

Tragende Gründe

zum 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)

Isatuximab (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom,
Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination
mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason)

Vom 7. August 2025

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet Isatuximab (Sarclisa) gemäß Fachinformation.....	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung	13
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	14
2.4	Therapiekosten	15
2.5	Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können	28
3.	Bürokratiekostenermittlung	32
4.	Verfahrensablauf	32

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Isatuximab (Sarclisa) wurde am 1. Februar 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 20. Januar 2025 hat Isatuximab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 5. Februar 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Isatuximab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Isatuximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Isatuximab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet Isatuximab (Sarclisa) gemäß Fachinformation

Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.08.2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason:

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison
oder
- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison
oder
- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison
oder
- Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und 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]

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.

4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Neben Isatuximab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Wirkstoffe zugelassen:

Bendamustin, Carmustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Melphalan, Vincristin, Bortezomib, Daratumumab, Lenalidomid, Thalidomid, Dexamethason, Prednisolon und Prednison.

Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner gebunden. Zudem ist die Kombination aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason im Off-Label-Use verordnungsfähig.

zu 2. Gemäß Anwendungsgebiet sind die Patienten nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Daratumumab – Beschluss vom 16. Mai 2024 (Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)
- Daratumumab – Beschluss vom 18. März 2022 (Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

- Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms (Beschluss vom 20. Mai 2021)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegen schriftliche Äußerungen der AkdÄ sowie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Aus der vorliegenden Evidenz zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, welche nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, geht eine Empfehlung für 3- oder 4-fach-Kombinationstherapien hervor, die auf einem Immunmodulator und/oder Proteasom-inhibitor basieren. Diesbezüglich kommen nach Zulassungsstatus die Kombinationstherapien Bortezomib + Melphalan + Prednison, Thalidomid + Melphalan + Prednison, Lenalidomid + Melphalan + Prednison sowie die Kombinationstherapie Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason in Betracht. Die Zweifachkombination aus Lenalidomid + Dexamethason wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zudem sind zwei Kombinationstherapien basierend auf dem CD38-Antikörper Daratumumab für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, zugelassen. Für die Kombinationstherapie Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison stellte der G-BA mit Beschluss vom 16. Mai 2024 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Kombinationstherapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Für die Kombinationstherapie Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason wurde vom G-BA mit Beschluss vom 18. März 2022 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen

Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid + Dexamethason festgestellt. Beide Kombinationstherapien haben Eingang in aktuelle Leitlinien gefunden.

Die Evidenz für die Kombinationstherapie Lenalidomid + Melphalan + Prednison stellt sich im Vergleich zu den anderen Kombinationstherapien insgesamt schlechter dar. Im Gegensatz zu Bortezomib beziehungsweise Thalidomid + Melphalan + Prednison konnte kein Vorteil hinsichtlich des Überlebens im Vergleich zu Melphalan + Prednison gezeigt werden. Lenalidomid + Melphalan + Prednison wird somit im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Des Weiteren ist die Kombinationstherapie aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie im Anwendungsgebiet des neu diagnostizierten multiplen Myeloms unabhängig von der Eignung für eine Stammzelltransplantation im Off-Label-Use verordnungsfähig. Auch diese Kombination wird in der vorliegenden Evidenz empfohlen.

Bei der Kombination Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason handelt es sich um eine weitere zugelassene Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff war noch nicht Gegenstand einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird die Kombinationstherapie Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Insgesamt stellen die in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Kombinationen gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien dar.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Isatuximab wie folgt bewertet:

Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie IMROZ vorgelegt.

In der noch laufenden Studie IMROZ wird Isatuximab in Kombination mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (Isa-VRd-Schema) gegenüber Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (VRd-Schema) verglichen.

Die Studie gliedert sich in eine globale Kohorte und eine China-Expansionskohorte. Für die vorliegenden Nutzenbewertung werden Auswertungen der globalen Kohorte herangezogen, da die China-Expansionskohorte aufgrund ihres geringen Anteils keine Relevanz für die Nutzenbewertung hat. Insgesamt wurden 446 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 3:2 auf die beiden Studienarme randomisiert (N=265 Isa-VRd-Arm; N=181 VRd-Arm). Die Studie läuft seit dem 07.12.2017 in Studienzentren in Europa, Nordamerika und Asien und ist bis zum 30.06.2027 geplant.

Es sind insgesamt drei Datenschnitte vorgesehen, von denen bisher einer vorliegt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der erste Datenschnitt (für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vom 26.09.2023 und Nebenwirkungen vom 03.10.2023) herangezogen. Dieser Datenschnitt basiert auf dem Zeitpunkt, an dem 162 PFS-Ereignisse (ca. 75% der erwarteten PFS-Ereignisse), erreicht wurden.

Zu den Kriterien für die Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) in der Studie IMROZ

Um als nicht geeignet für die autologe Stammzelltransplantation (ASZT) eingeschätzt zu werden, mussten die Patientinnen und Patienten gemäß Einschlusskriterien der Studie mindestens 65 Jahre alt sein oder bedeutende Komorbiditäten aufweisen. Seit Beginn der Studie hat sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse hinsichtlich der Eignung für eine ASZT weiterentwickelt, wobei das biologische Alter unter Berücksichtigung relevanter Komorbiditäten gegenüber dem chronologischen Alter an Bedeutung gewonnen hat. Daraus resultierend sind möglicherweise Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen worden, welche nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für eine ASZT geeignet wären. Um diesem zu begegnen, legt der pharmazeutische Unternehmer eine Sensitivitätsanalyse vor, die die Kritik der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) aus dem Zulassungsverfahren von Daratumumab berücksichtigt. Diesbezüglich umfasst die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ Patientinnen und Patienten mit Alter ≥ 70 Jahre, Komorbiditäten oder Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) = 2. Diese Kriterien erfüllen 74% der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation.

Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die post hoc definierte Teilpopulation ergibt sich die Unsicherheit, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, die tatsächlich nicht für eine ASZT infrage gekommen wären, unklar ist. Zwar ist das vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Vorgehen zur Operationalisierung der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) nachvollziehbar und wird als hinreichende Annäherung an die Zielpopulation angesehen. Dennoch sind die resultierende Teilpopulation sowie die Gesamtpopulation mit der Unsicherheit behaftet, dass die Einschätzung der ASZT-Nichteignung patientenindividuell und unabhängig vom chronologischen Alter erfolgen müsste. Aufgrund relevanter Unterschiede in den Ergebnissen relevanter Endpunkte zwischen den Subgruppen ASZT-Nichteignung und -Eignung, kann die Gesamtpopulation der Studie IMROZ im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Stattdessen wird die vom pharmazeutischen Unternehmer gebildete Teilpopulation herangezogen, da diese eine bessere Annäherung an die Zielpopulation darstellt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben wird in der Studie IMROZ operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus beliebiger Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben wird in der Studie IMROZ operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung (gemäß unabhängigem Bewertungskomitee [Independent Review Committee; IRC]) bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Das Ansprechen wird nach den Kriterien der IMWG bestimmt.

Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

EORTC-QLQ C30

Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgte in der Studie IMROZ anhand des krebspezifischen Fragebogens EORTC-QLQ C30. Von den Symptomskalen sind Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö erfasst. Zudem wurde in der Studie das Zusatzmodul EORCT QLQ-MY20 verwendet mit den Endpunkten Krankheitssymptome und Nebenwirkungen.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen jeweils zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung bzw. Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor.

In der vorliegenden Datensituation, in der sich die Beobachtungsdauer aller patientenberichteten Endpunkte zwischen den Studienarmen deutlich unterscheidet, werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertungen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.

Für das Symptom Dyspnoe liegt in der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vor.

Zudem zeigt sich bei den Symptomen Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Für die übrigen Symptome Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

EORCT QLQ-MY20

Für die Endpunkte Krankheitssymptome und Nebenwirkungen, erhoben mittels EORCT QLQ-MY20, liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Zusammengefasst lässt sich insgesamt eine Verbesserung in der Symptomatik feststellen. Unter Berücksichtigung von Ausmaß und klinischer Relevanz wird diesbezüglich der Vorteil im Endpunkt Dyspnoe als ein maßgebliches Ergebnis, der Vorteil im Endpunkt Übelkeit und Erbrechen als ein weiteres relevantes Ergebnis erachtet.

Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS

Der Gesundheitszustand wird in der vorliegenden Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustandes um ≥ 15 Punkte herangezogen.

Für den Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

EORTC-QLQ C30

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie IMROZ anhand der Funktionsskalen des EORTC-QLQ C30 und des Zusatzmoduls EORCT QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) erhoben.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen jeweils zur ersten Verschlechterung bzw. zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um ≥ 10 Punkte vor.

In der vorliegenden Datensituation, in der sich die Beobachtungsdauer aller patientenberichteten Endpunkte zwischen den Studienarmen deutlich unterscheidet, werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertungen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.

Für die Rollenfunktion liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vor. Für die übrigen Funktionsskalen mittels EORTC-QLQ C30 (globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für die Zukunftsperspektive, erhoben mittels EORCT QLQ-MY20, liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vor. Für das Körperbild liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Insgesamt liegt für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Vorteil vor, aufgrund von Verbesserungen in den Endpunkten Rollenfunktion und Zukunftsperspektive.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere UEs:

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs liegen in der Studie jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Abbruch wegen UEs

In Bezug auf die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingereichten Analysen, welche die Unsicherheiten der im Dossier vorgelegten Analysen ausräumen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische unerwünschte Ereignisse:

Infusionsbedingte Reaktionen

Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen keine geeigneten aggregierten Auswertungen zu den zugrunde liegenden Symptomen vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für unerwünschte Ereignisse auf Basis der SOC's und PT's vorgelegt, in denen die zugrunde liegenden Symptome der infusionsbedingten Reaktionen berücksichtigt werden. Damit werden die in der Dossierbewertung beschriebenen Unsicherheiten bezüglich weiterer potenzieller Nachteile bei den nicht schweren/nicht schwerwiegenden spezifischen unerwünschten Ereignissen adressiert. Aus diesen Auswertungen ergeben sich keine relevanten Änderungen im Vergleich zu den bereits im Dossier vorgelegten Analysen.

Periphere Neuropathie

Für den Endpunkt periphere Neuropathie wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens entsprechende Analysen vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereicht, die die Unsicherheiten der im Dossier eingereichten Analysen ausräumen. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs)

Für die Endpunkte Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vor.

Fazit zu den Nebenwirkungen:

In der Gesamtschau liegen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für SUE, schwere UE, und für die Abbrüche aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Im Detail zeigen sich bei einzelnen spezifischen UEs (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums

und Mediastinums) Vorteile von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason. Vor dem Hintergrund, dass sich für die Gesamtraten von UEs, SUEs und schweren UEs keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen, werden diese Vorteile als nicht hinreichend bewertet, um zu einer anderen Feststellung zu gelangen, als dass für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen insgesamt kein relevanter Unterschied vorliegt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, liegen aus der Studie IMROZ Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber der Kombinationstherapie Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vor. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu einer Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) herangezogen.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen feststellen.

Für die Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, lässt sich aufgrund einer Verbesserung, insbesondere in den Endpunkten Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, insgesamt ein Vorteil für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason feststellen.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, zeigen sich für die Rollenfunktion und für die Zukunftsperspektive Verbesserungen, weshalb sich insgesamt ein Vorteil für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason feststellen lässt.

Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für die Gesamtraten zu schweren UEs, SUEs und bei den Abbrüchen aufgrund von UEs keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail liegen für einzelne spezifische UEs (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) Vorteile für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vor. Vor dem Hintergrund, dass sich für die Gesamtraten von UEs, SUEs und schweren UEs keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen, werden diese Vorteile als nicht hinreichend bewertet, um zu einer anderen Feststellung zu gelangen, als dass für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen insgesamt kein relevanter Unterschied vorliegt.

In der Gesamtschau wird vom G-BA für Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, ein geringer Zusatznutzen gegenüber Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie IMROZ.

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. Es ergeben sich allerdings wesentliche Unsicherheiten, da von der Studie auch Patientinnen und Patienten, umfasst sind, welche gemäß aktueller Eignungskriterien für eine ASZT geeignet sein könnten. Die erforderlichen Informationen, um diese Unsicherheiten vollumfänglich auszuräumen, lassen sich post hoc nicht mehr ermitteln.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für das Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotential.

Unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten lässt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ableiten.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Isatuximab:

„Isatuximab ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA unterschiedliche Kombinationstherapien als alternative Vergleichstherapien bestimmt, u.a. Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten Studie IMROZ vorgelegt, in der Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleichsarm eingesetzt wurde.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen feststellen.

Für die Symptomatik lässt sich aufgrund einer Verbesserung, insbesondere in den Endpunkten Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, insgesamt ein Vorteil für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason feststellen.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich für die Rollenfunktion und für die Zukunftsperspektive Verbesserungen, weshalb sich insgesamt ein Vorteil für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason feststellen lässt.

Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für die Gesamtraten zu schweren UEs, SUEs und bei den Abbrüchen aufgrund von UEs keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail liegen für einzelne spezifische UEs vorteilhafte Effekte für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vor, die jedoch als nicht hinreichend bewertet werden, um insgesamt einen relevanten Unterschied bei den Nebenwirkungen festzustellen.

In der Gesamtschau wird vom G-BA für Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ein geringer Zusatznutzen gegenüber Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason festgestellt.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund von Unsicherheiten in Bezug auf die Studienpopulation sowie das Verzerrungspotential der Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als ein „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Im vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossier liegt eine Unterschätzung der als Ausgangsbasis herangezogenen Inzidenz von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation infrage kommen, vor.

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Daratumumab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 16. Mai 2024). Hier liegt eine validere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Sarclisa (Wirkstoff: Isatuximab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Juni 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Isatuximab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Umgang mit den durch Isatuximab bedingten Risiken für Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen (indirekter Antihumanglobulintest bzw. indirekter Coombs-Test). Die durch Isatuximab induzierten Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen können für circa 6 Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patientinnen und Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis 6 Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2025).

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Kostendarstellung für Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason erfolgt mit Bezug auf das in der Studie IMROZ (EFC12522) eingesetzte Behandlungsschema.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason				
Isatuximab	<u>42-Tage-Zyklus:</u> <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8, 15, 22 und 29 <u>Zyklus 2 – 4:</u> Tag 1, 15 und 29	11,0	5 (Zyklus 1) 3 (Zyklus 2 – 4) 2 (ab Zyklus 5)	28,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
	<u>28-Tage-Zyklus:</u> <u>Ab Zyklus 5</u> Tag 1 und 15			
Bortezomib	<u>42-Tage-Zyklus:</u> <u>Zyklus 1 – 4</u> Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32	4	8	32
Lenalidomid	<u>42-Tage-Zyklus:</u> <u>Zyklus 1 – 4</u> Tag 1 bis 14 und Tag 22 bis 35 <u>Ab Zyklus 5</u> <u>28-Tage-Zyklus</u> Tag 1 bis 21	11,0	28 (Zyklus 1 – 4) 21 (ab Zyklus 5)	259,0
Dexamethason p.o. /i.v. ²	<u>42-Tage-Zyklus:</u> <u>Zyklus 1 – 4</u> Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25,	11,0	17 (Zyklus 1 – 4) 4 (ab Zyklus 5)	96,0

² An Tagen der Isatuximab-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis intravenös als Prämedikation angewendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
	26, 29, 30, 32 und 33 <u>Ab Zyklus 5</u> <u>28-Tage-Zyklus</u> Tag, 1, 8, 15 und 22			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	<u>28-Tage-Zyklus:</u> <u>Zyklus 1 – 2:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>Zyklus 3 – 6:</u> Tag 1 und 15 <u>Ab Zyklus 7</u> Tag 1	13,0	4 (Zyklus 1 – 2) 2 (Zyklus 3 – 6) 1 (ab Zyklus 7)	23,0
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason p.o.	Tag 1, 8, 15, 22	13,0	0 (Zyklus 1 – 2) 2 (Zyklus 3 – 6) 3 (ab Zyklus 7)	29,0 ³

³ An den Tagen der Daratumumab-Gabe werden 40 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation angewendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
	28 - Tage Zyklus			
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison				
Daratumumab	<u>Zyklus 1</u> 6 x pro 42-Tage-Zyklus <u>Ab Zyklus 2:</u> 2 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	6 (Zyklus 1) 2 (Ab Zyklus 2)	21,4
Bortezomib	<u>Zyklus 1</u> 8 x pro 42-Tage-Zyklus <u>Ab Zyklus 2:</u> 4 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	8 (Zyklus 1) 4 (Ab Zyklus 2)	38,8
Melphalan p.o.	Tag 1 – 4 der 42-Tage-Zyklen	8,7	4	34,8
Prednison p.o.	Tag 2 – 4 der 42-Tage-Zyklen	8,7	3	26,1
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Bortezomib	<u>Zyklus 1 – 4</u> 8 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	8 (Zyklus 1 – 4) 4 (Ab Zyklus 5)	50,8

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
	<u>Ab Zyklus 5:</u> 4 x pro 42-Tage-Zyklus			
Melphalan	Tag 1 – 4 der 42-Tage-Zyklen	8,7	4	34,8
Prednison	Tag 1 – 4 der 42-Tage-Zyklen	8,7	4	34,8
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Induktion				
Bortezomib	an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus	8	4	32
Lenalidomid	Tag 1 – 14 eines 21-Tage-Zyklus	8	14	112
Dexamethason	An den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus	8	8	64
Folgebehandlung				
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	7,0	21	147,0
Dexamethason	an den Tagen 1, 8, 15 und	7,0	4	28,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
	22 eines 28-Tage-Zyklus			
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Thalidomid	Tag 1 – 42 eines 42-Tage-Zyklus	8,7	42	365,0
Melphalan	Tag 1 – 4 eines 42-Tage-Zyklus	8,7	4	34,8
Prednison	Tag 1 – 4 eines 42-Tage-Zyklus	8,7	4	34,8
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und 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)				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 eines 21 - Tage Zyklus	17,4	4	69,6
Cyclophosphamid i.v.	Tag 1 eines 21 -Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Dexamethason p.o.	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9,11, 12 eines 21 - Tage Zyklus	17,4	8	139,2

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916) ⁴.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungs- tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ²					
Isatuximab	10 mg/ kg	777 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	28,0	28 x 500 mg + 84 x 100 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	259,0	259 x 25 mg
Dexamethason p.o	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	68,0	68 x 20 mg
Dexamethason i.v.	20 mg	20 mg	5 x 4 mg	28,0	140 x 4 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, 18 Jahre und älter), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungs- tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	23	23 x 1 800 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	40 mg	29	29 x 40 mg
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	21,4	21,4 x 1 800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	38,8	38,8 x 2,5 mg
Melphalan p.o.	9 mg/m ² = 17,2 mg	17,2 mg	9 x 2 mg	34,8	313,2 x 2 mg
Prednison p.o.	60 mg/m ² = 114,6 mg	114,6 mg	2 x 50 mg + 1 x 10 mg + 1 x 5 mg	26,1	52,2 x 50 mg + 26,1 x 10 mg + 26,1 x 5 mg
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	50,8	50,8 x 2,5 mg
Melphalan	9 mg/m ² = 17,2 mg	17,2 mg	9 x 2 mg	34,8	313,2 x 2 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungs- tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Prednison	60 mg/m ² = 114,6 mg	114,6 mg	2 x 50 mg + 1 x 10 mg + 1 x 5 mg	34,8	69,6 x 50 mg + 34,8 x 10 mg + 34,8 x 5 mg
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Induktion					
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	112	112 x 25 mg
Dexamethason p.o.	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	64	64 x 20 mg
Folgebehandlung					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	147,0	147 x 25 mg
Dexamethason p.o.	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	28,0	28 x 40 mg
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Thalidomid	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	365,0	730 x 100 mg
Melphalan	0,25 mg/kg = 19,4 mg	19,4 mg	10 x 2 mg	34,8	348 x 2 mg
Prednison	2 mg/kg = 155,4 mg	155,4 mg	3 x 50 mg +	34,8	104,4 x 50 mg +

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungs- tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
			1 x 5 mg		34,8 x 5 mg
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und 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)					
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	69,6	69,6 x 2,5 mg
Cyclophosphamid i.v.	900 mg/m ² = 1 719 mg	1 719 mg	2 x 1 000 mg ⁵	17,4	34,8 x 1 000 mg
Dexamethason p.o.	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	139,2	139,2 x 40 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

⁵ Die Applikation hat gemäß Anlage VI der Arzneimittel – Richtlinie intravenös zu erfolgen.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Isatuximab 500 mg	1 IFK	1 621,58 €	1,77 €	89,32 €	1 530,49 €
Isatuximab 100 mg	1 IFK	333,96 €	1,77 €	17,86 €	314,33 €
Lenalidomid 25 mg ⁷	63 HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,37 €	1,77 €	8,26 €	175,34 €
Dexamethason 20 mg ⁶	50 TAB	118,88 €	1,77 €	0,00 €	117,11 €
Dexamethason 4 mg ⁷	10 ILO	16,92 €	1,77 €	0,44 €	14,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,37 €	1,77 €	8,26 €	175,34 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	142,80 €	1,77 €	7,28 €	133,75 €
Daratumumab 1 800 mg	1 ILO	5 809,87 €	1,77 €	0,00 €	5 808,10 €
Dexamethason 40 mg ⁷	50 TAB	188,03 €	1,77 €	0,00 €	186,26 €
Dexamethason 20 mg ⁷	50 TAB	118,88 €	1,77 €	0,00 €	117,11 €
Dexamethason 20 mg ⁷	20 TAB	54,09 €	1,77 €	0,00 €	52,32 €
Lenalidomid 25 mg ⁷	63 HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Melphalan 2 mg	50 FTA	54,22 €	1,77 €	2,38 €	50,07 €
Prednison 50 mg ⁷	50 TAB	68,06 €	1,77 €	4,49 €	61,80 €
Prednison 10 mg ⁷	100 TAB	21,23 €	1,77 €	0,78 €	18,68 €
Prednison 5 mg ⁷	100 TAB	16,74 €	1,77 €	0,43 €	14,54 €
Thalidomid 100 mg	30 UTA	706,69 €	1,77 €	88,00 €	616,92 €

⁶ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten; UTA = Überzogene Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)							
Dexamethason 40 mg, p.o. ⁷	50 TAB x 40 mg	188,03 €	1,77 €	0,00 €	186,26 €	23	85,68 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Paracetamol 500 – 1 000 mg, p.o. ^{7,8}	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	23	3,62 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		6,92 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO X 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	23	161,46 €
Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)							
Dexamethason 20 mg ⁷	50 TAB x 20 mg	118,88 €	1,77 €	0,00 €	117,11 €	21,4	50,12 €
Paracetamol 500 – 1 000 mg ^{7,8}	20 TAB (500 mg)	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	21,4	3,37 €
	10 TAB (1 000 mg)	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		6,44 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO X 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	21,4	150,23 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV)

Bei einer Therapie mit Daratumumab, Thalidomid und Lenalidomid sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁷. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelmäßig zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel

⁷ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011|_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Daratumumab Lenalidomid Thalidomid	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,06 €	5,06 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,43 €	5,43 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem

bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder

- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Isatuximab (Sarclisa); SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Februar 2025

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. November 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 5. Februar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Isatuximab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. Februar 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Isatuximab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 9. Mai 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Juni 2025 statt.

Am 10. Juli 2025 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 10. Juli 2025 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 9. Mai 2025. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 29. Juli 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. August 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. November 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Juni 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Juli 2025 16. Juli 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. Juli 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. August 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 7. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken