bei 97,3 % der Patienten am selben Tag zurück. Alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bildeten sich zurück. Die häufigsten Symptome dieser Reaktionen waren Dyspnoe und Schüttelfrost. Das häufigste schwere Anzeichen und Symptom war Hypertonie. In GMMG-HD7 traten während der Induktionsphase bei den mit Isa-VRd behandelten Patienten bei 88,1 % derjenigen, die eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion entwickelten, diese bei der ersten Infusion auf und bei 21,4 % bei den nachfolgenden Infusionen. Alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bildeten sich zurück (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Allerdings wurden auch schwerwiegende Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, einschließlich schwerer anaphylaktischer Reaktionen, nach der Anwendung von SARCLISA beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Um das Risiko und Ausmaß von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zu verringern, sind Patienten vor der SARCLISA-Infusion mit einer Prämedikation Montelukast (mindestens in Zyklus 1), Paracetamol, Diphenhydramin oder 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 wurde eine Neutropenie bei 96,1 % der Patienten in Form von auffälligen Laborwerten und bei 46,7 % der Patienten als Nebenwirkung (1) berichtet, 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 wurde eine Neutropenie bei 54,8 % der Patienten in

Form von auffälligen Laborwerten und bei 4,5 % der Patienten als Nebenwirkung (1) berichtet, 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. Bei mit Isa-VRd behandelten Patienten in IMROZ wurde eine Neutropenie bei 87,5 % der Patienten in Form von auffälligen Laborwerten und bei 30 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet, wobei eine Neutropenie vom Grad 3-4 bei 54,4 % der Patienten als auffälliger Laborwert (35,7 % mit Grad 3 und 18,6 % mit Grad 4) und bei 30 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet wurde. Neutropenische Komplikationen wurden bei 12,5 % der Patienten beobachtet, darunter febrile Neutropenie bei 2,3 % und neutropenische Infektionen bei 10,6 % der Patienten. Bei mit Isa-VRd behandelten Patienten wurde während der Induktionsphase in GMMG-HD7 eine Neutropenie bei 30,9 % der Patienten in Form von auffälligen Laborwerten und bei 16,1 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet, wobei eine Neutropenie vom Grad 3-4 bei 5,9 % der Patienten als auffälliger Laborwert (3,1 % mit Grad 3 und 2,8 % mit Grad 4) und bei 16,1 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet wurde (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 antibakterielle und antivirale Prophylaxe (wie z. B. Herpes-zoster-Prophylaxe) gemäß den Therapieleitlinien sollte während der Behandlung erwogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Sekundäre primäre Malignitäten

In ICARIA-MM wurden sekundäre primäre Malignitäten (second primary malignancies, SPMs) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 52,44 Monaten bei 10 Patienten (6,6 %), die mit Isa-Pd behandelt wurden, und bei 3 Patienten (2 %), die Pd erhielten, berichtet. Bei den SPMs handelte es sich bei sechs mit Isa-Pd und drei mit Pd behandelten Patienten um Hautkrebs, bei 3 mit Isa-Pd behandelten Patienten handelte es sich um andere solide Tumore als Hautkrebs (wobei ein Patient zusätzlich Hautkrebs hatte) und bei einem mit Isa-Pd behandelten Patienten um eine hämatologische bösartige Erkrankung (myelodysplastisches Syndrom) (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten setzten die Behandlung nach der Resektion des neuen Tumors fort, bis auf zwei mit Isa-Pd behandelte Patienten. Ein Patient entwickelte ein Melanom mit Metastasen und der andere Patient ein myelodysplastisches Syndrom. In der IKEMA-Studie wurden SPMs bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 56,61 Monaten bei 18 Patienten (10,2 %), die mit Isa-Kd behandelt wurden, und bei 10 Patienten (8,2 %), die Kd erhielten, berichtet. Bei den SPMs handelte es sich bei 13 Patienten (7,3 %), die mit Isa-Kd behandelt wurden, und bei 4 Patienten (3,3 %), die mit Kd behandelt wurden, um Hautkrebs. Bei 7 (4,0 %) der mit Isa-Kd behandelten Patienten und 6 (4,9 %) der mit Kd behandelten Patienten handelte es sich um andere solide Tumore als Hautkrebs und bei einem mit Kd behandelten Patienten (0,8 %) um eine hämatologische bösartige Erkrankung (akute myeloische Leukämie). Bei einem Patienten (0,6 %) im Isa-Kd-Arm war die Ätiologie des SPM unbekannt. Zwei Patienten (1,1 %) 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. In der IMROZ-Studie wurden SPMs bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 59,73 Monaten bei 42 Patienten (16,0 %), die mit Isa-VRd behandelt wurden (0,041 Ereignisse pro Patientenjahr), und bei 16 Patienten (8,8 %), die VRd erhielten (0,026 Ereignisse pro Patientenjahr), berichtet. Bei den SPMs handelte es sich bei 22 Patienten (8,4 %), die mit Isa-VRd behandelt wurden, und bei 7 Patienten (3,9 %), die mit VRd behandelt wurden, um Hautkrebs. Bei 17 (6,5 %) der mit Isa-VRd behandelten Patienten und 7 (3,9 %) der mit VRd behandelten Patienten handelte es sich um andere solide Tumore als Hautkrebs. Bei 3 (1,1 %) mit Isa-VRd behandelten Patienten und 2 (1,1 %) Patienten, die VRd erhielten, handelte es sich um hämatologische bösartige Erkrankungen. Patienten mit Hautkrebs setzten die Behandlung nach der Resektion des Hautkrebses fort, bis auf jeweils einen Patienten in den beiden Behandlungsgruppen. SPMs mit Todesfolge wurden bei 6 Patienten (2,3 %), die mit Isa-VRd behandelt wurden (neuroendokrines Hautkarzinom, malignes Melanom, Plattenepithelkarzinom der Haut, Plattenepithelkarzinom der Lunge, Kolorektalkarzinom

und rektales Adenokarzinom), und bei 2 Patienten (1,1 %), die VRd erhielten (Metastasen im Peritoneum und Adenokarzinom des Kolons), berichtet. In der GMMG-HD7-Studie wurden während der Induktion, Intensivierung und Nachbeobachtung bei Patienten, die noch kein 2. Mal randomisiert wurden, SPMs bei 2 Patienten (0,6 %), die mit Isa-VRd behandelt wurden, und bei 4 Patienten (1,2 %), die VRd erhielten, berichtet. Bei den SPMs handelte es sich bei einem Patienten (0,3 %), der mit VRd behandelt wurde, um Hautkrebs. Bei einem (0,3 %) der mit Isa-VRd behandelten Patienten und 2 (0,6 %) der mit VRd behandelten Patienten handelte es sich um andere solide Tumore als Hautkrebs. Bei einem (0,3 %) mit Isa-VRd behandelten Patienten und einem (0,3 %) Patienten, der VRd erhielt, handelte es sich um hämatologische bösartige Erkrankungen. Die Gesamtinzidenz von SPMs über alle mit SARCLISA behandelten Patienten beträgt 6,1 %. Ärzte sollen 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.

Tumorlysesyndrom

Bei Patienten, die Isatuximab erhalten haben, wurde über Fälle von Tumorlysesyndrom (TLS) berichtet. Die Patienten sollen engmaschig überwacht und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Interferenz mit serologischen Untersuchungen (indirekter Antiglobulin-Test)

Isatuximab bindet an CD38 (cluster of differentiation 38), das sich auf Erythrozyten befindet. Dies kann zu einem falsch positiven indirekten Antiglobulin-Test (indirekter Coombs-Test) führen. Diese Interferenz mit dem indirekten Coombs-Test kann für mindestens 6 Monate nach der letzten Infusion von SARCLISA bestehen bleiben. 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 ABO/Rh-kompatible Erythrozyten gemäß den Standards der lokalen Blutbanken gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Interferenz mit der Bestimmung des kompletten Ansprechens

Isatuximab ist ein monoklonaler IgG-Kappa-Antikörper, der sowohl durch Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) als auch durch Immunfixationsassays (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 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 Myelom-M-Proteins 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 Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mg Polysorbat 80 pro 1 ml Isatuximab-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, entsprechend 0,1 mg/kg Körpergewicht. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Isatuximab hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Pomalidomid oder Carfilzomib oder Bortezomib oder Lenalidomid 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 Immunfixationstests

Isatuximab kann durch Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) und Immunfixationsassays (IFE) detektiert werden, die zur Überwachung krankheitsbedingter monoklonaler Immunglobuline (M-Protein) angewendet 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). Bei Patienten mit persistierendem, sehr gutem partiellen Ansprechen, bei denen eine Interferenz mit Isatuximab vermutet wird, ist die Anwendung eines validierten Isatuximab-spezifischen IFE-Assays in Erwägung zu ziehen, um Isatuximab von verbleibendem endogenem M-Protein im Patientenserum zu unterscheiden und somit die Bestimmung eines vollständigen Ansprechens zu ermöglichen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung

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 zurate 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. Ermüdung/Fatigue und Schwindelgefühl wurden von Patienten berichtet, die SARCLISA anwendeten, was beim Führen eines Kraftfahrzeugs oder Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen ist. Hinsichtlich der anderen mit SARCLISA angewendeten Arzneimittel sind die entsprechenden aktuellen Fachinformationen zurate zu ziehen.

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.

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.

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 einem 0,22-µm-In-Line-Filter (Polyethersulfon [PES], Polysulfon oder Nylon) angewendet werden.*

- *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“*

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2).....	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)	II.12
II 2.1 Behandlungsdauer	II.13
II 2.2 Verbrauch.....	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.14
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.15
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.17
II 2.7 Versorgungsanteile	II.20
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 D, Abschnitt 3.6).....	II.21
II 4 Literatur	II.22

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.17

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
autoSZT	autologe Stammzelltransplantation
DRG	Diagnosis-related Group (diagnosebezogene Fallgruppe)
DRST	Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SMM	Smouldering multiple Myeloma (schwelendes multiples Myelom)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 D, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 D (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung des multiplen Myeloms stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Isatuximab [1]. Demnach ist Isatuximab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms bei Erwachsenen, für die eine autologe Stammzelltransplantation (autoSZT) geeignet ist, indiziert.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt den Bedarf an neuen Therapieoptionen, die unter anderem die Verlängerung des Gesamtüberlebens, die Verbesserung der Lebensqualität und die Linderung von Symptomen als auch die Verträglichkeit adressieren.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Plasmozytom und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) im Jahr 2022	–	6514
2	davon Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom (ICD-10 C90.0-) durch Ausschluss der Fälle mit ICD-10 C90.1-, C90.2- und C90.3-	95,6	6227
3	davon Patientinnen und Patienten mit therapiebedürftigem multiplen Myelom	92,98–96,26	5790–5994
4	davon Patientinnen und Patienten, die zu Therapiebeginn leben	93,46	5411–5602
5	davon Patientinnen und Patienten, für die eine autoSZT geeignet ist	31,42–32,53	1700–1822
6	davon Patientinnen und Patienten in der GKV	89,06	1514–1623

autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Plasmozytom und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) im Jahr 2022

Für die Schätzung der Inzidenz der Patientinnen und Patienten mit dem Diagnosecode C90 (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) für das Jahr 2022 zieht der pU die Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) heran [2].

Basierend auf den darin ausgewiesenen geschlechtsspezifischen Fallzahlen der Neuerkrankungen der Patientinnen und Patienten mit dem Diagnosecode C90 gemäß ICD-10 im Jahr 2022 gibt der pU eine Anzahl von 6514 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom (ICD-10 C90.0-) durch Ausschluss der Fälle mit ICD-10 C90.1-, C90.2- und C90.3-

Der pU weist darauf hin, dass die in Schritt 1 herangezogene Diagnosegruppe (ICD-10 C90.-) neben dem multiplen Myelom (C90.0-) auch die Plasmazellenleukämie (C90.1-), das extra-medulläre Plasmozytom (C90.2-) sowie das solitäre Plasmozytom (C90.3-) enthält. Zur Eingrenzung der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 auf das multiple Myelom (ICD-10 C90.0-) ermittelt der pU basierend auf den geschlechtsspezifischen Inzidenzangaben in den Datenbanken der Landeskrebsregister der Bundesländer (Diagnosejahre jeweils in Klammern) Niedersachsen und Schleswig-Holstein (jeweils 2023), Nordrhein-Westfalen, Hamburg und Saarlands (jeweils 2022) sowie Bremen und Baden-Württemberg (jeweils 2021) [3-9] einen

gewichteten mittleren Anteil der Fälle mit der Diagnose ICD-10 C90.0- an allen Fällen in der Diagnosegruppe mit ICD-10 C90.- in Höhe von 95,6 %.

Der pU wendet den Anteil von 95,6 % auf die in Schritt 1 berechnete Patientenzahl an und ermittelt so eine Anzahl von 6227 Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit therapiebedürftigem multiplen Myelom

Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom (SMM) sind nicht Teil der Zielpopulation, da diese zunächst nicht behandlungsbedürftig sind. Den Anteil dieser Patientengruppe an der Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 quantifiziert der pU zunächst mit 8 % bis 15 % und verweist auf vorherige Verfahren zu Daratumumab in der Indikation des multiplen Myeloms aus den Jahren 2020 und 2022 [10-13].

Gemäß den Angaben des pU sind davon jedoch diejenigen zu berücksichtigen, deren Erkrankung zu einem behandlungsbedürftigen multiplen Myelom progrediert. Um nun die Patientinnen und Patienten auszuschließen, deren Erkrankung nicht zu einem behandlungsbedürftigen multiplen Myelom progrediert, zieht er die zu Daratumumab im gleichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2021 beschriebene Spanne von 3,74 % bis 7,02 % heran [13]. Diese basiert auf einer Publikation zu einer Datenerhebung eines amerikanischen Krankenhauses, in der Daten von 421 Patientinnen und Patienten ausgewertet wurden, die zwischen den Jahren 2003 und 2015 mit SMM diagnostiziert wurden und gleichzeitig die Kriterien zu SMM der International Myeloma Working Group aus dem Jahr 2014 erfüllten. Die Autorinnen und Autoren weisen das Risiko einer Krankheitsprogression im 1. Jahr mit 18 %, annähernd 10 % pro Jahr für die nächsten 3 Jahre und ca. 4 % pro Jahr für die folgenden Jahre bis 10 Jahre nach Diagnose aus. Auf dieser Basis wurde im Dossier zu Daratumumab ein kumulierter Anteil von 53,21 % über 10 Jahre berechnet, in dem das SMM zu einem behandlungsbedürftigen multiplen Myelom progrediert. Anschließend wurde im Umkehrschluss ein Anteilswert von 46,79 % für Patientinnen und Patienten ohne behandlungsbedürftiges SMM ermittelt, welcher mit der Spanne der Patientinnen und Patienten mit SMM (8 % bis 15 %) multipliziert wurde und so als Ergebnis eine Spanne von 3,74 % bis 7,02 % ergibt.

Der pU bildet jeweils die Komplementärwerte und überträgt die Spanne (92,98 % bis 96,26 %) auf die Patientenzahl aus Schritt 2. Er ermittelt so 5790 bis 5994 Patientinnen und Patienten mit therapiebedürftigem multiplen Myelom.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die zu Therapiebeginn leben

Da laut pU Angaben aus der Literatur zu den bereits vor Therapiebeginn verstorbenen Patientinnen und Patienten fehlen, greift er auf Angaben aus dem bereits in Schritt 3 verwendeten Dossier zu Daratumumab zurück [13].

Darin bildete die Datenbasis für die Schätzung des Anteilswerts die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin, die Krankenkassendaten von ca. 4 Millionen Versicherten aus 70 verschiedenen Krankenkassen enthält. Es wurden anhand des ICD-10-Diagnosecodes C90.0- alle mit einem multiplen Myelom neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) oder im ambulanten (gesicherte Diagnose) Bereich ermittelt. Die Analyse erfolgte für den Zeitraum der Jahre 2013 und 2014. Zur Prüfung, ob es sich um eine Erstdiagnose handelte, wurde ein individueller Vorbeobachtungszeitraum von 8 Quartalen gewählt.

Im Dossier zu Daratumumab [13] wurden Patientinnen und Patienten, die nach der Diagnose und vor dem Start einer Therapie versterben, nicht der Zielpopulation zugerechnet. Dafür wurde ein Zeitraum betrachtet, der sich über das Quartal der Diagnose und das sich anschließende Quartal erstreckt. Es wurde ein Anteil von 6,54 % für die vor Therapiebeginn verstorbenen Patientinnen und Patienten ermittelt.

Der pU überträgt den Komplementärwert (93,46 %) auf die Patientenzahl aus Schritt 3 und berechnet eine Anzahl von 5411 bis 5602 Patientinnen und Patienten, die zu Therapiebeginn leben.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten, für die eine autoSZT geeignet ist

Für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die eine autoSZT geeignet ist, zieht der pU die vom Deutschen Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie (DRST) gemeldeten Fallzahlen autologer Ersttransplantationen heran.

Hierfür legt er den Jahresbericht 2023 des DRST [14] zugrunde, dem die Fallzahlen – gemeldet durch die autolog transplantierenden Zentren in Deutschland – für autologe Ersttransplantationen beim multiplen Myelom der Jahre 2013 bis 2023 zu entnehmen sind.

Der pU ermittelt schrittweise den Anteil der Fälle mit autoSZT und geht dabei folgendermaßen vor: Zunächst überträgt er die Anteilswerte der Schritte 2, 3 und 4 auf die vom ZfKD des RKI berichteten Neuerkrankungen der Diagnosegruppe ICD-10 C90 der Jahre 2013 bis 2022 (Stand: 05.09.2024). Anschließend dividiert der pU die berichteten Fallzahlen des DRST der Jahre 2013 bis 2022 durch die ermittelten Ergebnisse für die Jahre 2013 bis 2022 und berechnet so die Anteilswerte der Fälle mit autoSZT der jeweiligen Jahre [2]. Anschließend bildet er die gewichtete mittlere Anteilsspanne der Fälle mit autoSZT in Höhe von 31,42 % bis 32,53 % (gewichtet an allen Neuerkrankungen der Diagnosegruppe ICD-10 C90). Der pU multipliziert die Spanne mit der in Schritt 4 berechneten Patientenzahl und ermittelt so 1700 bis 1822 Patientinnen und Patienten, für die eine autoSZT geeignet ist.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils unter den Betroffenen von 89,06 % [15,16] ermittelt der pU eine Anzahl von 1514 bis 1623 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die von ihm ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund der zugrunde gelegten Inzidenz für das Jahr 2022 tendenziell unterschätzt. Die folgenden Aspekte sind dabei zu beachten:

Zu Schritt 1: neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Plasmozytom und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) im Jahr 2022

Es ist darauf hinzuweisen, dass generell die Daten des ZfKD für das Jahr 2022 noch als vorläufig anzusehen sind und mit einem Anstieg im 1-stelligen Prozentbereich zu rechnen ist [17].

Für das Jahr 2025 wird in der vorliegenden Bewertung deshalb davon ausgegangen, dass die Fallzahl höher liegt als die vom pU zugrunde gelegte für das Jahr 2022 (n = 6514), da gemäß einer Datenbankabfrage des ZfKD des RKI (Stand: 05.09.2024) die Fallzahlen in den Jahren 2012 bis 2021 zwischen 6928 und 7658 lagen [17].

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit therapiebedürftigem multiplen Myelom

Es ist – wie bereits in den Dossierbewertungen zu Daratumumab aus den Jahren 2020 und 2021 angemerkt [11,18] – im kumulierten Anteil, der sich auf die Progression des SMM zu einem behandlungsbedürftigen multiplen Myelom innerhalb von 10 Jahren bezieht und über Wahrscheinlichkeiten geschätzt wird, nicht berücksichtigt, dass Patientinnen und Patienten innerhalb dieses Zeitraums versterben können.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten, für die eine autoSZT geeignet ist

Das Vorgehen des pU, die Fallzahlen des DRST heranzuziehen, ist vor dem Hintergrund, dass diese bereits in Verfahren zu Daratumumab in der Indikation des multiplen Myeloms in den Jahren 2020 und 2021 [11,18] verwendet wurden, nachvollziehbar.

Dennoch bestehen Unsicherheiten. Beispielsweise ist es denkbar, dass in den Fallzahlen des DRST auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, deren Erkrankung im Betrachtungsjahr nicht neu diagnostiziert wurde. Andererseits wurden diejenigen Patientinnen und Patienten nicht erfasst, für die zwar zumindest initial eine autoSZT geeignet war, die sie jedoch letztlich nicht erhalten haben. In der Gesamtschau wird allerdings in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass diese Unsicherheiten ausreichend gering

sind, um die Unterschätzung (siehe Bewertung zu Schritt 1) der Patientenzahlen nicht infrage zu stellen.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Im letztmaligen Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2024 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf Basis des zugehörigen Dossiers [19] eine Anzahl von ca. 1750 bis 1910 Patientinnen und Patienten angegeben [20]. Die Herleitung der GKV-Zielpopulation beruhte im Wesentlichen auf den gemeldeten Fallzahlen autologer Ersttransplantationen aus dem DRST-Jahresbericht 2023. In der entsprechenden Dossierbewertung wurden die ermittelten Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation (1752 bis 1913 Patientinnen und Patienten) als in der Größenordnung plausibel bewertet [21]. Diese werden bevorzugt gegenüber der vom pU vorgelegten Anzahl von 1514 bis 1623 Patientinnen und Patienten, da die letztgenannte Spanne – wie oben erläutert – eine tendenzielle Unterschätzung darstellt.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU berechnet eine mittlere jährliche Änderungsrate für die Inzidenz (ICD-10 C90) für die Jahre 2018 bis 2022 in Höhe von –2,73 % und für die Jahre 2013 bis 2022 in Höhe von –0,68 %. Für die Prognose der 5- bzw. 10-Jahres-Prävalenz berechnet er für die Jahre 2016 bis 2020 eine mittlere jährliche Änderungsrate in Höhe von 0,47 % bzw. 1,77 % und für die Jahre 2011 bis 2020 in Höhe von 1,49 % bzw. 2,70 %. Hierzu zieht er die Angaben des ZfKD zur Inzidenz und 5- bzw. 10-Jahres-Prävalenz der Erkrankungen mit dem ICD-10-Code C90 (Stand: 05.09.2024) sowie den Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ des RKI heran [2,22-24]. Diese Änderungsraten nimmt er ebenfalls für die kommenden Jahre bis einschließlich 2030 an.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist	1514–1623	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund der zugrunde gelegten vorläufigen Inzidenz für das Jahr 2022 tendenziell unterschätzt. Die im letztmaligen Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2024 beschlossene Anzahl von ca. 1750 bis 1910 Patientinnen und Patienten [20] wird hingegen als in der Größenordnung plausibel bewertet und daher weiterhin bevorzugt.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 D (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionstherapie (im Folgenden Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason) benannt:

- eine Induktionstherapie bestehend aus:
 - Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason oder
 - Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) oder
 - Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason oder
 - Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autoSZT
- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie bestehend aus:
 - Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason) oder
 - Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason)
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus:
 - Lenalidomid oder
 - Daratumumab + Lenalidomid (nur bei Anwendung einer Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie mit Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason)

Abweichend von der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie sieht der pU eine Erhaltungstherapie nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Er begründet dies damit, dass die zu bewertende Kombination (Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason) ausschließlich für die Induktionstherapie zugelassen sei. Daher liefert der pU weder für die zu bewertende Therapie noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Kostenangaben zur Erhaltungstherapie. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt, da die

Fachinformation von Isatuximab [1] nach der Induktionstherapie eine Intensivierungsbehandlung (Hochdosischemotherapie und autoSZT), gefolgt von einer Erhaltungstherapie gemäß Behandlungsstandard vorsieht.

Der pU sieht somit nur die Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autoSZT und ggf. Konsolidierungstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie an. Darüber hinaus beschränkt der pU die Auswahl der Wirkstoffe in der Induktionstherapie auf Vierfach-Kombinationstherapien (im Detail Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason oder Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason).

Für die zu bewertende Therapie gibt der pU für die Hochdosischemotherapie Kosten für Melphalan an. Dies entspricht der Hochdosischemotherapie in der Zulassungsstudie GMMG-HD7. Wird eine andere Hochdosischemotherapie eingesetzt, so ergeben sich abweichende Kosten.

Für Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason macht der pU ausschließlich Angaben für die subkutane Darreichungsform.

Die Angaben zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch der Kombinationspartner von Isatuximab sowie Daratumumab entsprechen weitgehend dem Abschnitt 5.1 der jeweiligen Fachinformation von Isatuximab und Daratumumab [1,25].

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von

- Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason,
- Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason sowie
- Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason

entsprechen den Fachinformationen [1,25,26].

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen pro Gabe den Fachinformationen [1,25].

Für Dexamethason im Rahmen der Induktionstherapie mit Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason sowie im Rahmen der Konsolidierungstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt der pU den Verwurf nicht. Für Thalidomid in

der Konsolidierungstherapie mit Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason berücksichtigt der pU den Verwurf ebenfalls nicht.

Der Verbrauch der Wirkstoffe Isatuximab und Daratumumab als intravenöse Gabe richtet sich nach dem Körpergewicht [26,27]. Der Verbrauch von Bortezomib richtet sich nach der Körperoberfläche [28]. Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße Erwachsener gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 zugrunde [29].

Für die Dosis und das Schema von Dexamethason im Rahmen der zu bewertenden Therapie weist die Fachinformation von Daratumumab u. a. auf Abschnitt 5.1 „Pharmakodynamische Eigenschaften“ hin [25]. Dort wird ausgeführt, dass Dexamethason in der entsprechenden Studie oral oder intravenös verabreicht wurde. Der pU geht bei der Kostenberechnung von Dexamethason durchgehend von einer oralen Gabe aus.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.07.2025 wieder.

Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autoSZT

Zur Kostenbestimmung der Hochdosischemotherapie mit Melphalan und der anschließenden autoSZT setzt der pU die beiden folgenden diagnosebezogenen Fallgruppen (DRGs) gemäß Fallpauschalenkatalog 2025 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [30] an:

- A42C (Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter > 15 Jahre, ohne schwerste CC, ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation) und
- A15D (Knochenmarktransplantation / Stammzelltransfusion, autogen, bei Plasmozytom, ohne bestimmte Entnahme)

Der pU weist dafür entsprechende Kosten in Höhe von 4440,07 € und 21 804,65 € – jeweils berechnet als Summe aus DRG- und Pflegeerlös – als Jahrestherapiekosten (Gesamtsumme: 26 244,72 €) aus.

Es ist auf die folgenden Aspekte hinzuweisen:

- Je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen und anderer ggf. erfolgter Beatmungstunden können die tatsächlichen DRG-Erlöse abweichen.
- Es können sich abweichende Kosten ergeben, falls die Stammzellentnahme ambulant erfolgt.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebene Spanne der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ergibt sich aus den Fachinformationen [25,27]. Es können weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wie beispielsweise die regelmäßige Kontrolle des Blutbildes sowohl in den Induktionsphasen aller 3 Kombinationstherapien als auch in den Konsolidierungsphasen der beiden Kombinationstherapien mit Daratumumab gemäß den jeweiligen Fachinformationen [1,25] berücksichtigt werden.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind je applikationsfertiger Einheit zum Stand 01.06.2025 plausibel [31].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Induktionstherapie

Der pU ermittelt für die Induktionstherapie mit Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 35 276,12 € bis 35 277,63 €. Für die Induktionstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason bzw. Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 76 595,67 € bis 76 597,31 € bzw. 74 480,09 € bis 74 481,73 €. Sie bestehen jeweils aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Arzneimittelkosten der Induktionstherapie mit Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason sind – trotz fehlender Berücksichtigung von Verwurf (siehe Abschnitt II 2.2) – in der Größenordnung plausibel. Die Arzneimittelkosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason bzw. Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason sind plausibel.

Es können jeweils Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden. Die jeweiligen Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autoSZT

Je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen und anderer ggf. erfolgter Beatmungstunden können die tatsächlichen DRG-Erlöse abweichen. Zusätzlich können sich abweichende Kosten ergeben, falls die Stammzellentnahme ambulant erfolgt.

Konsolidierungstherapie

Der pU ermittelt für die Konsolidierungstherapien mit Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason bzw. Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason Jahrestherapiekosten in Höhe von 26 643,52 € bis 26 644,07 € bzw. 25 599,56 € bis 25 600,11 €. Sie bestehen jeweils aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten gemäß Hilfstaxe.

Die Arzneimittelkosten der Konsolidierungstherapie mit Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason sind wegen des nicht berücksichtigten Verwurfs (siehe Abschnitt II 2.2) unterschätzt. Die Arzneimittelkosten der Konsolidierungstherapie mit Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason sind – trotz fehlender Berücksichtigung von Verwurf (siehe Abschnitt II 2.2) – in der Größenordnung plausibel.

Es können jeweils Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden. Die jeweiligen Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Induktionstherapie	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist					
Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason		31 653,02	123,11–124,61	3500,00	35 276,12–35 277,63	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es können Kosten für weitere zusätzliche GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
gefolgt von						
Hochdosisschemotherapie und anschließender autologer Stammzelltransplantation		keine Angaben ^b			26 244,72	Wird für die Hochdosisschemotherapie nicht der vom pU angesetzte Wirkstoff Melphalan verwendet, so ergeben sich abweichende Kosten. Darüber hinaus können die Kosten je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen und anderer ggf. erfolgter Beatmungstunden abweichen. Zusätzlich können sich abweichende Kosten ergeben, falls die Stammzellentnahme ambulant erfolgt.
gefolgt von Erhaltungstherapie		keine Angaben				–

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^a	Jahres-therapie-kosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Induktionstherapie	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzell-transplantation geeignet ist	keine Angaben				–
Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		keine Angaben				–
Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason ^c		keine Angaben				–
Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason		74 857,11 ^d	138,55 ^d – 140,20 ^d	1600,00 ^d	76 595,67 ^d – 76 597,31 ^d	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Es können Kosten für weitere zusätzliche GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason		72 749,83	130,26– 131,90	1600,00	74 480,09– 74 481,73	
gefolgt von						
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzell-transplantation		keine Angaben ^b			26 244,72	Die tatsächlichen Kosten können je nach Komplexitätsgrad des Falles, möglicher Nebendiagnosen und anderer ggf. erfolgter Beatmungstunden abweichen. Zusätzlich können sich abweichende Kosten ergeben, falls die Stammzellentnahme ambulant erfolgt.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leis- tungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfs- taxe) in € ^a	Jahres- therapie- kosten in € ^a	Kommentar
gefolgt von Konso- lidierungstherapie	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzell- transplantation geeignet ist					
Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason ^e		25 805,44	38,08– 38,63	800,00	26 643,52– 26 644,07	Die Arzneimittelkosten sind wegen des nicht berücksichtigten Verwurfs unterschätzt. Es können Kosten für weitere zusätzliche GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^f		24 758,72	40,84– 41,39	800,00	25 599,56– 25 600,11	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es können Kosten für weitere zusätzliche GKV-Leistungen anfallen, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
gefolgt von Erhaltungstherapie						
Lenalidomid		keine Angaben				–
Daratumumab + Lenalidomid ^g		keine Angaben				–
a. Angaben des pU b. Der pU nimmt keine Aufteilung der Jahrestherapiekosten auf die einzelnen Kostenarten vor. c. nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [32] d. Die Angaben beziehen sich auf die Kosten bei einer subkutanen Anwendung von Daratumumab. e. nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason f. nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason g. nur bei Anwendung einer Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie mit Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Eine quantitative Einschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ist laut pU mit hoher Unsicherheit behaftet. Er weist auf die Kontraindikationen gemäß der Fachinformation von Isatuximab [1] hin.

Der pU führt aus, dass Isatuximab sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden kann. Es sei jedoch davon auszugehen, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom im ambulanten Bereich mit Isatuximab behandelt wird.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 D, Abschnitt 3.6)

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Sanofi-Aventis. Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 07.2025.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland 2013-2022 [online]. 2025. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.htm.
3. Krebsregister Bremen. Datenbankabfrage ICD-10 C90 und C90.0 [online]. 2025. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/database/age>.
4. Krebsregister Baden-Württemberg. Datenbankabfrage ICD-10 C90 und C90.0 [online]. 2025. URL: <https://krebsregister-bw.de/CARESS/index.html#/database/timeline>.
5. Krebsregister Hamburg. Datenbankabfrage ICD-10 C90 und C90.0 [online]. 2025. URL: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/age>.
6. Krebsregister Niedersachsen. Datenbankabfrage ICD-10 C90 und C90.0 [online]. 2025. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/timeline>.
7. Krebsregister Nordrhein-Westfalen. Datenbankabfrage ICD-10 C90 und C90.0 [online]. 2025. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/timeline>.
8. Krebsregister Schleswig-Holstein. Datenbankabfrage ICD-10 C90 und C90.0 [online]. 2025. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/iWOB/index.html#/database/timeline>.
9. Krebsregister Saarland. Datenbankabfrage ICD-10 C90 und C90.0 [online]. 2025. URL: <https://krebsregister.saarland.de/daten-auswertungen-veroeffentlichungen/datenbank/>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-15_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-126_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.

12. Janssen-Cilag. Daratumumab (Darzalex); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 09.10.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/#dossier>.
13. Janssen-Cilag. Daratumumab (Darzalex); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 09.10.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/744/#dossier>.
14. Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantationen und Zelltherapie. Jahresbericht 2023 [online]. 2023. URL: <https://drst.de/wp-content/uploads/2024/08/jb2023.pdf>.
15. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar-Dezember 2024 [online]. 2024. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2024.pdf.
16. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) 2024 [online]. 2025. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1396674>.
17. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage; Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland; Altersgruppen: 0 - 85+; Multiples Myelom (C90) Jahre: 2014 - 2022 (letzte Aktualisierung: 05.09.2024) [online]. 2024 [Zugriff: 09.10.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-14_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_1-0.pdf.
19. Johnson & Johnson. Daratumumab (Darzalex); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 09.10.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1154/#dossier>.

20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V);

Daratumumab (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason) [online]. 2025 [Zugriff: 26.08.2025]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7208/2025-05-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-1138_BAnz.pdf.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation geeignet); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: 04.03.2025]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-114>.

22. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.

23. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: 10-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland 2011 - 2019 [online]. 2025. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

24. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland 2011 - 2019 [online]. 2025. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

25. Janssen-Cilag International. Fachinformation DARZALEX 1.800 mg Injektionslösung [online]. 04.2025. URL: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Germany/SMPC/DE-PL-0063.pdf>.

26. Janssen-Cilag International. Fachinformation DARZALEX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 04.2025. URL: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Germany/SMPC/DE-PL-0009.pdf>.

27. Sanofi-Aventis Deutschland. Berechnungen zur GKV-Zielpopulation für neudiagnostizierte MM-Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

28. medac. Fachinformation Bortezomib medac 2,5 mg [online]. 11.2021. URL: https://www.medac.eu/fileadmin/user_upload/medac-eu/SPCs/Germany/spc-de-Bortezomib_medac_2_5mg.pdf.

29. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht [online]. 2023. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#>.

30. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus. Fallpauschalenkatalog 2025 [online]. 2025. URL: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2025/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-2025>.

31. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 21.07.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf.

32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 2025 [Zugriff: 29.08.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-1031/AM-RL-VI-Off-label-2025-08-22.pdf>.