

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Isatuximab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom,
mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Carfilzomib und
Dexamethason)

Vom 4. November 2021

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 von 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.....	12
2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	13
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	13
2.4	Therapiekosten	14
3.	Bürokratiekostenermittlung	14
4.	Verfahrensablauf.....	24

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 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 15. April 2021 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) 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, 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 Carfilzomib und

Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.“ 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) 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 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 von Isatuximab (Sarclisa) gemäß Fachinformation

Sarclisa 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.

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 Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

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

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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 – Beschluss 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 allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellungen des G-BA beruhen, 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 Arzneimittel-kommission 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 zugrundeliegender Evidenz wird für die Behandlung von Erwachsenen, welche bereits eine Vortherapie erhalten haben, vornehmlich auf die Wirkstoffe Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Lenalidomid, Elotuzumab und Daratumumab abgestellt.

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), weshalb diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird.

In der Nutzenbewertung zu Daratumumab wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 für die Kombinationstherapie Daratumumab mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib und Dexamethason als auch für die Kombinationstherapie Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason jeweils ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2022 befristet.

Für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 für Patientinnen und Patienten nach mindestens einer vorangegangenen Therapie gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Aufgrund von unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, die therapierelevant sein können, wird den Zweifachkombinationen von Bortezomib und Lenalidomid weiterhin, d.h. auch nach der Einführung von neuen Behandlungsoptionen, ein entsprechender Stellenwert beigemessen. Eine Monotherapie mit Bortezomib wird aufgrund der bezüglich des Gesamtüberlebens nachgewiesenen Unterlegenheit in relevanten Leitlinien dagegen nicht mehr als Therapieoption empfohlen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Pomalidomid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert bei Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapie, darunter Lenalidomid. In der entsprechenden Nutzenbewertung mit Beschluss vom 5. Dezember 2019 konnte zu dieser Kombination bei den benannten Patienten kein Zusatznutzen im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt werden. Daher wird diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

In der Nutzenbewertung von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason konnte mit Beschluss vom 6. Juli 2017 festgestellt werden, dass ein Zusatznutzen für Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen 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.

Die Kombinationstherapie aus Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason wurde im Juni 2021 zugelassen. Das Nutzenbewertungsverfahren ist derzeit laufend. Aus der vorliegenden Evidenz gehen keine Empfehlungen für diese Kombination hervor, sodass der Stellenwert dieser Kombination in der Behandlung des multiplen Myeloms derzeit noch nicht bewertbar ist und auch diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird.

Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason sowie die Monotherapien mit Daratumumab, Belantamab Mafodotin und Selinexor sind entsprechend ihres Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz erst nach mindestens zwei bzw. vier vorausgegangenen Therapien angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation gegenüber Personen, die

mindestens eine Vorthherapie erhalten haben, besteht. Die genannten Kombinationen werden nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen für Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, die Kombinationen von Bortezomib mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib mit Dexamethason oder Lenalidomid mit Dexamethason oder Elotuzumab mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib mit Dexamethason oder Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab mit Bortezomib und Dexamethason gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

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 Carfilzomib und Dexamethason wie folgt bewertet:

Für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

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

In der Studie werden Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die bereits 1 bis 3 vorausgegangene Therapien erhalten haben sowie eine messbare Krankheit in Form einer erhöhten Monoklonales-Protein-Konzentration ($\geq 0,5$ g/dL im Serum oder ≥ 200 mg/24 h im Urin) aufwiesen, untersucht. Eine vorherige Behandlung mit einem CD38-Antikörper war unter Einschränkungen erlaubt. Patientinnen und Patienten mit primär refraktärem Myelom, einer vorangegangenen Carfilzomib-Therapie sowie mit einem Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) > 2 waren ausgeschlossen.

Von insgesamt 302 Patientinnen und Patienten wurden 179 dem Interventionsarm (Isa-Kd) und 123 dem Kontrollarm (Kd) zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Krankheitsstadium gemäß Revised International Staging System (R-ISS) (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) und nach Anzahl der Vorthérapien (1 vs. ≥ 1).

Zum Studienbeginn wiesen 44 % (Isa-Kd) bzw. 45 % (Kd) der Patientinnen und Patienten 1 vorherige Therapielinie auf. Bei 25 % (Isa-Kd) bzw. 27 % (Kd) der Patientinnen und Patienten lag das R-ISS-Stadium I, bei 62 % (Isa-Kd) bzw. 57 % (Kd) das R-ISS-Stadium II und bei 9 % (Isa-Kd) bzw. 7 % (Kd) das R-ISS-Stadium III vor.

Für die Studie IKEMA liegt der präspezifizierte Interimsdatenschnitt vom 07. Februar 2020 vor, der nach 65 % von 159 PFS-Ereignissen erreicht wurde. Aus diesem Datenschnitt liegen

Analysen zum primären Endpunkt PFS und den weiteren Endpunkten Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen vor und werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Median der Überlebenszeit ist in beiden Studienarmen nicht erreicht.

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

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie IKEMA dar. 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 durch ein unabhängiges Prüfkomitee.

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

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, da selbst bei einer Berücksichtigung des vorliegenden Ergebnisses zum PFS in der Gesamtbewertung die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bliebe. Dem liegt zugrunde, dass die vorliegenden Daten aus der Studie IKEMA keine statistisch signifikanten Ergebnisse bei den Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen. Demnach war das verlängerte PFS nicht mit einem Vorteil hinsichtlich dieser Endpunkte verbunden. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Ein statistisch signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben konnte zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung vorliegenden Datenschnittes nicht gezeigt werden. Vor diesem Hintergrund wird das vorliegende Ausmaß des Effektes auf das PFS nicht als hinreichend bewertet, um in der Gesamtaussage zu einer anderen Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu gelangen.

Symptomatik

Die Krankheitssymptomatik wird in der IKEMA-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 ≥ 10 Punkte und ≥ 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 ≥ 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 vorlag, 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 in 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 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wird in der IKEMA-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 ≥ 7 Punkte, ≥ 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 keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen Isa-Kd gegenüber Kd.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der IKEMA-Studie anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus (Gesamteinschätzung) des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte und ≥ 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 vorliegenden Bewertung werden die Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 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.

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

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegen somit keine Vor- oder Nachteile von Isa-Kd gegenüber Kd vor.

Nebenwirkungen

Entsprechend des Studienprotokolls der Studie IKEMA 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 führt potenziell zu einer nicht vollständigen Erfassung, 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) und Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUE sowie schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Therapieabbrüche aufgrund von UE

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

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zudem Auswertungen zu 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 die UEs Infusionsbedingte Reaktionen (PT) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Isa-Kd gegenüber Kd. Für das schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Thrombozytopenie (PT) ergibt sich dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isa-Kd gegenüber Kd.

Für das UE Infusionsbedingte Reaktionen 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. In der vorliegenden Situation einer i.V.-Gabe in beiden Studienarmen werden die Auswertungen dennoch als verwertbar eingeschätzt, jedoch ist die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Infusionsbedingte Reaktionen (PT) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) Nachteile sowie für Thrombozytopenie (PT) ein Vorteil für Isa-Kd gegenüber Kd.

Gesamtbewertung

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

In der noch laufenden Studie wird die Dreifachkombination Isa-Kd mit der Zweifachkombination aus Carfilzomib und Dexamethason (Kd) 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 den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D VAS) zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Isa-Kd und Kd.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich jedoch Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Infusionsbedingte Reaktionen (PT) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) sowie ein Vorteil für Thrombozytopenie (PT) für Isa-Kd gegenüber Kd.

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für die Behandlung von Erwachsenen mit Multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, ein Zusatznutzen von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber Carfilzomib und Dexamethason nicht belegt ist.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Isatuximab: „Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben“.

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
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Es liegen Ergebnisse aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie IKEMA vor, in der Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (Isa-Kd) mit Carfilzomib und Dexamethason (Kd) verglichen wird.

Weder für das Gesamtüberleben, noch für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D VAS) zeigen sich statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Isa-Kd und Kd.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich ebenfalls keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich jedoch Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Infusionsbedingte Reaktionen (PT) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) sowie ein Vorteil für Thrombozytopenie (PT) für Isa-Kd gegenüber Kd.

In der Gesamtschau stellt der G-BA fest, dass für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib und Dexamethason nicht belegt ist.

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 wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem letzten Beschluss zum Multiplen Myelom nach mindestens einer Therapie (Carfilzomib (15. Juli 2021)) zugrunde gelegt. Die Zahlen lagen bereits bei den Erstbeschlüssen zu Carfilzomib (15. Februar 2018, 19. Januar 2017 und 2. Juni 2016) sowie weiterer Beschlüsse zum Multiplen Myelom nach mindestens einer Therapie (Ixazomib (6. Juli 2017) und Elotuzumab (1. Dezember 2016)) zugrunde.

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Isatuximab soll durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit multiplen 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)	Behandlungstagen/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib 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	2 - 4	<u>1. Jahr:</u> 28
Carfilzomib	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	6	78

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Dexamethason	an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 28-Tage-Zyklus	13	1 - 2	25
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Carfilzomib	<u>1. -12. Zyklus</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 ab 13. Zyklus 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
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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr
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>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Daratumumab	Woche 1 - 8: 1 x alle 7 Tage Woche 9 - 24: alle 14 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 23 <u>Folgejahr:</u> 13	1	<u>1. Jahr:</u> 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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr
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 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)².

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>					
Isatuximab	10 mg/ kg	770 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	28	<u>1. Jahr:</u> 28 x 500 mg + 84 x 100 mg
Carfilzomib	<u>Zyklus 1:</u> 20 mg/m ² an Tag 1 und 2 <u>danach</u> 56 mg/m ²	38 mg - 106,4 mg	1 x 30 mg + 1 x 10 mg 1 x 60 mg + 1 x 30 mg + 2 x 10 mg	78	<u>1. Jahr</u> 76 x 60 mg + 78 x 30 mg + 154 x 10 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	25	25 x 20 mg

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), 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
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> Tag 1, 2 20 mg/m ² <u>danach</u> 27 mg/m ²	<u>1. Zyklus</u> Tag 1, 2 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> Tag 1, 2 20 mg/m ² <u>danach</u> 56 mg/m ²	<u>1. Zyklus</u> Tag 1, 2 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 ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg +
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	30 mg/m ²	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 ²	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>					
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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<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> <u>Tag 1, 8,15, 22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15</u> 28 mg <u>Tag 8, 22</u> 40 mg	<u>1.-2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8,15, 22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15</u> 28 mg <u>Tag 8,22</u> 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>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
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 ²	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	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
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 €
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 €
Dexamethason 20 mg ³	10 TAB	32,14 €	1,77 €	0,00 €	30,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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 ³	100 TAB	123,13 €	1,77 €	8,87 €	112,49 €
Dexamethason 20 mg ³	10 TAB	32,14 €	1,77 €	0,00 €	30,37 €
Dexamethason 20 mg ³	20 TAB	53,81 €	1,77 €	0,00 €	52,04 €
Dexamethason 20 mg ³	50 TAB	118,61 €	1,77 €	0,00 €	116,84 €
Dexamethason 40 mg ³	50 TAB	187,76 €	1,77 €	0,00 €	185,99 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 20 mg	1 IFK	776,39 €	1,77 €	96,86 €	677,76 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 50 mg	1 IFK	1.912,37 €	1,77 €	242,14 €	1.668,46 €
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 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2021

³ Festbetrag

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 ⁴	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason					
Prämedikation⁵					
Dexamethason 20 mg, i.v.	16,65 € ³ 10 x 4 mg	14,44 € [1,77 €; 0,44 €]	7,22 €	<u>1. Jahr</u> 79	<u>1. Jahr</u> 570,38 €
Paracetamol ⁶ 500 – 1000 mg, oral	1,50 € ⁷ 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 € ⁷ 10 x 1000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10 €		
Diphenhydramin 25 – 50 mg	8,75 € ⁷ 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 €

⁴ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag. Gerundetes Zwischenergebnis.

⁵ Laut Fachinformation zu Sarclisa (Stand: Juli 2021)

⁶ 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.

⁷ 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Prämedikation⁸					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,11 € ³ 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	14,95 € [1,77 €; 1,90 €]	5,98 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 179,40 €
Famotidin 20 mg, oral	19,91 € ³ 100 x 20 mg	17,44 € [1,77 €; 0,70 €]	0,17 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 5,23 €
Paracetamol ⁶ 500 - 1000 mg, oral	1,50 € ⁷ 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 € ⁷ 10 x 1000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10 €		
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Prämedikation⁹					
Dexamethason 40 mg, i.v.	20,11 € ³ 10 x 8 mg	17,62 € [1,77 €; 0,72 €]	8,81 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 202,63 €
Paracetamol ⁶ 500 – 1000 mg, oral	1,50 € ⁷ 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 € ⁷ 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	14,95 € [1,77 €; 1,90 €]	5,98 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 137,54 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Prämedikation⁹					
Dexamethason 20 mg, i.v.	16,65 € ³ 10 x 4 mg	14,44 € [1,77 €; 0,44 €]	7,22 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 151,62 €
Paracetamol ⁶ 500 – 1000 mg, oral	1,50 € ⁷ 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 € ⁷ 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	14,95 € [1,77 €; 1,90 €]	5,98 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 125,58€

⁸ Laut Fachinformation zu Empliciti (Stand: Dezember 2020)

⁹ Laut Fachinformation zu Darzalex (Stand: Juli 2020)

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 erforderlich¹⁰. 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
Zu bewertendes Arzneimittel				
Carfilzomib	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹¹	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹²	1	89,50 €	89,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Carfilzomib Daratumumab Lenalidomid	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹¹	1	5,50 €	5,50 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹²	1	89,50 €	89,50 €

¹⁰ „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

¹¹ Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

¹² Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

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 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 23. Juni 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. April 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 10. Mai 2021 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 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 30. 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

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	22. September 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. September 2021/ 28. 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