

# Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über  
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V  
Isatuximab (Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien,  
Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason)

Vom 4. November 2021

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>2</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Isatuximab (Sarclisa) gemäß Fachinformation</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1.2</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b> .....	<b>4</b>
<b>2.1.3</b>	<b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</b> .....	<b>8</b>
<b>2.1.4</b>	<b>Kurzfassung der Bewertung</b> .....	<b>14</b>
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>15</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>15</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>16</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>27</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>27</b>

## **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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 folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patientinnen und 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-Steuer (Lauer-Steuer) gelistet.

Am 28. September 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Isatuximab in dem Anwendungsgebiet „in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien“ nach § 35a Abs. 5b SGB V gestellt.

In seiner Sitzung am 20. November 2020 hat der G-BA dem Antrag auf Verlegung des maßgeblichen Zeitpunktes gemäß § 35a Abs. 5b SGB V stattgegeben.

Die Nutzenbewertung von Isatuximab in dem Anwendungsgebiet „in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien“ beginnt zeitgleich mit der Nutzenbewertung von

Isatuximab in dem neuen Anwendungsgebiet „in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie“, spätestens innerhalb von vier Wochen nach Zulassung des neuen Anwendungsgebietes „in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie“ gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 2 Verfo, spätestens sechs Monate nach dem maßgeblichen Zeitpunkt des Anwendungsgebietes „in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien“. Als Beginn der 6-Monatsfrist wird der Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens des Arzneimittels mit dem Anwendungsgebiet „in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien“ bestimmt.

Am 15. April 2021 hat Isatuximab die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet „in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie“ erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 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, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 10. Mai 2021 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (Verfo) des G-BA zum Wirkstoff Isatuximab mit dem Anwendungsgebiet

„Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Methoden<sup>1</sup> 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:

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Isatuximab (Sarclisa) gemäß Fachinformation**

Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.11.2021):**

Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten

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

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 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.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Isatuximab Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Belantamab-Mafodotin, Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Interferon alfa-2b, Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Selinexor und Vincristin.

Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner sowie an die Art der vorangegangenen Therapie gebunden.

zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt somit im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

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

- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
- Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019
- Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 2. April 2020
- Ixazomib – Beschluss vom 6. Juli 2017
- Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021
- Daratumumab – Beschluss vom 15. Februar 2018
- Belantamab-Mafodotin – Beschluss vom 4. März 2021

zu 4. Der allgemeine anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. 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.

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.

Gemäß Zulassungsstatus und zugrunde liegender Evidenz wird für die Behandlung von Erwachsenen, welche bereits zwei Vortherapien erhalten haben, vornehmlich auf die Wirkstoffe Bortezomib, Carfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab, Ixazomib, Lenalidomid, Panobinostat und Pomalidomid abgestellt.

In der Nutzenbewertung zu Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason konnte mit Beschluss vom 17. März 2016 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom nach zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, für die Dexamethason (hochdosiert) die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, festgestellt werden. Für Patientinnen und Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) nicht die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Für Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, wurde mit Beschluss vom 2. April 2020 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason festgestellt. Für Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason erfolgt parallel zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eine Neubewertung nach Fristablauf.

Zudem wurde für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Für Carfilzomib wurde in den Nutzenbewertungen mit Beschluss vom 15. Februar 2018 jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowohl für die Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid plus Dexamethason als auch für die Zweifachkombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib plus Dexamethason festgestellt. Demgegenüber ist ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason gegenüber Carfilzomib und Dexamethason nicht belegt (Beschluss vom 15. Juli 2021). Daher wird diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Ebenfalls mit Beschluss vom 15. Februar 2018 wurde für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason ausgesprochen.

In der Nutzenbewertung von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason konnte mit Beschluss vom 6. Juli 2017 festgestellt werden, dass ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom nach mindestens einer Vortherapie gegenüber Lenalidomid und Dexamethason vorliegt, dieser jedoch nicht quantifizierbar ist. Die Geltungsdauer des entsprechenden Beschlusses vom 6. Juli 2017 wurde bis zum 1. November 2021 befristet. Daher wird auch diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Auch bei Erwachsenen, die bereits zwei Vortherapien erhalten haben, wird den Zweifachkombinationen aus Bortezomib und Doxorubicin (pegyliert, liposomal), Bortezomib und Dexamethason, Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib und Dexamethason sowie Pomalidomid und Dexamethason aufgrund von unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, die therapierelevant sein können, ein entsprechender Stellenwert beigemessen. Aus diesem Grund werden diese Optionen als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason bzw. Lenalidomid und Dexamethason sowie Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason sind bereits für die Therapie von Patientinnen und Patienten mit nur einer vorhergehenden Therapielinie zugelassen. Den Nutzenbewertungen lagen jedoch Studien zugrunde, in welchen in beträchtlichem Ausmaß Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei vorherigen Therapien eingeschlossen worden waren. Demgemäß liegt auch für die vorliegende Indikation Studienevidenz vor. Somit werden diese Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe erachtet.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und des jeweiligen Zulassungsstatus werden die Therapieoptionen Daratumumab in der Monotherapie (Beschluss vom 15. Februar 2018), Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Beschluss vom 17. März 2016), Belantamab-Mafodotin (4. März 2021) und Selinexor nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen. Gleiches gilt für die neu zugelassenen Therapieoptionen Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason wie auch Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, für die parallel zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren die Nutzenbewertungen erfolgen.

In der Gesamtbetrachtung der Evidenz werden Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin, Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason, Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im vorliegenden Anwendungsgebiet als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen betrachtet.

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

### 2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason wie folgt bewertet:

Für die Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Isatuximab basiert auf der laufenden, pivotalen Studie ICARIA-MM. Hierbei handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der die Dreifachkombination aus Isatuximab, Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd) mit der Zweifachkombination Pomalidomid und Dexamethason (Pd) verglichen wird.

In der Studie werden Erwachsene mit refraktärem oder rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben, untersucht. Für den Studieneinschluss mussten die Patientinnen und Patienten nach einer Behandlung mit Lenalidomid oder einem Proteasom-Inhibitor ein Rezidiv erlitten haben oder eine Therapierefraktärität aufweisen oder eine nicht tolerierbare Toxizität entwickelt haben. Zudem musste eine Therapierefraktärität gegenüber der letzten Vortherapie vorliegen. Patientinnen und Patienten mit primär refraktärem Myelom sowie mit einem Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) > 2 waren ausgeschlossen.

Von insgesamt 307 Patientinnen und Patienten wurden 154 dem Interventionsarm und 153 dem Kontrollarm zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl der Vortherapien (2 oder 3 vs. ≥ 4 Therapielinien). Ein Wechsel von der Vergleichstherapie zur Interventionstherapie ist nicht möglich.

Zum Studienbeginn wiesen 66 % der Patientinnen und Patienten 2 oder 3 vorheriger Therapielinien und 34 % mehr als 3 vorherige Therapielinien auf. Bei 23 % der Patientinnen und Patienten lag das Revised International Staging System (R-ISS)-Stadium I, bei 64 % das R-ISS-Stadium 2 und bei 13 % das R-ISS-Stadium III vor.

Für die Studie ICARIA-MM liegen 2 Datenschnitten vor. Bei dem erste Datenschnitt handelt es sich um den primären Datenschnitt mit Analysen zum primären Endpunkt PFS, Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität (11. Oktober 2018) sowie Nebenwirkungen (22. November 2018). Darüber hinaus wurde auf der Grundlage des Protokoll-Amendments 6 am 1. Oktober 2020 ein zweiter Datenschnitt zum Gesamtüberleben nach Erreichen von 90 % der 220 Todesfälle, die für die finale Analyse erforderlich sind, durchgeführt. Zum zweiten Datenschnitt liegen Analysen zum Gesamtüberleben und den Nebenwirkungen vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität die Ergebnisse des 1. Datenschnitts und für das Gesamtüberleben und Nebenwirkungen aufgrund der längeren Beobachtungsdauer die Ergebnisse des 2. Datenschnitts herangezogen.



## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

#### *Gesamtmortalität*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird somit kein Zusatznutzen für Isa-Pd festgestellt.

### Morbidität

#### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist der primäre Endpunkt der Studie ICARIA-MM. Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd) gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd).

Bei dem 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 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 Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

#### *Symptomatik*

Die Krankheitssymptomatik wird in der ICARIA-MM-Studie anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um  $\geq 10$  Punkte und  $\geq 15$  % der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung sowie für die Zeit bis zu 1. Verbesserung und Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung vor.

Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um  $\geq 10$  Punkte zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Die Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik kann ein eigenes Therapieziel in der vorliegenden Indikation darstellen. Anhand der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier für die Nutzenbewertung und den im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Analysen ist jedoch festzustellen, dass in der Gesamtbetrachtung der Ausgangswerte zu Studienbeginn sowie der vorliegenden Responderanalysen der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung den Anteil der Patientinnen und

Patienten mit einer Verbesserung in relevantem Umfang übersteigt. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung des zu erwartenden progredienten Krankheitsverlauf werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur Verschlechterung herangezogen.

In Bezug auf die Auswertungen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung war auf der Grundlage der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Operationalisierung der Endpunkte im Dossier für die Nutzenbewertung u.a. unklar, wie Patientinnen und Patienten in der Auswertung eingingen, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung hatten.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer u.a. diesbezügliche ergänzende Informationen und Sensitivitätsanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung nachgereicht. In diesen zusätzlichen Analysen wurden Patientinnen und Patienten, bei denen zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung, als non-responder gewertet.

Die nachgereichten Sensitivitätsanalysen zur dauerhaften Verschlechterung sind konsistent mit den Ergebnissen zur dauerhaften Verschlechterung aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, womit die mit dem Dossier vorgelegten Auswertungen als adäquat erachtet werden.

Insgesamt liegen somit geeignete Auswertungen sowohl für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung als auch für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor. Gleichwohl beide Operationalisierungen als patientenrelevant erachtet werden, werden der vorliegenden Bewertung die Auswertungen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zugrunde gelegt, da eine Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, für die Patientinnen und Patienten aufgrund der Dauerhaftigkeit eine höhere Relevanz zugesprochen wird.

In Hinblick auf die dauerhafte Verschlechterung der Krankheitssymptomatik zeigen sich für Schmerzen und Diarrhö statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Isa-Pd gegenüber Pd. Hinsichtlich der Ergebnisse verbleiben jedoch Unsicherheiten. Demnach sind die Erhebungszeitpunkte des EORTC nicht geeignet, die Auswirkungen der infusionsbedingten Reaktionen auf die Symptomatik zu erfassen, da die Erhebung vor Gabe der Medikation erfolgte und die infusionsbedingten Reaktionen somit nicht in den vom Fragebogen abgefragten Zeitraum fallen.

### *Gesundheitszustand*

Der Gesundheitszustand wird in der ICARIA-MM-Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen operationalisiert als die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung sowie Zeit bis zu 1. Verbesserung und Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung vor. Die Auswertungen erfolgten zu den Responsekriterien  $\geq 7$  Punkte,  $\geq 10$  Punkte sowie 15 % der Skalenspannweite (0–100).

Unter Berücksichtigung der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ zur Verbesserung sowie Verschlechterung werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands herangezogen.

Für keines der Responsekriterien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt ergeben sich in der Endpunktkategorie Morbidität Vorteile für Isa-Pd gegenüber Pd in den Krankheitssymptomen Schmerzen und Diarrhö. Unsicherheiten verbleiben, da die

Auswirkungen der infusionsbedingten Reaktionen auf die Symptomatik nicht in den vom Fragebogen abgefragten Zeitraum fallen.

### Lebensqualität

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt in der ICARIA-MM-Studie anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus (Gesamteinschätzung) des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um  $\geq 10$  Punkte und  $\geq 15$  % der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung sowie für die Zeit bis zur 1. Verbesserung und Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung vor.

Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um  $\geq 10$  Punkte zur Beurteilung der Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen.

Unter Berücksichtigung der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ zur Verbesserung sowie Verschlechterung werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität herangezogen.

Es zeigen sich für den globalen Gesundheitsstatus und die Rollenfunktion statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu Gunsten von Isa-Pd gegenüber Pd. Hinsichtlich der Ergebnisse verbleiben jedoch Unsicherheiten. Demnach sind die Erhebungszeitpunkte des EORTC nicht geeignet, die Auswirkungen der infusionsbedingten Reaktionen auf die Lebensqualität zu erfassen, da die Erhebung vor Gabe der Medikation erfolgte und die infusionsbedingten Reaktionen somit nicht in den vom Fragebogen abgefragten Zeitraum fallen.

Insgesamt liegen in der Endpunktkategorie Lebensqualität somit Vorteile für Isa-Pd gegenüber Pd für den globalen Gesundheitsstatus und die Rollenfunktion vor. Unsicherheiten verbleiben, da die Auswirkungen der infusionsbedingten Reaktionen auf die Lebensqualität nicht in den vom Fragebogen abgefragten Zeitraum fallen.

### Nebenwirkungen

Entsprechend des Studienprotokolls der Studie ICARIA-MM wurden Laborwerte nur dann als unerwünschtes Ereignis (UE) berichtet, wenn diese zum Abbruch der Behandlung führten oder eine Dosismodifikation zur Folge hatten oder ein schwerwiegendes UE (SUE) oder Adverse Event of Special Interest (AESI) waren. Dies führte potenziell zu einer unvollständigen Erfassung der UE, insbesondere der schweren UE.

Die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde gelegten Ergebnisse der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind folglich mit Unsicherheiten behaftet, insbesondere in Bezug auf die schweren UE.

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende UE (SUE)*

Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

### *Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für die Zeit bis zum Auftreten von schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Isa-Pd gegenüber Pd.

### *Therapieabbrüche aufgrund von UE ( $\geq 1$ Wirkstoffkomponente)*

Im Dossier für die Nutzenbewertung wurden lediglich Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vorgelegt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zudem Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente nachgereicht, welche für die vorliegende Bewertung als sachgerecht erachtet werden, da Patientinnen und Patienten nach dem Abbruch einzelner Wirkstoffe mit den verbleibenden Wirkstoffen weiter behandelt werden konnten.

Auf der Grundlage der Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

### *Spezifische UE*

Für das UE Bronchitis (PT) und das schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Isa-Pd gegenüber Pd.

Für das UE Infusionsbedingte Reaktionen legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung verschiedene Operationalisierungen vor. Die Operationalisierungen sind nicht geeignet, Aussagen zum Endpunkt Infusionsbedingte Reaktionen zu treffen. Aufgrund einer i.v.-Gabe nur im Interventionsarm konnten Ereignisse im Zusammenhang mit einer Infusion unter der Studienmedikation grundsätzlich nur im Interventionsarm erfasst werden. Darüber hinaus gingen die im Zusammenhang mit der Diagnose einer Infusionsreaktion stehenden jeweils zugrunde liegenden individuellen Symptome nicht in die allgemeine UE Auswertung der Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) ein. In der Folge führt dies zu einer unvollständigen Erfassung der Ereignisse in den betroffenen Symptomen (wie z. B. PT Dyspnoe und PT Husten) in den vorgelegten Auswertungen zu PT / SOC.

Auch erfolgte die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Einteilung in die Schweregrade für das PT nicht anhand der spezifischen CTCAE-Kriterien für die einzelnen Symptome. Somit kommt es zu einer potenziellen Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) im Interventionsarm.

Im Ergebnis liegen zum Endpunkt Infusionsbedingte Reaktionen aufgrund der genannten Unsicherheiten für keine der vorgelegten Operationalisierungen verwertbare Daten vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Isa-Pd im Vergleich zu Pd ein Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie im Detail bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Bronchitis und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ).

## Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd) liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie ICARIA-MM Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

In der noch laufenden Studie wird die Dreifachkombination Isa-Pd mit der Zweifachkombination aus Pomalidomid und Dexamethason (Pd) verglichen.

Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für die patientenberichteten Endpunkte legte der pharmazeutische Unternehmer sowohl Auswertungen der Zeit bis zur erstmaligen und dauerhaften Verbesserung als auch der Zeit bis zur erstmaligen und dauerhaften Verschlechterung auf der Grundlage der Messinstrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D VAS vor. In der Gesamtbetrachtung der Ausgangswerte zu Studienbeginn sowie der vorliegenden Responderanalysen übersteigt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung in relevantem Umfang. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung des zu erwartenden progredienten Krankheitsverlauf werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur Verschlechterung herangezogen. Da eine Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, für die Patientinnen und Patienten aufgrund der Dauerhaftigkeit eine höhere Relevanz zugesprochen wird als eine erstmalige Verschlechterung, werden der vorliegenden Bewertung die Analysen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zugrunde gelegt.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich diesbezügliche Vorteile für Isa-Pd gegenüber Pd in den Symptomen Schmerzen und Diarrhö, für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Vorteile für Isa-Pd im globalen Gesundheitsstatus und der Rollenfunktion vor.

In den Nebenwirkungen zeigt sich für Isa-Pd im Vergleich zu Pd ein Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ). Im Detail liegen bezüglich der spezifischen unerwünschten Ereignisse Bronchitis und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Nachteile für Isa-Pd im Vergleich zu Pd vor.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen den Vorteilen von Isa-Pd in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Nachteil bei den Nebenwirkungen gegenüber. Der Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) wird als moderat erachtet und erreicht nicht ein Ausmaß, welches die positiven Effekte von Isa-Pd in der krankheitsspezifischen Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Frage stellt.

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, ein geringer Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason vorliegt.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der noch laufenden, offen, randomisierten und kontrollierten Phase-III-Studie ICARIA-MM.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Aufgrund des offenen Studiendesigns sind insbesondere die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten als potenziell hoch verzerrt anzusehen und somit nur von begrenzter Aussagekraft.

Die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten sind zudem mit Unsicherheiten behaftet, da die Auswirkungen der infusionsbedingten Reaktionen auf die Morbidität und Lebensqualität nicht in den vom Fragebogen abgefragten Zeitraum fallen.

Aufgrund einer potenziell unvollständigen Erfassung der unerwünschten Ereignisse, insbesondere der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), und fehlenden verwertbaren Daten zu den infusionsbedingten Reaktionen, bestehen ferner Unsicherheiten hinsichtlich der Ergebnisse der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit Unsicherheiten behaftet, welche in der Summe zur Einschränkung der Aussagesicherheit führen. Im Ergebnis wird die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Sarclisa mit dem Wirkstoff Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason.

Isatuximab ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin  
*oder*
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason  
*oder*
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason  
*oder*
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason  
*oder*
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
*oder*
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

*oder*

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

*oder*

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

*oder*

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

*oder*

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Es liegen Ergebnisse aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie ICARIA-MM vor, in der Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd) mit Pomalidomid und Dexamethason (Pd) verglichen wird.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung liegen für Isa-Pd in der Endpunktkategorie Morbidität Vorteile in den Symptomen Schmerzen und Diarrhö und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im globalen Gesundheitsstatus und der Rollenfunktion vor.

Für die Nebenwirkungen zeigt sich für Isa-Pd ein Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ). Der Nachteil wird als moderat erachtet und erreicht nicht ein Ausmaß, welches die positiven Effekte in der krankheitsspezifischen Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Frage stellt.

Unsicherheiten verbleiben für die patientenberichteten Endpunkte, da Auswirkungen der infusionsbedingten Reaktionen auf die Morbidität und Lebensqualität nicht in den vom Fragebogen abgefragten Zeitraum fallen und für die Nebenwirkungen aufgrund einer potenziell unvollständigen Erfassung und fehlenden Daten zu infusionsbedingten Reaktionen.

In der Gesamtschau stellt der G-BA fest, dass für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason vorliegt.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

## **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: 7. Oktober 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Isatuximab soll 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 EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken enthält Anweisungen 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 ca. 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. Oktober 2021).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

### Behandlungsdauer:

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/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin wird eine Therapiedauer von 8 Zyklen angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

Für die Kostenberechnung wird in den Kombinationstherapien mit Dexamethason an den Tagen der intravenösen Daratumumab- oder Isatuximab-Infusion davon ausgegangen, dass die Dexamethason-Dosis i.v. als Prämedikation vor der Infusion gegeben wird und an den anderen Tagen die Dexamethason-Gabe oral erfolgen kann.



Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>				
Isatuximab	Zyklus 1: an 1, 8, 15 und 22 28-Tage-Zyklus  ab Zyklus 2: an 1 und 15 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	2 - 4	<u>1. Jahr:</u> 28
Pomalidomid	an Tag 1 -21 eine 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	an 1, 8, 15 und 22 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	0 - 2	24
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Carfilzomib	<u>1. -12. Zyklus</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16  <u>ab 13. Zyklus</u> Tag 1, 2, 15, 16 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	<u>1. -12. Zyklus</u> 6	<u>1. Jahr</u> 76
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Carfilzomib	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	6	78
Dexamethason	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22,23 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	8	104
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	4	16 - 32
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 21-Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	8	32 - 64
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	Tag 4 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	1	8
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>				
Lenalidomid	Tag 1- 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	<u>1. - 4. Zyklus</u> Tag 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20  <u>ab 5. Zyklus</u> Tag 1 - 4 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 4. Zyklus</u> 12	<u>1. Jahr</u> 84
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22  <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1, 15 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 2. Zyklus</u> 4  <u>ab 3. Zyklus</u> 2	<u>1. Jahr</u> 30
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
<i>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22  <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 2. Zyklus</u> 4  <u>ab 3. Zyklus</u> 1	<u>1. Jahr</u> 19
Pomalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage- Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
<i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>				
Pomalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage- Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Daratumumab	Woche 1 - 8:	<u>1. Jahr:</u>	1	<u>1. Jahr:</u>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	1 x alle 7 Tage Woche 9 - 24: alle 14 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	23 <u>Folgejahr:</u> 13		23
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. Jahr:</u> 0 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 - 6) 3 (ab Zyklus 7)	<u>1. Jahr:</u> 29
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Daratumumab	Woche 1 - 9: 1 x alle 7 Tage Woche 10 - 24: alle 21 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 21 <u>Folgejahr:</u> 13	1	<u>1. Jahr:</u> 21
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 der Bortezomib-Zyklen	8 Zyklen	6 (Zyklus 1-3) 7 (Zyklus 4 - 8)	<u>1. Jahr:</u> 53

### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>2</sup>.

<sup>2</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>					
Isatuximab	10 mg/ kg	770 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	28	1. Jahr: 28 x 500 mg + 84 x 100 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	24	24 x 40 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m <sup>2</sup>  <u>danach</u> 27 mg/m <sup>2</sup>	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 38 mg  <u>danach</u> 51,3 mg	<u>1. Zyklus Tag</u> <u>1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 1 x 60 mg	<u>1. Jahr</u> 76	<u>1. Jahr</u> 2 x 10 mg + 2 x 30 mg + 74 x 60 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52	52 x 40 mg
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m <sup>2</sup>  <u>danach</u> 56 mg/m <sup>2</sup>	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 38 mg  <u>danach</u> 106,4 mg	<u>1. Zyklus Tag</u> <u>1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78	<u>1. Jahr</u> 154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104	104 x 20mg
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg +
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	30 mg/m <sup>2</sup>	57 mg	1 x 50 mg 1 x 20 mg	8	8 x 50 mg + 8 x 20 mg
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,47 mg	1 x 2,5 mg	16 - 32	16 - 32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	32 - 64	32 - 64 x 20 mg
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 84	<u>1. Jahr</u> 84 x 40 mg
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	10 mg/kg	770 mg	2 x 400 mg	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 60 x 400 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	<u>1.-2. Zyklus</u> Tag 1, 8,15, 22 28 mg  ab <u>3. Zyklus</u> Tag 1, 15 28 mg  Tag 8, 22 40 mg	<u>1.-2. Zyklus</u> Tag 1, 8,15, 22 28 mg  ab <u>3. Zyklus</u> Tag 1, 15 28 mg  Tag 8,22 40 mg	1 x 8 mg + 1 x 20 mg  bzw. 1 x 40 mg	52	<u>1. Jahr</u> 30 x 8 mg + 30 x 20 mg + 22 x 40 mg
<i>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	<u>Zyklus 1-2:</u>  10 mg/kg  20 mg/kg = 1.540 mg	<u>Zyklus 1-2:</u>  770 mg  1.540 mg	<u>Zyklus 1-2:</u>  2 x 400 mg  4 x 400 mg	<u>1. Jahr</u>  8  11	<u>1. Jahr</u>  16 x 400 mg +  44 x 400 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	28 mg -  40 mg	28 mg  40 mg	1 x 20 mg + 1 x 8 mg 1 x 40 mg	19  33	19 x 20 mg + 19 x 8 mg + 33 x 40 mg
<i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>					
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52	52 x 40 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	16 mg/kg	1.232 mg	3 x 400 mg + 1 x 100 mg	<u>1. Jahr:</u> 23	<u>1. Jahr:</u> 69 x 400 mg + 23 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 29	<u>1. Jahr</u> 29 x 40 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Daratumumab	16 mg/kg	1.232 mg	3 x 400 mg + 1 x 100 mg	<u>1. Jahr:</u> 21	<u>1. Jahr:</u> 63 x 400 mg + 21 x 100 mg
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	53	53 x 20 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 § 130 a 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.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Isatuximab 500 mg	1 IFK	3 825,79 €	1,77 €	215,22 €	3 608,80 €
Isatuximab 100 mg	1 IFK	788,47 €	1,77 €	43,04 €	743,66 €
Pomalidomid	21 HKP	9.061,21 €	1,77 €	516,91 €	8.542,53 €
Dexamethason 40 mg <sup>3</sup>	50 TAB	187,76 €	1,77 €	0,00 €	185,99 €

<sup>3</sup> Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	1 039,39 €	1,77 €	48,80 €	988,82 €
Carfilzomib 10 mg	1 PIJ	222,08 €	1,77 €	11,68 €	208,63 €
Carfilzomib 30 mg	1 PIJ	644,12 €	1,77 €	35,05 €	607,30 €
Carfilzomib 60 mg	1 PIJ	1 277,20 €	1,77 €	70,10 €	1 205,33 €
Daratumumab 100 mg	1 IFK	467,46 €	1,77 €	0,00 €	465,69 €
Daratumumab 400 mg	1 IFK	1 827,29 €	1,77 €	0,00 €	1 825,52 €
Dexamethason 8 mg <sup>3</sup>	100 TAB	123,13 €	1,77 €	8,87 €	112,49 €
Dexamethason 20 mg <sup>3</sup>	10 TAB	32,14 €	1,77 €	0,00 €	30,37 €
Dexamethason 20 mg <sup>3</sup>	20 TAB	53,81 €	1,77 €	0,00 €	52,04 €
Dexamethason 20 mg <sup>3</sup>	50 TAB	118,61 €	1,77 €	0,00 €	116,84 €
Dexamethason 40 mg <sup>3</sup>	50 TAB	187,76 €	1,77 €	0,00 €	185,99 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 20 mg	1 IFK	776,39 €	1,77 €	42,37 €	732,25 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 50 mg	1 IFK	1.912,37 €	1,77 €	105,94 €	1.804,66 €
Elotuzumab 400 mg	1 PIK	1 557,64 €	1,77 €	85,68 €	1 470,19 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	8.330,89 €	1,77 €	475,20 €	7.853,92 €
Pomalidomid	21 HKP	9.061,21 €	1,77 €	516,91 €	8.542,53 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Tab: 15. Oktober 2021

#### 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.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung <sup>4</sup>	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: <b>Isatuximab</b> in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
<b>Prämedikation<sup>5</sup></b>					
Dexamethason 40 mg, i.v.	20,11 € <sup>3</sup> 10 x 8 mg	17,62 € [1,77 €; 0,72 €]	8,81 €	<u>1. Jahr</u> 28	<u>1. Jahr</u> 246,68 €
Paracetamol <sup>6</sup> 500 – 1000 mg, oral	1,50 € <sup>7</sup> 20 x 500 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	<u>1. Jahr</u> 28	<u>1. Jahr</u> 1,90 € - 2,72 €
	1,06 € <sup>7</sup> 10 x 1000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10 €		
Diphenhydramin 25 – 50 mg	8,75 € <sup>7</sup> 50 x 50 mg	7,91 € [0,44 €; 0,40 €]	0,08 € - 0,16 €	<u>1. Jahr</u> 28	<u>1. Jahr</u> 2,21 € - 4,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<b>Elotuzumab</b> in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
<b>Prämedikation<sup>8</sup></b>					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,11 € <sup>3</sup> 10 x 8 mg	17,62 € [1,77 €; 0,72 €]	1,76 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 52,86 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,62 € 5 x 4 mg	14,93 € [1,77 €; 1,92 €]	5,97 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 179,16 €
Famotidin 20 mg, oral	19,91 € <sup>3</sup> 100 x 20 mg	17,44 € [1,77 €; 0,70 €]	0,17 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 5,23 €
Paracetamol <sup>6</sup> 500 - 1000 mg, oral	1,50 € <sup>7</sup> 20 x 500 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 2,04 € - 2,91 €-
	1,06 € <sup>7</sup> 10 x 1000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10 €		

<sup>4</sup> Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag. Gerundetes Zwischenergebnis.

<sup>5</sup> Laut Fachinformation zu Sarclisa (Stand: Juli 2021)

<sup>6</sup> Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500 – 1000 mg zurückgegriffen.

<sup>7</sup> Festbetrag. Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels)

zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel- Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB 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.

<sup>8</sup> Laut Fachinformation zu Empliciti (Stand: Dezember 2020)



Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung <sup>4</sup>	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
<b>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</b>					
<b>Prämedikation<sup>8</sup></b>					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,11 € <sup>3</sup> 10 x 8 mg	17,62 € [1,77 €; 0,72 €]	1,76 €	<u>1. Jahr</u> 19	<u>1. Jahr</u> 33,48 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,62 € 5 x 4 mg	14,93 € [1,77 €; 1,92 €]	5,97 €	<u>1. Jahr</u> 19	<u>1. Jahr</u> 113,47 €
Famotidin 20 mg, oral	19,91 € <sup>3</sup> 100 x 20 mg	17,44 € [1,77 €; 0,70 €]	0,17 €	<u>1. Jahr</u> 19	<u>1. Jahr</u> 3,31 €
Paracetamol <sup>6</sup> 500 - 1000 mg, oral	1,50 € <sup>7</sup> 20 x 500 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	<u>1. Jahr</u> 19	<u>1. Jahr</u> 1,29 € - 1,84 €-
	1,06 € <sup>7</sup> 10 x 1000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10 €		
<b>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>					
<b>Prämedikation<sup>9</sup></b>					
Dexamethason 40 mg, i.v.	20,11 € <sup>3</sup> 10 x 8 mg	17,62 € [1,77 €; 0,72 €]	8,81 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 202,63 €
Paracetamol <sup>6</sup> 500 – 1000 mg, oral	1,50 € <sup>7</sup> 20 x 500 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 1,56 € - 2,23 €
	1,06 € <sup>7</sup> 10 x 1000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10 €		
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,62 € 5 x 4 mg	14,93 € [1,77 €; 1,92 €]	5,97 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 137,36 €
<b>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</b>					
<b>Prämedikation<sup>9</sup></b>					
Dexamethason 20 mg, i.v.	16,65 € <sup>3</sup> 10 x 4 mg	14,44 € [1,77 €; 0,44 €]	7,22 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 151,62 €
Paracetamol <sup>6</sup> 500 – 1000 mg, oral	1,50 € <sup>7</sup> 20 x 500 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 1,43 € - 2,04 €
	1,06 € <sup>7</sup>	0,97 €	0,10 €		

<sup>9</sup> Laut Fachinformation zu Darzalex (Stand: Juli 2020)

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung <sup>4</sup>	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
	10 x 1000 mg	[0,05 €; 0,04 €]			
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,62 € 5 x 4 mg	14,93 € [1,77 €; 1,92 €]	5,97 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 125,41€

Bei einer Therapie mit Carfilzomib, Daratumumab und Lenalidomid sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich<sup>10</sup>. 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. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel 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
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Carfilzomib Daratumumab Lenalidomid	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) <sup>11</sup>	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) <sup>12</sup>	1	89,50 €	89,50 €

#### 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 Abs. 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 81 € pro applikationsfertiger

<sup>10</sup> „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-011l\\_S3\\_Hepatitis\\_B\\_Virusinfektionen\\_Prophylaxe\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2011-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011l_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-abgelaufen.pdf)

Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € 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.

### **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 7. Mai 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. August 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 10. Mai 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 12. Mai 2021 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 12. August 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. September 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 27. September 2021 statt.

Mit Schreiben vom 29. September 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 15. Oktober 2021 übermittelt.

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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Oktober 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	22. September 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. September 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	6. Oktober 2021 20. Oktober 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Oktober 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. November 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken