



IQWiG-Berichte – Nr. 1176

**Isatuximab  
(multiples Myelom nach  
 $\geq 2$  Vortherapien) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-61  
Version: 1.0  
Stand: 12.08.2021

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Isatuximab (multiples Myelom nach  $\geq 2$  Vortherapien) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

12.05.2021

## Interne Auftragsnummer

A21-61

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

ISSN: 1864-2500

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

**An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Helmut Hörn
- Christiane Balg
- Reza Fathollah-Nejad
- Ulrike Lampert
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat
- Annette Pusch-Klein
- Volker Vervölgyi

**Schlagwörter**

Isatuximab, Pomalidomid, Dexamethason, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT02990338

**Keywords**

Isatuximab, Pomalidomide, Dexamethasone, Multiple Myelom, Benefit Assessment, NCT02990338

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>ix</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>9</b>
2.3.1 Eingeschlossene Studien .....	10
2.3.2 Studiencharakteristika .....	10
2.3.2.1 Studien- und Interventionscharakteristika .....	10
2.3.2.2 Datenschnitte .....	15
2.3.2.3 Geplante Behandlungsdauer und Nachbeobachtung .....	16
2.3.2.4 Charakterisierung der Studienpopulation .....	17
2.3.2.5 Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie Folgetherapien .....	20
2.3.2.6 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) .....	23
2.3.2.7 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext .....	23
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>24</b>
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	24
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	29
2.4.3 Ergebnisse .....	31
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren .....	39
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>44</b>
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	44
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	49
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>51</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch         bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>51</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	51
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	51

3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	51
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	52
<b>3.2</b>	<b>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....</b>	<b>52</b>
3.2.1	Behandlungsdauer .....	53
3.2.2	Verbrauch .....	54
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	54
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	55
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	55
3.2.6	Versorgungsanteile .....	56
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung der Dossierbewertung.....</b>	<b>57</b>
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	57
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	57
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	58
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	59
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	62
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>73</b>
<b>Anhang A Suchstrategien.....</b>		<b>77</b>
<b>Anhang B Ergänzende Darstellung von Responderanalysen zur EQ-5D VAS .....</b>		<b>78</b>
<b>Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....</b>		<b>79</b>
<b>Anhang D Abbildungen zu den Analysen der Endpunkte.....</b>		<b>88</b>
D.1	Gesamtüberleben .....	88
D.2	Morbidität.....	89
D.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	100
D.4	Nebenwirkungen .....	107
D.5	Subgruppenanalysen.....	108
<b>Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>		<b>115</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason.....	3
Tabelle 3: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason.....	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason .....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	12
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	16
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	18
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	21
Tabelle 11: Angaben zu anti-myelomischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason; Datenschnitt 2 (01.10.2020) .....	22
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	23
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason .....	25
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	30
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	32
Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	40
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason .....	46
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason .....	49

Tabelle 19: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	50
Tabelle 20: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	57
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	58
Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	59
Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	78
Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason; Datenschnitt 2 (01.10.2020) .....	80
Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason; Datenschnitt 2 (01.10.2020) .....	83
Tabelle 26: Häufige schwere UEs – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason; Datenschnitt 2 (01.10.2020) .....	84
Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs ( $\geq 1$ Wirkstoffkomponente) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason; Datenschnitt 2 (01.10.2020) .....	85
Tabelle 28: Häufige Symptome ( $\geq 2$ % in mindestens 1 Studienarm), die einer infusionsbedingten Reaktion zugrunde lagen – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	86

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 2).....	88
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Fatigue, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .....	89
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1).....	90
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schmerz, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .....	91
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Dyspnoe, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .....	92
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schlaflosigkeit, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .....	93
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Appetitverlust, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .....	94
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Verstopfung, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .....	95
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Diarrhö, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .....	96
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Krankheitssymptome, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1).....	97
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Nebenwirkungen, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .....	98
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zu EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1).....	99
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1).....	100
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, körperliche Funktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1).....	101
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Rollenfunktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .....	102
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, emotionale Funktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1).....	103
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, kognitive Funktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .....	104
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, soziale Funktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .....	105
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Körperbild, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .....	106

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Zukunftsperspektive, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1).....	107
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Fatigue, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 Jahre vs. 65 bis 75 Jahre vs. $\geq 75$ Jahre) (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .....	108
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Appetitverlust, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 Jahre vs. 65 bis 75 Jahre vs. $\geq 75$ Jahre) (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .....	109
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Krankheitssymptome, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 Jahre vs. 65 bis 75 Jahre vs. $\geq 75$ Jahre) (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .....	110
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ MY20, Nebenwirkungen, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 Jahre vs. 65 bis 75 Jahre vs. $\geq 75$ Jahre) (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1).....	111
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ C30, Rollenfunktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 Jahre vs. 65 bis 75 Jahre vs. $\geq 75$ Jahre) (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .....	112
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ C30, soziale Funktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 Jahre vs. 65 bis 75 Jahre vs. $\geq 75$ Jahre) (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .....	113
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ MY20, Zukunftsperspektive, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 Jahre vs. 65 bis 75 Jahre vs. $\geq 75$ Jahre) (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1) .....	114
Abbildung 28: Forest Plot für aggregierte Subgruppen mit homogenen Effekten (R-ISS Stadien I und II vs. R-ISS Stadium III) zu EORTC QLQ C30, emotionale Funktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1).....	114

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	Adverse Event of Special Interest
CD38	Cluster of Differentiation 38
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-MY20	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschluss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-ISS	Revised International Staging System
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Events
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.05.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

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

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 12.05.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die  $\geq 2$  vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patienten und Patientinnen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die $\geq 2$ vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>▪ <b>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason</b> oder</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder</li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und grenzt seine Informationsbeschaffung nicht auf eine der in Tabelle 2 angegebenen Optionen ein; im Modul 4 A führt der pU seinen Nachweis des Zusatznutzens gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason.

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

### **Studienpool und Studiendesign**

Für die Nutzenbewertung wird die Studie ICARIA-MM herangezogen. Die Studie ICARIA-MM ist eine laufende RCT in der Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason mit Pomalidomid + Dexamethason verglichen wird. Untersucht werden Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben. Dabei mussten sie nach einer Behandlung mit Lenalidomid oder einen Proteasom-Inhibitor ein Rezidiv erlitten haben oder eine Therapierefraktarität aufweisen oder eine nicht tolerierbare Toxizität entwickelt haben. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigen. Diese Progression musste während der letzten Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung der letzten Therapie vor Studieneintritt, d. h. refraktär zur letzten Therapielinie, aufgetreten sein.

Das in der Zulassung genannte Anwendungsgebiet, rezidiviertes und refraktäres multiples Myelom, ist in der Studie ICARIA-MM abgebildet. Es wird aufgrund des Therapiealgorithmus in den Leitlinien davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Hochdosischemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Stammzelltransplantation nicht indiziert war.

307 Patientinnen und Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (154 Patientinnen und Patienten) oder mit Pomalidomid + Dexamethason (153 Patientinnen und Patienten) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren Alter ( $< 75$  Jahre vs.  $\geq 75$  Jahre) und Anzahl Vortherapien (2 oder 3 vs.  $\geq 4$  Therapielinien). Weder Patientinnen und Patienten noch Studienpersonal sind gegenüber der Behandlung verblindet. Die Studienbehandlung entspricht mit leichten Abweichungen (Verabreichungsvolumen und der Prämedikation) den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen.

Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben (PFS), als patientenrelevante sekundäre Endpunkte werden Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UE) erhoben.

Für die Studie liegen 2 Datenschnitte vor. Der Datenschnitt 1 vom 11.10.2018 / 22.11.2018 ist ein geplanter Datenschnitt für das PFS zur Erlangung der Zulassung mit Analysen zu allen Endpunkten. Der Datenschnitt 2 vom 01.10.2020 wurde nachträglich für das Gesamtüberleben geplant und enthält Analysen zum Gesamtüberleben und den Endpunkten der Nebenwirkungen. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Endpunkte der Morbidität, der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Ergebnisse des Datenschnitts 1 und für das Gesamtüberleben und die Endpunkte der Nebenwirkungen die Ergebnisse des Datenschnitts 2 herangezogen.

## **Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit**

Die Ergebnisse für alle relevanten Endpunkte außer dem Gesamtüberleben haben ein hohes Verzerrungspotenzial. Die Gründe sind je nach Endpunkt unterschiedlich:

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten der Morbidität, der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegt zum einen wegen des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial vor, da die Erhebung der Fragebogen auf der subjektiven Einschätzung der Patientinnen und Patienten beruht. Zum anderen unterscheiden sich die Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen und nehmen im Studienverlauf deutlich ab.

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad  $\geq 3$ ) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund potenziell informativer Zensierung als hoch eingeschätzt.

Somit kann für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis und für die anderen Endpunkte jeweils maximal ein Anhaltspunkt, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

### ***Morbidität***

#### *Symptomatik*

Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit den krankheitsspezifischen Instrumenten European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) und EORTC QLQ – Multiple Myeloma 20 (QLQ-MY20) erfasst. Es wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Skalenspannweite 0–100) betrachtet.

Für die Endpunkte der Symptomatik liegt entweder kein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil oder Nachteil von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vor oder der Effekt ist nicht mehr als geringfügig.

Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

*Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions [EQ-5D VAS])*

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte (Skalenspannweite 0–100) betrachtet.

Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit den krankheits-spezifischen Instrumenten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erfasst. Es wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Skalenspannweite 0–100) betrachtet.

*Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, Körperbild und Zukunftsperspektive*

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, Körperbild und Zukunftsperspektive liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Ein Zusatznutzen ist für diese Endpunkte daher nicht belegt.

*Emotionale Funktion*

Für den Endpunkt emotionale Funktion liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das R-ISS Stadium (I oder II vs. III) beim Studieneinschluss vor. Für die Patientinnen und Patienten im R-ISS Stadium III beim Studieneinschluss ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen, für die Patientinnen und Patienten im R-ISS Stadium I oder II ist der Zusatznutzen nicht belegt.

***Nebenwirkungen****SUEs*

Für den Endpunkt SUEs liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

*Schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )*

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason.

*Abbruch wegen UEs*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine Auswertungen für die im vorliegenden Vergleich adäquate Operationalisierung (Abbruch  $\geq 1$  Wirkstoffkomponente) vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

*Infusionsbedingte Reaktionen*

Für infusionsbedingte Reaktionen liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

*Spezifische UEs**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs)*

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason.

*Bronchitis (bevorzugter Begriff [PT], UEs)*

Für den Endpunkt Bronchitis (PT, UEs) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason.

**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet. In der vorliegenden Datensituation (knapp nicht statistisch signifikanter Effekt beim Gesamtüberleben, finaler Datenschnitt steht aus) ist für Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die  $\geq 2$  vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, ein Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber Pomalidomid + Dexamethason nicht belegt.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patienten und Patientinnen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die $\geq 2$ vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>▪ <b>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason</b> oder</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder</li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die  $\geq 2$  vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
erwachsene Patienten und Patientinnen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die $\geq 2$ vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>▪ <b>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason</b> oder</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder</li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul>
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und grenzt seine Informationsbeschaffung nicht auf eine der in Tabelle 4 angegebenen Optionen ein; im Modul 4 A führt der pU seinen Nachweis des Zusatznutzens gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason.

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

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Isatuximab (Stand zum 01.03.2021)

- bibliografische Recherche zu Isatuximab (letzte Suche am 01.03.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Isatuximab (letzte Suche am 01.03.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Isatuximab (letzte Suche am 01.03.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Isatuximab (letzte Suche am 25.05.2021), Suchstrategien siehe Anhang A.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

### 2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>c</sup> (ja / nein [Zitat])
ICARIA-MM; EFC14335 (ICARIA-MM <sup>d</sup> )	ja	ja	nein	ja [3]	ja [4,5]	ja [6-8]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.  
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.  
c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen  
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

### 2.3.2 Studiencharakteristika

#### 2.3.2.1 Studien- und Interventionscharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie	Studien-design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
ICARIA-MM	RCT, offen, parallel	erwachsene Patienten und Patientinnen ( $\geq 18$ Jahre; ECOG-PS $\leq 2$ ) mit multiplem Myelom, die $\geq 2$ vorausgegangene Therapien <sup>b</sup> , darunter $\geq 2$ konsekutive Zyklen mit Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten <sup>c</sup>	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (N = 154) Pomalidomid + Dexamethason (N = 153)	Screening: $\leq 28$ Tage  Behandlung: in Zyklen zu 28 Tagen, bis zum Eintritt eines Abbruchgrunds, z. B. Krankheitsprogression, inakzeptable Toxizität, Tod  Beobachtung <sup>d</sup> : endpunkt-spezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie  Datenschnitt 1: 11.10.2018 / 22.11.2018 Datenschnitt 2: 01.10.2020 <sup>e</sup>	102 Studienzentren: Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Italien, Japan, Kanada, Neuseeland, Norwegen, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Slowakei, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA  Zeitraum: 01/2017 – laufend <sup>f</sup>	primär: PFS sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Induktionstherapie gefolgt von Stammzelltransplantation und Konsolidierungs- / Erhaltungstherapie wird als 1 Therapielinie angesehen.</p> <p>c. Die Progression musste während der letzten Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung der letzten Therapie vor Studieneintritt, d. h. refraktär zur letzten Therapielinie, aufgetreten sein. Die Patientenpopulation umfasst folgende 2 Kategorien: 1. Refraktäre Erkrankung: Patientinnen und Patienten, die auf alle vorherigen Behandlungslinien nicht angesprochen haben, aber in einer vorherigen Linie mindestens ein MR erzielt hatten (d. h. eine primäre refraktäre Erkrankung war nicht eingeschlossen). 2. Rezidiv und refraktäre Erkrankung: Patientinnen und Patienten, die von <math>\geq 1</math> vorherigen Behandlungslinie rezidiert und bis zur letzten Behandlungslinie refraktär waren. Die Patientinnen und Patienten konnten gegenüber anderen früheren Behandlungslinien refraktär gewesen sein.</p> <p>d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>e. nachträglich geplant (Amendment 6, vom 21.04.2021), nur Gesamtüberleben und UEs</p> <p>f. Rekrutierung abgeschlossen</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; MR: Minimales Ansprechen; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ICARIA-MM	<p>Isatuximab: 10 mg/kg Körpergewicht, i. v. Zyklus 1: Tag 1, 8, 15 und 22 ab Zyklus 2: Tag 1 und Tag 15 Prämedikation vor Infusion: Dexamethason (siehe unten), Paracetamol und Diphenhydramin gemäß Fachinformation von Isatuximab sowie Ranitidin 50 mg, i. v.</p> <p>Pomalidomid: 4 mg oral einmal täglich an den Tagen 1–21</p> <p>Dexamethason: Patientinnen und Patienten &lt; 75 Jahre 40 mg oral<sup>a</sup> einmal täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 Patientinnen und Patienten <math>\geq 75</math> Jahre 20 mg oral<sup>a</sup> einmal täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 Zykluslänge: 28 Tage</p>	<p>–</p> <p>Pomalidomid: 4 mg oral einmal täglich an den Tagen 1–21</p> <p>Dexamethason: Patientinnen und Patienten &lt; 75 Jahre 40 mg oral<sup>a</sup> einmal täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 Patientinnen und Patienten <math>\geq 75</math> Jahre 20 mg oral<sup>a</sup> einmal täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 Zykluslänge: 28 Tage</p>
<p><b>Dosisanpassung</b></p> <p>Beim Auftreten von Toxizität, z. B. Neutropenie oder Thrombozytopenie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Isatuximab: keine Dosisanpassung, Verschiebung des nächsten Zyklus bis zur Besserung; Abbruch, falls keine Besserung bis Tag 14 des nächsten Zyklus</li> <li>▪ Pomalidomid: Dosisverringern in Schritten zu 1 mg; bei andauernder Toxizität oder bestimmten Ereignissen (z. B. tiefe Venenthrombose CTCAE-Grad <math>\geq 4</math>), Abbruch</li> <li>▪ Dexamethason (&lt; 75 Jahre): schrittweise Dosisverringern auf 20 mg, 12 mg, 8 mg oder 4 mg; bei andauernder Toxizität oder bestimmten Ereignissen (z. B. Stimmungsänderung CTCAE-Grad <math>\geq 2</math>), Abbruch</li> <li>▪ Dexamethason (<math>\geq 75</math> Jahre): schrittweise Dosisverringern auf 12 mg, 8 mg oder 4 mg; bei andauernder Toxizität oder bestimmten Ereignissen (z. B. Stimmungsänderung CTCAE-Grad <math>\geq 2</math>), Abbruch</li> </ul> <p>Nach Abbruch einer Wirkstoffkomponente konnte die Behandlung mit den verbliebenen Wirkstoffkomponenten fortgeführt werden.</p>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vorbehandlung mit <math>\geq 2</math> vorausgegangenen Therapien darunter <math>\geq 2</math> konsekutive Zyklen mit Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor (einzeln oder in Kombination)<sup>b</sup></li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Therapie mit Pomalidomid</li> <li>Therapie (einschließlich Dexamethason) des multiplen Myeloms innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung</li> <li>Behandlung mit monoklonalen Anti-CD38-Antikörpern mit Progression zum Behandlungsende oder innerhalb von 60 Tagen nach Behandlungsende oder Versagen, mindestens eine MR bei der Behandlung zu erreichen</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Antithrombotische Prophylaxe</li> <li>Prophylaktische Behandlung mit Granulozyten koloniestimulierenden Faktoren</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Systemische Kortikosteroide außer Dexamethason der Studienmedikation</li> <li>Starke Inhibitoren des CYP1A2 (z. B. Ciprofloxacin)</li> </ul>	
<p>a. falls eine orale Einnahme nicht möglich war, intravenös</p> <p>b. die Behandlung mit Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor (Bortezomib, Carfilzomib oder Ixazomib) musste gemäß einem der folgenden 3 Kriterien versagt haben: 1) Progression unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung der Behandlung; 2) Progression innerhalb von 6 Monaten nach Absetzen der Behandlung im Fall eines mindestens partiellen Ansprechens; 3) nicht tolerierbare Toxizität nach mindestens 2 aufeinanderfolgenden Zyklen einer Therapie</p> <p>CD38: Cluster of Differentiation 38; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CYP1A2: Cytochrom P450 1A2; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Die Studie ICARIA-MM ist eine laufende RCT in der Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason mit Pomalidomid + Dexamethason verglichen wird. Untersucht werden Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben. Dabei mussten sie 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 mussten die Patientinnen und Patienten unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigen. Diese Progression musste während der letzten Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung der letzten Therapie vor Studieneintritt aufgetreten sein, d. h., die Patientinnen und Patienten waren refraktär zur letzten Therapielinie.

Die Population der Studie ICARIA-MM umfasst somit folgende 2 Kategorien der Erkrankung:

- Refraktäre Erkrankung: Patientinnen und Patienten, die auf alle vorherigen Behandlungslinien nicht angesprochen haben, aber in mindestens einer vorherigen Linie

mindestens ein minimales Ansprechen gemäß [9] erzielt hatten (d. h. eine primäre refraktäre Erkrankung war nicht eingeschlossen). Nach internationalem Konsens (siehe Appendix F im Studienprotokoll zu [3]) wird diese Gruppe auch als „relapsed and refractory myeloma“ bezeichnet

- Rezidiv und refraktäre Erkrankung: Patientinnen und Patienten, die von mindestens einer vorherigen Behandlungslinie rezidiert und gegenüber der letzten Behandlungslinie refraktär waren. Die Patientinnen und Patienten konnten gegenüber anderen früheren Behandlungslinien refraktär gewesen sein. Nach internationalem Konsens (siehe Appendix F im Studienprotokoll zu [3]) wird diese Gruppe auch als „relapsed myeloma“ bezeichnet

Das in der Zulassung genannte Anwendungsgebiet, rezidiertes und refraktäres multiples Myelom, ist somit in der Studie ICARIA-MM abgebildet.

Laut Einschlusskriterien konnten Patientinnen und Patienten mit oder ohne vorherige Stammzelltransplantation eingeschlossen werden. Aus dem Therapiealgorithmus ergibt sich, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Hochdosischemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Stammzelltransplantation beim Studieneinschluss nicht indiziert war (siehe z. B. [10,11]).

307 Patientinnen und Patienten wurden randomisiert einer Behandlung mit Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (154 Patientinnen und Patienten) oder mit Pomalidomid + Dexamethason (153 Patientinnen und Patienten) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren Alter ( $< 75$  Jahre vs.  $\geq 75$  Jahre) und Anzahl Vortherapien (2 oder 3 vs.  $\geq 4$  Therapielinien). Weder Patientinnen und Patienten noch Studienpersonal sind gegenüber der Behandlung verblindet.

Die Behandlung erfolgte in beiden Studienarmen in Zyklen zu 28 Tagen bis zum Eintritt eines Abbruchgrunds (z. B. Krankheitsprogression, inakzeptable Toxizität oder Widerruf der Einwilligungserklärung). Nach Abbruch einer Wirkstoffkomponente konnte die Behandlung mit den verbliebenen Wirkstoffkomponenten fortgeführt werden. Ein Wechsel von der Behandlung des Kontrollarms zur Behandlung des Interventionsarms (Treatment-Switching) war nicht Teil des Studienprotokolls. Es gab keine Einschränkungen hinsichtlich Folgetherapien nach dem Ende der Studienmedikation (eine Übersicht der anti-myelomischen Folgetherapien findet sich in Tabelle 11).

Die Anwendung von Isatuximab, Pomalidomid und Dexamethason entsprach in beiden Studienarmen weitgehend den Vorgaben der Fachinformationen für Isatuximab und Pomalidomid [12,13]. Dass Isatuximab in der Studie ICARIA-MM in einem variablen Verdünnungsvolumen und nicht wie in der Fachinformation [13] angegeben in einem fixen Verdünnungsvolumen gegeben wurde, wird gestützt durch die Angaben im EPAR [7] als nicht relevant erachtet. In der Fachinformation für Isatuximab ist der H<sub>2</sub>-Antagonist Ranitidin nicht als Prämedikation erwähnt, vermutlich steht dies im Zusammenhang mit dem Aussetzen der Zulassung von Ranitidin wegen Verunreinigung ([14]). Es wird jedoch angenommen, dass die

Studienergebnisse trotz der Gabe von Ranitidin in der Studie ICARIA-MM für die Nutzenbewertung verwertbar sind.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Als patientenrelevante sekundäre und ergänzende Endpunkte wurden das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

### 2.3.2.2 Datenschnitte

Die Studie ICARIA-MM ist eine laufende Studie, deren Rekrutierung abgeschlossen ist.

Für die Studie ICARIA-MM liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor:

- Datenschnitt 1: 11.10.2018 / 22.11.2018 – geplanter Datenschnitt für das PFS zur Erlangung der Zulassung mit Analysen zu allen Endpunkten (11.10.2018: Gesamtüberleben, PFS, Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, 22.11.2018: Endpunkte der Nebenwirkungen)
- Datenschnitt 2: 01.10.2020 – mit Protokoll Amendment 6, vom 21.04.2020, eingefügter Datenschnitt für das Gesamtüberleben (90 % der 220 Todesfälle, die für die finale Analyse erforderlich sind) mit Analysen zum Gesamtüberleben und den Endpunkten der Nebenwirkungen.

Die finale Analyse für das Gesamtüberleben ist geplant, wenn 220 Todesfälle eingetreten sein werden.

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für die Endpunkte der Morbidität, der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Ergebnisse des Datenschnitts 1 und für das Gesamtüberleben und die Endpunkte der Nebenwirkungen die Ergebnisse des Datenschnitts 2 herangezogen, da diese die jeweils längsten verfügbaren Beobachtungszeiträume abdecken. Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der seine Bewertung auf Basis des Datenschnitts 1 durchführt und die Ergebnisse des Datenschnitts 2 ergänzend darstellt. Er begründet sein Vorgehen damit, dass der Datenschnitt 2 ausschließlich Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben und der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit berichtet sowie von der Zulassungsbehörde im Rahmen der Zulassung nicht angefragt wurde. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Zwar soll die finale Analyse laut Statistical Analysis Plan lediglich das Gesamtüberleben und die Endpunkte der Nebenwirkungen umfassen. Jedoch ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen, dass die Erhebung dieser Endpunkte nach dem Datenschnitt 1 eingestellt wurde. Somit hätten – entsprechend der Dossievorlage – für den Datenschnitt 2 Auswertungen für alle Endpunkte durchgeführt und für die Nutzenbewertung vorgelegt werden müssen. Die Auswertungen zum Datenschnitt 1 werden aus den folgenden Gründen trotzdem als verwertbar erachtet: Zum Zeitpunkt des Datenschnitts 1 war die Mehrheit der Patientinnen und Patienten nicht mehr unter Behandlung (87 [56 %] vs. 114 [75 %] Patientinnen und Patienten). Zudem betrug die Zeit zwischen dem Ende der Rekrutierung und

dem Datenschnitt etwa 8 Monate. Zwischen Datenschnitt 1 und Datenschnitt 2 zusätzlich auftretende Ereignisse würden demnach erst nach diesem Zeitraum auftreten. Anhand der Kaplan-Meier-Kurven ist aber zu erkennen, dass der Großteil der Ereignisse jeweils vor dem Zeitpunkt 8 Monate aufgetreten ist (siehe Anhang D). Insgesamt wird deshalb nicht davon ausgegangen, dass sich die Effekte in den Endpunkten der Morbidität, der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen Datenschnitt 1 und Datenschnitt 2 relevant ändern würden.

### 2.3.2.3 Geplante Behandlungsdauer und Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
<b>ICARIA-MM</b>	
Mortalität Gesamtüberleben	bis Widerruf der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up, Tod oder Studienende
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis maximal 60 ± 5 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	bis maximal 60 ± 5 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis maximal 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation <sup>a</sup>
<p>a. UEs und SUEs, die als von der Studienmedikation verursacht erachtet wurden, wurden bis Widerruf der Einwilligungserklärung, Lost to Follow-up, Tod oder Studienende beobachtet. Die in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigte Auswertung basiert jedoch auf UEs, die zwischen dem Beginn und 30 Tagen nach letzter Dosis der Studienbehandlung aufgetreten sind (treatment-emergent UEs).</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich maximal 30 Tage bzw. 60 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis

zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

#### **2.3.2.4 Charakterisierung der Studienpopulation**

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason N <sup>a</sup> = 154	Pomalidomid + Dexamethason N <sup>a</sup> = 153
<b>ICARIA-MM</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	67 (9)	65 (10)
Geschlecht [w / m], %	42 / 58	54 / 46
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	118 (77)	126 (82)
schwarz/afroamerikanisch	1 (1)	3 (2)
asiatisch	21 (14)	15 (10)
hawaiianisch oder andere asiatisch-pazifische Abstammung	2 (1)	1 (1)
nicht berichtet/ unbekannt	12 (8)	8 (5)
ECOG-PS beim Studieneintritt, n (%)		
0	55 (36)	69 (45)
1	83 (54)	68 (44)
2	16 (10)	16 (10)
Krankheitsstadium beim Studieneinschluss (R-ISS), n (%)		
I	39 (25)	31 (20)
II	99 (64)	98 (64)
III	16 (10)	24 (16)
Zeit seit Erstdiagnose des multiplen Myeloms [Jahre], Median [Min; Max]	4,5 [0,6; 18,4]	4,1 [0,5; 20,5]
Zytogenetische Risikogruppe, n (%)		
hohes Risiko <sup>b</sup>	24 (16)	36 (24)
Standardrisiko	103 (67)	78 (51)
unbekannt / Daten nicht verfügbar	27 (18)	39 (25)
Myelomtyp bei Diagnose, n (%)		
IgG	102 (66)	100 (65)
IgA	34 (22)	41 (27)
IgM	2 (1)	0 (0)
IgD	0 (0)	0 (0)
IgE	0 (0)	0 (0)
nur Kappa leichte Ketten	8 (5)	7 (5)
nur Lambda leichte Ketten	7 (5)	4 (3)
unbekannt / nicht detektiert	1 (1)	1 (1)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason N <sup>a</sup> = 154	Pomalidomid + Dexamethason N <sup>a</sup> = 153
Vorherige Therapielinien, n (%)		
2 oder 3	102 (66)	101 (66)
> 3	52 (34)	52 (34)
Anzahl Vorbehandlungen und Art der Vorbehandlungen, n (%)		
antineoplastische und immunmodulatorische Vorbehandlung	11 (7)	4 (3)
alkylierende Agenzien	139 (90)	148 (97)
Proteasom-Inhibitoren	154 (100)	153 (100)
Immunmodulatoren	154 (100)	153 (100)
Histondeacetylase Inhibitoren	4 (3)	7 (5)
Monoklonale Antikörper	2 (1)	2 (1)
rezidiertes und refraktäres Myelom	154 (100)	153 (100)
refraktär gegenüber letztem Behandlungsregime n (%)	150 (97)	151 (99)
refraktär gegenüber Proteasom-Inhibitoren, n (%)		
ja	118 (77)	115 (75)
nein	36 (23)	38 (25)
refraktär gegen immunmodulatorische Wirkstoffe, n (%)		
ja	147 (95)	144 (94)
nein	7 (5)	7 (5)
refraktär gegenüber Lenalidomid im letzten Behandlungsregime, n (%)		
ja	142 (92)	138 (90)
nein	12 (8)	15 (10)
Vorherige Transplantation, n (%)		
$\geq 1$ Transplantation	83 (54)	90 (59)
$\geq 2$ Transplantationen	27 (18)	22 (14)
Therapieabbruch <sup>c</sup> zum Datenschnitt 1, n (%)	87 (56 <sup>d</sup> ) <sup>e</sup>	114 (75 <sup>d</sup> ) <sup>f</sup>
Therapieabbruch <sup>c</sup> zum Datenschnitt 2, n (%)	125 (81) <sup>g</sup>	137 (90) <sup>h</sup>
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b. entweder del (17p), t (4;14) oder t (14;16) vorhanden		
c. alle Wirkstoffkomponenten		
d. eigene Berechnung		
e. 66 Abbrüche wegen Krankheitsprogression, 11 Abbrüche wegen UE		
f. 88 Abbrüche wegen Krankheitsprogression, 19 Abbrüche wegen UE		
g. 94 Abbrüche wegen Krankheitsprogression, 18 Abbrüche wegen UE		
h. 109 Abbrüche wegen Krankheitsprogression, 21 Abbrüche wegen UE		
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; Ig: Immunglobulin; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-ISS: Revised International Staging System; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Studienarmen weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt. Bei 64 % der Patientinnen und Patienten lag zu Studienbeginn das Revised International Staging System(R-ISS)-Stadium II vor und bei etwas mehr als 10 % das R-ISS-Stadium III. Zu Studienbeginn waren seit der Erstdiagnose des multiplen Myeloms im Median gut 4 Jahre vergangen. Alle Patientinnen und Patienten waren mit dem Immunmodulator Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor vorbehandelt und fast alle waren refraktär auf die letzte Therapielinie. Leichte Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen lagen vor für das Geschlecht (42 % vs. 54 % weiblich), für den ECOG-PS (36 % vs. 45 % im Stadium 0 und 54 % vs. 44 % im Stadium 1) sowie für das zytogenetische Risiko (16 % vs. 24 % mit hohem Risiko und 67 % vs. 51 % mit Standardrisiko).

### **2.3.2.5 Behandlungs- und Beobachtungsdauer sowie Folgetherapien**

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason N = 154	Pomalidomid + Dexamethason N = 153
<b>ICARIA-MM</b>		
Behandlungsdauer [Monate] Datenschnitt 1 <sup>a</sup>		
Gesamt, Median [Q1; Q3]	9,4 [4,4; 12,0]	5,5 [2,5; 11,0]
Isatuximab, Median [Min; Max]	9,4 [0,2; 17,2]	–
Pomalidomid, Median [Min; Max]]	9,2 [0,2; 17,2]	5,5 [0,2; 17,0]
Dexamethason, Median [Min; Max]	9,4 [0,2; 17,7]	5,5 [0,2; 17,0]
Beobachtungsdauer [Monate] Datenschnitt 1		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	12 [k. A.]	12 [k. A.]
Symptomatik und Morbidität	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
Behandlungsdauer [Monate] Datenschnitt 2 <sup>a</sup>		
Gesamt, Median [Min; Max]	11,0 [0,2; 39,6]	5,5 [0,2; 38,9]
Isatuximab, Median [Min; Max]	10,8 [0,2; 39,6]	–
Pomalidomid, Median [Min; Max]]	9,4 [0,2; 39,3]	5,5 [0,2; 38,9]
Dexamethason, Median [Min; Max]	10,6 [0,2; 39,6]	5,5 [0,2; 37,0]
Beobachtungsdauer [Monate] Datenschnitt 2		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	35 [k. A.] <sup>b</sup>	
Symptomatik und Morbidität	Keine Ergebnisse vorgelegt	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine Ergebnisse vorgelegt	
Nebenwirkungen	k. A. <sup>c</sup>	k. A. <sup>c</sup>
a. Angaben beziehen sich auf die Safety Population (152 vs. 149 Patientinnen und Patienten)		
b. keine Angabe pro Behandlungsarm		
c. Die Auswertung für die Endpunkte der Nebenwirkungen basiert auf UEs, die zwischen dem Beginn und 30 Tagen nach letzter Dosis der Studienbehandlung aufgetreten sind (treatment-emergent UEs). Anhand dieser Angaben wurde eine Beobachtungsdauer von 12,0 Monate vs. 6,4 Monate geschätzt.		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis		

Die Behandlungsdauer ist für die einzelnen Komponenten der Studienmedikation nicht einheitlich, da sie unabhängig voneinander abgesetzt werden konnten. Die Unterschiede in der Behandlungsdauer einzelner Wirkstoffe sind jedoch gering. Die mediane Behandlungsdauer kann daher zwischen den Armen sinnvoll miteinander verglichen werden. Die mediane Behandlungsdauer war im Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason Arm länger als im

Pomalidomid + Dexamethason Arm (Datenschnitt 1: 9,4 Monate vs. 5,5 Monate; Datenschnitt 2: 11,0 Monate vs. 5,5 Monate).

Angaben zur Beobachtungsdauer liegen nur für das Gesamtüberleben vor. Diese betrug zum Datenschnitt 1 im Median 12 Monate in beiden Armen. Zum Datenschnitt 2 betrug die mediane Beobachtungsdauer für beide Arme gemeinsam 35 Monate; Angaben pro Behandlungsarm liegen nicht vor.

Für die Symptomatik, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Endpunkte der Nebenwirkungen liegen in Modul 4 A keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Da die Erhebung dieser Endpunkte 30 Tage bzw. 60 Tage nach dem Ende der Studienmedikation eingestellt wurde, ist von einem ähnlich großen Unterschied in der Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsarmen wie für die Behandlungsdauer auszugehen.

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien die Patientinnen und Patienten nach dem Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu anti-myelomischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason; Datenschnitt 2 (01.10.2020)

Studie Wirkstoffklasse	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason N = 154	Pomalidomid + Dexamethason N = 153
<b>ICARIA-MM</b>		
Gesamt	92 (59,7)	110 (71,9)
Alkylierende Wirkstoffe	64 (69,6)	52 (47,3)
Anthrazykline und verwandte Substanzen	7 (7,6)	10 (9,1)
Histon-Deacetylase Inhibitoren	4 (4,3)	4 (3,6)
Immunmodulatoren	31 (33,7)	34 (30,9)
Kortikosteroide	82 (89,1)	85 (77,3)
Monoklonale Antikörper	26 (28,3)	68 (61,8)
Proteasom-Inhibitoren	61 (66,3)	60 (54,5)
Vinka-Alkaloide und Analoga	2 (2,2)	3 (2,7)
Andere	34 (37,0)	21 (19,1)
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Nach dem Absetzen der Studienbehandlung konnten anti-myelomische Folgetherapien uneingeschränkt gegeben werden. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit  $\geq 1$  anti-myelomischen Folgetherapie war im Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason Arm geringer als im Pomalidomid + Dexamethason Arm (60 % vs. 72 %). Die größten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigten sich für alkylierende Wirkstoffe (70 % vs. 47 % der

Patientinnen und Patienten mit  $\geq 1$  anti-myelomischen Folgetherapie) und monoklonale Antikörper (28 % vs. 62 % der Patientinnen und Patienten mit  $\geq 1$  anti-myelomischen Folgetherapie). Bei diesen monoklonalen Antikörpern handelt es sich mehrheitlich um Daratumumab (wie Isatuximab ein Antikörper gegen Cluster of Differentiation 38 [CD38]).

### 2.3.2.6 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienbene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienbene) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ICARIA-MM	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird die Studie ICARIA-MM als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

### 2.3.2.7 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studie ICARIA-MM vorwiegend in Ländern durchgeführt wird, die im Hinblick auf ihre Gesellschaftssysteme, Kultur und Abstammung zu den Ländern der westlichen Welt zählen. Darüber hinaus verweist der pU darauf, dass ein Zentrum in Deutschland ist und der leicht überwiegende Anteil männlicher Patienten die etwas höhere Erkrankungsrate gegenüber Frauen widerspiegeln. Daher sei davon auszugehen, dass die Studienpopulation den deutschen Versorgungskontext abbildet.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik, erhoben mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30) und dem EORTC QLQ – Multiple Myeloma 20 (EORTC QLQ-MY20)
  - Gesundheitszustand, erhoben mit der European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D) visuellen Analogskala (VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben mit dem EORTC QLQ-C30 und dem EORTC QLQ-MY20
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende UEs (SUEs)
  - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - infusionsbedingte Reaktionen
  - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Ergebnisse zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-MY20)	Gesundheitszustand (EQ-5D, VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen	Spezifische UEs <sup>a, b</sup>	
ICARIA-MM	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein <sup>c</sup>	nein <sup>d</sup>	ja	
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>.</p> <p>b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Bronchitis (PT, UEs).</p> <p>c. keine verwertbaren Ergebnisse vorhanden; Angaben liegen nur für den Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vor.</p> <p>d. keine verwertbaren Ergebnisse, siehe die Begründung im Text</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>												

## Anmerkungen zu den eingeschlossenen Endpunkten und Analysen

### *Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität*

- Der pU legt in seinem Dossier für den EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um  $\geq 10$  Punkte und um  $\geq 15$  % der Skalenspannweite vor (jeweilige Skalenspannweite 0–100). Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts ([15,16]) erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Für den EORTC QLQ-C30 und seine Zusatzmodule wird die Auswertung mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten in bestimmten Konstellationen als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15 %-Schwelle (15 Punkte) betrachtet und für die Nutzenbewertung herangezogen (zur Erläuterung siehe

[17]). Unabhängig davon werden für eine Übergangszeit bis zum Inkrafttreten der angepassten Modulvorlagen für das Dossier primär Auswertungen mit der bisher akzeptierten Responseschwelle von 10 Punkten für den EORTC QLQ-C30 sowie alle Zusatzmodule des EORTC herangezogen (siehe FAQs des G-BA: [18]).

- Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) legt der pU in seinem Dossier Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 7$  bzw.  $\geq 10$  Punkte (Skalenspannweite 0–100) vor. Diese werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen, aber ergänzend in Anhang A dargestellt. Des Weiteren legt der pU in Anhang 4 G des Dokuments Responderanalysen mit dem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite vor. Diese werden zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen; hierfür hat der pU in Modul 4 A jedoch keine Subgruppenanalysen vorgelegt.
- Für die Endpunkte aus dem EORTC QLQ-C30, dem EORTC QLQ-MY20 und der EQ-5D VAS) legt der pU Responderanalysen mit folgenden Operationalisierungen vor:
  - Zeit bis zur 1. Verschlechterung
  - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung
  - Zeit bis zu 1. Verbesserung
  - Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung

Von diesen Operationalisierungen wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung herangezogen.

Aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlauf ist für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes relevant.

Die Auswertungen der Zeit bis zur 1. Verschlechterung wurden den Auswertungen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vorgezogen, da keine Angaben zur Operationalisierung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und zur Beschreibung der Auswertungen vorliegen. Damit bleibt z. B. unklar, ob eine Verschlechterung dann als dauerhaft gilt, wenn das Responsekriterium auch in allen folgenden Beobachtungen erfüllt ist, und wie mit Patientinnen und Patienten umgegangen wurde, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung hatten.

### ***Endpunkte der Nebenwirkungen***

- Für die Endpunkte der Nebenwirkungen legt der pU in Modul 4 A, Anhang G, ergänzend Auswertungen vor, in denen Ereignisse ausgeschlossen sind, die der Systemorganklasse (SOC) „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ gemäß Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) zugeordnet sind. Diese Auswertungen werden nicht herangezogen, da die Ereignisse in dieser SOC nicht eine Progression der Grunderkrankung, sondern mehrheitlich sekundäre Primärtumore (z. B. Hautkrebs) darstellen, ein Ausschluss dieser Ereignisse ist somit nicht adäquat. Es ist zudem nicht adäquat, dass

der pU das PT „Progression einer Erkrankung“ (SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“; bei allen Ereignissen handelt es sich um Todesfälle) nicht aus der Berechnung der Gesamtraten der übergeordneten Endpunkte zu Nebenwirkungen ausgeschlossen hat. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass dieses Vorgehen keine fazitrelevanten Auswirkungen hat (da ihr Anteil im Verhältnis zur Gesamtrate gering ist).

- Bei den Endpunkten zu Nebenwirkungen wurden gemäß Studienprotokoll Laborwerte nur dann als UE berichtet, wenn sie zum Abbruch der Behandlung führten oder eine Dosismodifikation zur Folge hatten oder ein SUE oder Adverse Event of Special Interest (AESI) waren. Dies führt potenziell zu einer nicht vollständigen Erfassung, insbesondere der schweren UEs. So ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Neutropenie aus den Ergebnissen zu Laborwerten deutlich höher als aus der Erhebung der UEs (zum Datenschnitt 1 wurde eine Neutropenie vom CTCAE-Grad 3 oder 4 bei 85 % vs. 70 % der Patientinnen und Patienten als Laborwert [6] und bei 45 % vs. 32 % der Patientinnen und Patienten als UE berichtet). Dieses „undereporting“ wird auch von der Food and Drug Administration (FDA) thematisiert ([19]), sie akzeptiert dieses Vorgehen jedoch mit Verweis darauf, dass Laborwerte generell in UE Auswertungen nicht vollständig berichtet seien. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) adressiert das Vorgehen des pU unter anderem dadurch, dass sie in der Fachinformation sowohl die Ergebnisse aus der UE-Erhebung als auch Laborwerte berichtet. Insgesamt werden die Auswertungen zu Nebenwirkungen in der vorliegenden Bewertung als verwertbar eingeschätzt, jedoch ist die Aussagekraft der Ergebnisse zu den schweren Nebenwirkungen eingeschränkt, dies wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).
- Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs legt der pU in Modul 4 A ausschließlich Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vor. Auswertungen für den Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente fehlen. Patientinnen und Patienten konnten nach dem Abbruch einzelner Wirkstoffe gemäß Studienprotokoll mit den verbleibenden Wirkstoffen weiter behandelt werden. Eine alleinige Auswertung zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten ist in der vorliegenden Datensituation (3 Wirkstoffkomponenten im Interventionsarm und 2 Wirkstoffkomponenten im Kontrollarm) nicht sinnvoll interpretierbar. Unabhängig davon sind Auswertungen zum Abbruch von mindestens 1 Wirkstoffkomponente zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch irgendeiner Therapiekomponente führt, relevant ist. Folglich sind für die Nutzenbewertung Ergebnisse für die Auswertung der Zeit bis zur Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente erforderlich.
- Für den Endpunkt Infusionsbedingte Reaktionen liegen im Dossier keine verwertbaren Daten vor.

Der pU legt in Modul 4 A für das spezifische UE Infusionsbedingte Reaktionen verschiedene Operationalisierungen vor, die dieses UE adressieren:

- Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (bevorzugter Begriff [PT], UEs, Version 21.0) – vom pU in Modul 4 als „Infusionsreaktionen“ (im Studienbericht: PT „infusion related reaction“) bezeichnet.
- Infusionsreaktionen mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  als Teilmenge der a priori definierten UEs von besonderem Interesse (AESI), wobei Infusionsreaktionen verschiedene PT umfassten („cytokine release syndrome, infusion related reaction, anaphylactic reaction, hypersensitivity“)

Im Studienprotokoll ist beschrieben, dass Infusionsreaktionen definiert waren als UEs, die typischerweise innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auftraten und für die nach Einschätzung der Prüffärztinnen und Prüffärzte eine Verbindung zu Isatuximab besteht (eine prädefinierte Zusammenstellung von PTs lag im Studienprotokoll vor). Es ist unklar, ob diese Kriterien auch für das PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ galten, jedoch wird davon ausgegangen, dass diese Kriterien die Erhebung des PT zumindest maßgeblich beeinflussten. Die vom pU vorgelegten Operationalisierungen sind aus folgenden Gründen nicht geeignet:

- Grundsätzlich konnten aufgrund des offenen Studiendesigns (ohne Placeboinfusion) und einer regelhaften i. v. Gabe nur im Interventionsarm Ereignisse im PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion unter der Studienmedikation nur im Interventionsarm erfasst werden (i. v. Gabe im Kontrollarm nur im Ausnahmefall möglich, unklar ob dies stattfand); die 2 Ereignisse im Kontrollarm sind Infusionsreaktionen unter der Folgetherapie Daratumumab.
- Im Studienprotokoll ist angegeben, dass – wann immer es möglich war, eine klinische Diagnose einer Infusionsreaktion zu stellen (d. h. die PT „cytokine release syndrome, infusion related reaction, anaphylactic reaction, hypersensitivity“ zu wählen), – diese Diagnose als UE (z. B. PT Infusionsreaktionen) berichtet werden sollte anstatt der jeweils zugrunde liegenden individuellen Symptome, diese wurden in einem separaten Dokumentationsbogen (Case Report Form [CRF]) erhoben. Die individuellen Symptome gingen nicht in die allgemeine UE Auswertung der Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) ein (sondern werden im Studienbericht separat und nur für den Interventionsarm berichtet, siehe Tabelle 28). Die Ereignisse in den betroffenen Symptomen (wie z. B. PT Dyspnoe und PT Husten) werden in den vom pU in Modul 4 A vorgelegten Auswertungen zu PT / SOC somit jeweils nicht vollständig erfasst, dies wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit zu den spezifischen Nebenwirkungen berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).
- Die Einteilung in die Schweregrade für das PT richtete sich darüber hinaus nicht nach den spezifischen CTCAE Kriterien für die einzelnen Symptome, sondern nach den (unspezifischen) CTCAE Kriterien für das PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion. Im Studienbericht ist ersichtlich, dass die Verwendung der symptom-spezifischen Kriterien zu 8 Patienten mit Ereignis statt 4 Patienten mit Ereignis vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  führt, die Anzahl an Patienten mit Ereignis im

übergeordneten UE-Endpunkt schwere UE ist somit im Isatuximab-Arm potenziell unterschätzt.

Zusammenfassend liegen aus den genannten Gründen für das UE infusionsbedingte Reaktionen keine verwertbaren Daten vor. Um die notwendigen vergleichenden Daten für die Nutzenbewertung zu erhalten ist es erforderlich alle symptomatischen UEs (z. B. Schüttelfrost, Dyspnoe, Husten, Übelkeit, unabhängig ob infusionsbedingt oder nicht) im Rahmen der TEAE–Auswertung zu betrachten. Dazu müssen die jeweiligen Symptome über das entsprechende PT (z. B. Dyspnoe) in die TEAEs einfließen. Insgesamt erscheint eine Standardisierung der Erfassung (potenzieller) infusionsbedingter Reaktionen in klinischen Studien notwendig, um Vergleiche über verschiedene klinische Studien hinweg zu ermöglichen.

Neben dem Fehlen von verwertbaren Daten für das UE infusionsbedingte Reaktionen ist auch die Art der Erhebung des EORTC nicht geeignet, die Auswirkungen dieser Nebenwirkungen von Isatuximab auf die Symptomatik (wie z. B. Dyspnoe) und die Lebensqualität abzubilden. Die Fragebogen (EORTC QLQ-C30, dem EORTC QLQ-MY20 und der EQ 5D VAS) wurden zu Beginn jedes 28 Tage Zyklus (Tag 1) vor Gabe der Medikation ausgefüllt, dabei wird jeweils die Symptomatik / Lebensqualität in der letzten Woche abgefragt. Da die Isatuximab Infusionen ab Zyklus 2 an Tag 1 und 15 (und nicht wie die anderen [oralen] Gaben im Interventions- und Kontrollarm täglich von Tag 1 bis Tag 22) erfolgten, fallen die infusionsbedingten Reaktionen somit nicht in den vom Fragebogen abgefragten Zeitraum.

#### **2.4.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Symptomatik (EORTC QLQ-MY20)	EQ-5D VAS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen	Spezifische UEs <sup>a, b</sup>
ICARIA-MM	N	N	H <sup>c, d, e, f</sup>	H <sup>c, d, e, f</sup>	H <sup>c, d, e, f</sup>	H <sup>c, d, e, f</sup>	H <sup>c, d, e, f</sup>	H <sup>e, g</sup>	H <sup>e, g</sup>	– <sup>h</sup>	– <sup>i</sup>	H <sup>c, e, g</sup>

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$ .

b. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs), Bronchitis (PT, UEs).

c. Fehlende Verblindung (Patientin / Patient) bei subjektiver Endpunkterhebung. Bei den spezifischen UEs betrifft dies die nicht schweren / nicht schwerwiegenden UEs.

d. Im Studienverlauf deutlich sinkender Rücklauf von Fragebogen, der nicht allein durch Tod zu erklären ist.

e. Großer Unterschied in der medianen Behandlungsdauer (und folglich in der Beobachtungsdauer) zwischen dem Interventionsarm (9,4 Monate für EORTC QLQ und EQ 5D VAS, für Endpunkte der Nebenwirkungen 11,0 Monate) und dem Kontrollarm (5,5 Monate für EORTC QLQ und EQ 5D VAS sowie Endpunkte der Nebenwirkungen)

f. Unterschiedliche Angaben zur analysierten Population: laut Modul 4 A sollte die ITT-Population zugrunde gelegt werden, laut SAP sollte sie jedoch Patientinnen und Patienten der Safety-Population umfassen, die jeweils mindestens einen Messwert beim Behandlungsbeginn und danach hatten.

g. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen.

h. keine verwertbaren Ergebnisse vorhanden; Angaben liegen lediglich für den Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vor, siehe Abschnitt 2.4.1.

i. keine verwertbaren Ergebnisse vorhanden, siehe Abschnitt 2.4.1.

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; H: hoch; ITT: Intention to treat; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SAP: Statistical Analysis Plan; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Diese Einstufung stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Ergebnisse der Endpunkte der Symptomatik, des Gesundheitszustands und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird das Verzerrungspotenzial unter anderem aufgrund des offenen Studiendesigns und der unterschiedlichen medianen Beobachtungsdauern als hoch

eingestuft (Tabelle 14). Diese Einstufung stimmt ebenfalls mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Endpunkte der Nebenwirkungen wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund der unterschiedlichen medianen Beobachtungsdauern und unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Bei den spezifischen nicht schweren / nicht schwerwiegenden UEs trägt zudem noch die fehlende Verblindung zum hohen Verzerrungspotenzial bei (Tabelle 14). Diese Einstufung weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Ergebnisse der schweren UEs und der SUEs ein niedriges Verzerrungspotenzial konstatiert. Für die Ergebnisse der spezifischen nicht schweren / nicht schwerwiegenden UEs stimmt die Einschätzung mit der des pU überein, wobei der pU die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für die Gesamtrate UEs vornimmt und unter anderem die fehlende Verblindung als Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial anführt.

Die Aussagesicherheit ist für die Nebenwirkungen durch zusätzliche Aspekte (siehe Abschnitt 2.4.1 Umgang mit Laborwerten für die schweren UEs und Dokumentation von Ereignissen im Zusammenhang mit infusionsbedingten Reaktionen) eingeschränkt, dies hat jedoch für die vorliegende Bewertung keine Konsequenzen, da aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials bereits eine reduzierte Aussagesicherheit für die betroffenen Endpunkte vorliegt und die Auswertungen trotz ihrer Mängel für die Nutzenbewertung verwertbar sind.

### 2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason mit Pomalidomid + Dexamethason bei Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die  $\geq 2$  vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Häufige UEs, häufige schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und häufige SUEs sind in Anhang C dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen und ein Forest Plot zu Subgruppenanalysen finden sich in Anhang D, für die Endpunkte zu Nebenwirkungen fehlen Kaplan-Meier-Kurven für den in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Datenschnitt 2.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason  HR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>ICARIA-MM</b>					
<b>Mortalität (Datenschnitt 2: 01.10.2020)</b>					
Gesamtüberleben	154	24,6 [20,3; 31,3] 93 (60,4)	153	17,7 [14,4; 26,2] 105 (68,6)	0,76 [0,57; 1,01]; 0,056
<b>Morbidität (Datenschnitt 1: 11.10.2018)</b>					
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte<sup>c</sup></b>					
Fatigue	154	2,3 [1,9; 3,6] 114 (74,0)	153	2,8 [2,0; 3,8] 104 (68,0)	1,00 [0,76; 1,31]; 0,990
Übelkeit und Erbrechen	154	n. e. [10,7; n. b.] 60 (39,0)	153	n. e. [11,3; n. b.] 57 (37,3)	0,97 [0,67; 1,39]; 0,851
Schmerzen	154	5,6 [3,2; 7,7] 93 (60,4)	153	6,1 [3,8; 9,8] 80 (52,3)	1,09 [0,81; 1,47]; 0,579
Dyspnoe	154	4,8 [2,9; 12,5] 86 (55,8)	153	6,6 [3,8; n. b.] 75 (49,0)	1,10 [0,81; 1,51]; 0,541
Schlaflosigkeit	154	6,6 [4,7; 9,5] 87 (56,5)	153	9,7 [4,7; n. b.] 69 (45,1)	1,26 [0,92; 1,72]; 0,158
Appetitverlust	154	5,8 [4,7; 8,4] 88 (57,1)	153	10,7 [6,5; n. b.] 68 (44,4)	1,32 [0,96; 1,82]; 0,085
Obstipation	154	8,1 [5,0; n. b.] 76 (49,4)	153	4,3 [2,9; 7,9] 85 (55,6)	0,72 [0,53; 0,99]; 0,041
Diarrhö	154	13,0 [7,0; n. b.] 69 (44,8)	153	n. e. [n. b.; n. b.] 46 (30,1)	1,51 [1,04; 2,20]; 0,030
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-MY20) – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte<sup>c</sup></b>					
Krankheitssymptome	154	7,9 [5,6; n. b.] 79 (51,3)	153	n. e. [8,4; n. b.] 60 (39,2)	1,28 [0,91; 1,79]; 0,153
Nebenwirkungen	154	6,9 [4,2; 9,5] 83 (53,9)	153	7,6 [5,6; n. b.] 70 (45,8)	1,20 [0,87; 1,65]; 0,261
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte<sup>d</sup></b>					
EQ-5D VAS	154	10,5 [7,0; 15,5] 74 (48,1)	153	15,1 [11,1; n. b.] 59 (38,6)	1,18 [0,84; 1,67]; 0,337

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason  HR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt 1: 11.10.2018)</b>					
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte<sup>d</sup></b>					
globaler Gesundheitsstatus	154	4,4 [3,0; 7,3] 93 (60,4)	153	3,5 [2,5; 6,1] 87 (56,9)	0,93 [0,69; 1,25]; 0,624
körperliche Funktion	154	5,6 [3,9; 8,6] 91 (59,1)	153	5,2 [4,1; 7,9] 82 (53,6)	0,94 [0,69; 1,27]; 0,658
Rollenfunktion	154	4,4 [2,9; 7,0] 94 (61,0)	153	3,8 [2,8; 4,8] 96 (62,7)	0,84 [0,63; 1,13]; 0,253
emotionale Funktion	154	7,1 [4,7; n. b.] 80 (51,9)	153	9,5 [5,6; n. b.] 69 (45,1)	1,12 [0,81; 1,55]; 0,479
kognitive Funktion	154	5,7 [3,8; 9,7] 86 (55,8)	153	6,1 [3,8; 10,6] 80 (52,3)	1,00 [0,74; 1,36]; 0,999
soziale Funktion	154	2,9 [2,0; 4,8] 103 (66,9)	153	4,7 [2,9; 9,3] 87 (56,9)	1,22 [0,91; 1,63]; 0,174
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20) – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte<sup>d</sup></b>					
Körperbild	154	12,1 [8,3; n. b.] 67 (43,5)	153	13,9 [7,5; n. b.] 60 (39,2)	1,14 [0,80; 1,62]; 0,457
Zukunftsperspektive	154	5,5 [2,8; 13,6] 84 (54,5)	153	6,6 [3,0; 10,2] 80 (52,3)	1,01 [0,74; 1,37]; 0,960
<b>Nebenwirkungen (Datenschnitt 2: 01.10.2020)</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)	152	0,2 [0,2; 0,2] 151 (99,3)	149	0,3 [0,3; 0,5] 146 (98,0)	–
SUEs	152	6,0 [2,8; 9,8] 111 (73,0)	149	6,6 [3,8; 14,9] 90 (60,4)	1,27 (0,96; 1,68); 0,097
schwere UEs <sup>e</sup>	152	0,9 [0,8; 1,1] 138 (90,8)	149	1,6 [1,0; 2,8] 112 (75,2)	1,50 [1,17; 1,94]; 0,002
Abbruch wegen UEs infusionsbedingte Reaktionen	152	k. A. <sup>f</sup>	149	k. A. <sup>f</sup>	keine verwertbaren Daten vorhanden <sup>g</sup>

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason  HR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p-Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs <sup>h</sup> )	152	0,7 [0,6; 0,8] <sup>i</sup> 94 (61,8)	149	1,0 [0,8; 1,9] <sup>i</sup> 63 (42,3)	1,68 [1,22; 2,31]; 0,001
Bronchitis (PT, UEs)	152	12,5 [4,5; n. b.] <sup>i</sup> 41 (27,0)	149	n. e. [27,2; n. b.] <sup>i</sup> 17 (11,4)	2,43 [1,38; 4,28]; 0,002
<p>a. Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Alter (&lt; 75 Jahre vs. <math>\geq 75</math> Jahre) und Anzahl der Vortherapien (2 oder 3 vs. &gt; 3) nach IRT</p> <p>b. Log-Rank-Test stratifiziert nach Alter (&lt; 75 Jahre vs. <math>\geq 75</math> Jahre) und Anzahl der Vortherapien (2 oder 3 vs. &gt; 3) nach IRT</p> <p>c. definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 0–100)</p> <p>d. definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte bzw. mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 0–100)</p> <p>e. operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>f. Angaben liegen lediglich für den Abbruch aller Komponenten vor.</p> <p>g. Zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1</p> <p>h. Der Effekt ergibt sich hauptsächlich aus den Effekten der schweren UEs febrile Neutropenie und Neutropenie.</p> <p>i. 25-%-Quantil und 95 %-KI</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Daten können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis und für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials und der weiteren Aspekte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## **Mortalität**

### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für das Gesamtüberleben einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

## **Morbidität**

### ***Symptomatik***

Die Endpunkte der Symptomatik wurden mit den krankheitsspezifischen Instrumenten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erfasst. Es wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Skalenspannweite 0–100) betrachtet.

*Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Krankheitssymptome und Nebenwirkungen*

Für die Endpunkte Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Krankheitssymptome und Nebenwirkungen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

### ***Schmerzen***

Für den Endpunkt Schmerzen liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der der Einschätzung des pU ab, der für den Endpunkt Schmerzen auf Basis der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

### ***Obstipation***

Für den Endpunkt Obstipation liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vor. Der vorliegende Effekt ist für einen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen

Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Zeit bis zur 1. Verschlechterung für den Endpunkt Obstipation einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

#### *Diarrhö*

Für den Endpunkt Diarrhö liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vor. Dieser Effekt ist aber für einen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Zeit bis zur 1. Verschlechterung einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen und auf Basis der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

#### **Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte (Skalenspannweite 0 – 100) betrachtet. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Ein Zusatznutzen ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit den krankheits-spezifischen Instrumenten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erfasst. Es wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Skalenspannweite 0 – 100) betrachtet.

#### *Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, soziale Funktion, Körperbild und Zukunftsperspektive*

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion soziale Funktion, Körperbild und Zukunftsperspektive liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für die Endpunkte kognitive Funktion, soziale Funktion, Körperbild und Zukunftsperspektive stimmt dies mit der Einschätzung des pU überein.

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus und körperliche Funktion weicht dies von der der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus und auf Basis der Zeit bis zur 1. Verbesserung für den Endpunkt körperliche Funktion jeweils einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

Für den Endpunkt Rollenfunktion weicht diese Einschätzung von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.

#### *Emotionale Funktion*

Für den Endpunkt emotionale Funktion liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das R-ISS Stadium (I oder II vs. III) beim Studieneinschluss vor. Für die Patientinnen und Patienten im R-ISS Stadium III beim Studieneinschluss ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen (siehe Abschnitt 2.4.4).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Effektmodifikation durch das R-ISS Stadium (I vs. II vs. III) aufgrund der geringen Anzahl Patientinnen und Patienten im R-ISS Stadium III mit Ereignis für nicht belastbar erachtet und ohne Berücksichtigung der Effektmodifikation für die Gesamtpopulation keinen Zusatznutzen ableitet.

### **Nebenwirkungen**

#### ***SUEs***

Für den Endpunkt SUEs liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason. Ein höherer/geringerer Schaden ist für diesen Endpunkt daher nicht belegt.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

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

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ableitet.

Des Weiteren beschreibt der pU in Modul 4 A eine Effektmodifikation durch das R-ISS Stadium; die Angaben des pU sind jedoch nicht verwertbar, da die Zuteilung zu den Ausprägungen des R-ISS Stadiums nicht auf den Daten beim Studieneinschluss beruht.

### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine Auswertungen für die im vorliegenden Vergleich adäquate Operationalisierung (Abbruch  $\geq 1$  Wirkstoffkomponente) (siehe Abschnitt 2.4.1). vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies stimmt insofern mit der Einschätzung des pU überein, als dieser für Abbruch wegen UEs (basierend auf dem Abbruch aller Wirkstoffkomponenten) keinen höheren oder geringeren Schaden konstatiert.

### ***Infusionsbedingte Reaktionen***

Für infusionsbedingte Reaktionen liegen keine verwertbaren Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Der pU betrachtet die infusionsbedingten Reaktionen nicht separat und leitet für alle Endpunkte der „Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit“ einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ab.

### ***Spezifische UEs***

Der pU betrachtet die unter den spezifischen UEs benannten Endpunkte nicht separat und leitet für alle Endpunkte der „Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit“ einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ab. Daher wird im Folgenden auf den Vergleich der Einschätzungen des IQWiG und des pU verzichtet.

### ***Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)***

Für den Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason.

Anzumerken ist, dass Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Ereignisse sind, die auch der Grunderkrankung des multiplen Myeloms zugeordnet werden können.

### ***Bronchitis (PT, UEs)***

Für den Endpunkt Bronchitis (PT, UEs) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vor. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason.

#### 2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Alter (< 65 vs. 65 bis 75 Jahre vs.  $\geq 75$  Jahre)
- R-ISS-Stadium beim Studieneintritt (I vs. II vs. III)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal ( $p$ -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Es sind im Dossier des pU keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Responderanalyse 15 Punkte) vorhanden.

Gemäß SAP waren Subgruppenanalysen zum Merkmal R ISS-Stadium beim Studieneintritt (I vs. II vs. III) geplant. Der pU beschreibt in Modul 4 A jedoch, dass er in den Subgruppenanalysen das R-ISS Stadium bei der Erstdiagnose heranzieht. Abweichend von den Angaben in Modul 4 A wurden jedoch bei Subgruppenanalysen der Ergebnisse aus dem EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und der EQ-5D VAS die Angaben des R-ISS-Stadium beim Studieneintritt zugrunde gelegt; die Analysen mit dem adäquaten Responsekriterium (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20) können deshalb herangezogen werden.

Die Subgruppenergebnisse, die diese Kriterien erfüllen, sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>ICARIA-MM</b>						
<b>Symptomatik (Datenschnitt 1) Zeit bis zur 1. Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte<sup>c</sup></b>						
<b>EORTC QLQ-C30 Fatigue</b>						
Alter						
< 65 Jahre	54	4,1 [2,2; 13,9] 33 (61,1)	70	2,8 [2,0; 4,7] 48 (68,6)	0,74 [0,47; 1,15]	0,178
65 bis 75 Jahre	68	1,9 [1,1; 2,3] 56 (82,4)	54	3,5 [2,1; 5,6] 32 (59,3)	1,87 [1,21; 2,90]	0,004
$\geq 75$ Jahre	32	2,5 [1,1; 7,0] 25 (78,1)	29	1,2 [1,0; 2,5] 24 (82,8)	0,48 [0,27; 0,88]	0,016
Gesamt					Interaktion:	< 0,001 <sup>d</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 Appetitverlust</b>						
Alter						
< 65 Jahre	54	n. e. [4,8; n. b.] 21 (38,9)	70	9,3 [6,8; n. b.] 32 (45,7)	0,80 [0,46; 1,39]	0,422
65 bis 75 Jahre	68	4,7 [3,5; 5,8] 48 (70,6)	54	15,1 [6,0; n. b.] 21 (38,9)	2,34 [1,39; 3,96]	0,001
$\geq 75$ Jahre	32	6,7 [3,0; n. b.] 19 (59,4)	29	4,4 [2,0; n. b.] 15 (51,7)	0,92 [0,47; 1,81]	0,809
Gesamt					Interaktion:	0,013 <sup>d</sup>
<b>EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome</b>						
Alter						
< 65 Jahre	54	7,8 [5,0; n. b.] 26 (48,1)	70	n. e. [9,3; n. b.] 25 (35,7)	1,47 [0,85; 2,54]	0,170
65 bis 75 Jahre	68	8,3 [4,6; n. b.] 36 (52,9)	54	n. e. [n. b.; n. b.] 16 (29,6)	1,92 [1,06; 3,45]	0,028
$\geq 75$ Jahre	32	6,7 [3,0; n. b.] 17 (53,1)	29	2,5 [1,2; 5,0] 19 (65,5)	0,54 [0,28; 1,04]	0,062
Gesamt					Interaktion:	0,011 <sup>d</sup>

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>EORTC QLQ-MY20 Nebenwirkungen</b>						
Alter						
< 65 Jahre	54	7,6 [3,8; n. b.] 26 (48,1)	70	5,6 [3,2; n. b.] 36 (51,4)	0,89 [0,54; 1,47]	0,641
65 bis 75 Jahre	68	7,0 [2,8; 9,5] 39 (57,4)	54	n. e. [6,6; n. b.] 18 (33,3)	2,07 [1,19; 3,63]	0,009
$\geq 75$ Jahre	32	4,5 [2,0; n. b.] 18 (56,3)	29	5,7 [2,0; 8,4] 16 (55,2)	0,86 [0,44; 1,69]	0,663
Gesamt					Interaktion:	0,050 <sup>d, e</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Datenschnitt 1) – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte<sup>f</sup></b>						
<b>EORTC QLQ-C30 Rollenfunktion</b>						
Alter						
< 65 Jahre	54	3,8 [2,1; 13,0] 32 (59,3)	70	5,2 [3,8; 10,6] 39 (55,7)	1,15 [0,72; 1,84]	0,548
65 bis 75 Jahre	68	4,9 [2,3; 8,3] 43 (63,2)	54	3,0 [1,7; 4,8] 35 (64,8)	0,85 [0,55; 1,34]	0,491
$\geq 75$ Jahre	32	5,2 [2,0; 12,5] 19 (59,4)	29	1,9 [1,0; 3,4] 22 (75,9)	0,41 [0,22; 0,77]	0,004
Gesamt					Interaktion:	0,047 <sup>d</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 emotionale Funktion</b>						
<i>R-ISS (ergänzend dargestellt)</i>						
<i>I</i>	39	<i>n. e.</i> [7,0; n. b.] 14 (35,9)	31	15,2 [3,9; 15,2] 14 (45,2)	0,78 [0,37; 1,64]	0,510
<i>II</i>	99	5,8 [3,8; 9,1] 57 (57,6)	98	6,1 [3,1; n. b.] 52 (53,1)	1,08 [0,74; 1,57]	0,686
<i>III</i>	16	3,8 [1,1; 8,6] 9 (56,3)	24	<i>n. e.</i> [n. b.; n. b.] 3 (12,5)	5,15 [1,38; 19,14]	0,007
Gesamt					Interaktion:	0,040 <sup>d</sup>

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
R-ISS						
I oder II <sup>c</sup>	138	k. A. 71 (51,4)	129	k. A. 66 (51,2)	1,01 [0,72; 1,41]	0,950
III	16	3,8 [1,1; 8,6] 9 (56,3)	24	n. e. [n. b.; n. b.] 3 (12,5)	5,15 [1,38; 19,14]	0,007
Gesamt					Interaktion:	0,019 <sup>g</sup>
<b>EORTC QLQ-C30 soziale Funktion</b>						
Alter						
< 65 Jahre	54	3,1 [2,0; 8,5] 35 (64,8)	70	7,9 [3,8; 13,3] 37 (52,9)	1,44 [0,90; 2,29]	0,122
65 bis 75 Jahre	68	2,1 [1,4; 3,5] 51 (75,0)	54	4,0 [2,1; n. b.] 29 (53,7)	1,63 [1,03; 2,57]	0,035
$\geq 75$ Jahre	32	5,2 [1,9; n. b.] 17 (53,1)	29	1,9 [1,0; 3,4] 21 (72,4)	0,47 [0,24; 0,89]	0,017
Gesamt					Interaktion:	0,004 <sup>d</sup>
<b>EORTC QLQ-MY20 Zukunftsperspektive</b>						
Alter						
< 65 Jahre	54	n. e. [2,9; n. b.] 24 (44,4)	70	7,9 [2,8; 10,2] 38 (54,3)	0,76 [0,46; 1,27]	0,300
65 bis 75 Jahre	68	2,8 [2,1; 7,4] 45 (66,2)	54	n. e. [2,8; n. b.] 24 (44,4)	1,68 [1,02; 2,76]	0,039
$\geq 75$ Jahre	32	6,9 [2,3; n. b.] 15 (46,9)	29	1,9 [1,0; 7,4] 18 (62,1)	0,54 [0,27; 1,08]	0,076
Gesamt					Interaktion:	0,012 <sup>d</sup>

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]  Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<p>a. unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Faktoren Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal</p> <p>b. mittels unstratifiziertem Log-Rank-Test</p> <p>c. definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 0–100)</p> <p>d. aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell mit den Faktoren Behandlung, Subgruppenmerkmal und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal</p> <p>e. nicht gerundeter Wert: 0,0498</p> <p>f. definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 0–100)</p> <p>g. eigene Berechnung: metaanalytische Zusammenfassung der Subgruppenergebnisse für R-ISS-Stadium I und II (Modell mit festem Effekt)</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-ISS: Revised International Staging-System; VAS: visuelle Analogskala</p>						

Der pU leitet keinen unterschiedlichen Zusatznutzen für verschiedene Subgruppen ab. Daher wird im Folgenden auf den Vergleich der Einschätzungen des IQWiG und des pU verzichtet.

### Morbidity und gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### *Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-MY20, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte*

##### *Subgruppenmerkmal Alter*

Für die Endpunkte Fatigue, Appetitverlust, Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Symptomatik sowie die Endpunkte Rollenfunktion, soziale Funktion und Zukunftsperspektive der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergab sich jeweils eine Effektmodifikation (Interaktionstests:  $p < 0,05$ ) durch das Merkmal Alter ( $< 65$  Jahre vs. 65 bis 75 Jahre vs.  $\geq 75$  Jahre).

Es zeigt sich in den Subgruppen eine heterogene Datenlage ohne eindeutige Tendenz, sowohl was das Auftreten von Effektmodifikationen als auch was das Vorliegen von statistisch signifikanten Effekten in den verschiedenen Altersgruppen betrifft. Daher werden die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen zum Merkmal Alter als nicht sinnvoll interpretierbar eingeschätzt, und folglich wird bei der Ableitung des Zusatznutzen (siehe Abschnitt 2.5.1) die Gesamtpopulation betrachtet.

#### *Subgruppenmerkmal R-ISS Stadium beim Studieneinschluss*

Für den Endpunkt emotionale Funktion ergibt sich eine Effektmodifikation (Interaktionstest:  $p = 0,040$ ) durch das Merkmal R-ISS-Stadium beim Studieneinschluss mit den Subgruppen I, II und III. In der vorliegenden Datensituation wurden die Subgruppen mit homogenen Effekten (R-ISS-Stadium I und II) aufgrund der identischen Studie mit einem Modell mit festem Effekt aggregiert (siehe Abbildung 28 in Anhang D). Der Interaktionstest zwischen den Subgruppenergebnissen durch das Merkmal R-ISS-Stadium beim Studieneinschluss (aggregierte Subgruppe aus R-ISS-Stadium I und II vs. R-ISS-Stadium III) ergibt einen p-Wert von 0,019.

Für die aggregierte Subgruppe aus R-ISS-Stadium I oder II beim Studieneinschluss zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im R-ISS-Stadium von III beim Studieneinschluss zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten im R-ISS-Stadium I oder II beim Studieneinschluss kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten im R-ISS-Stadium III beim Studieneinschluss ergibt sich hingegen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason.

## **2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [15].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

**Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen**

Für den nachfolgenden Endpunkt geht aus dem Dossier nicht hervor, ob er schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Für die spezifische Nebenwirkung Bronchitis (PT, UEs) geht aus den Angaben in Modul 4 A hervor, dass die Mehrheit der Ereignisse nicht schwerwiegend oder nicht schwer (CTCAE-Grad  $< 3$ ) war. Daher wird das spezifische UE der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Der pU nimmt keine Zuordnung für den genannten Endpunkt zu einer Schweregradkategorie vor.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason Median bzw. 25%-Quantil der Zeit bis zum Ereignis Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	Median: 24,6 vs. 17,7 Monate HR: 0,76 [0,57; 1,01]; p = 0,056	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Symptomatik</b>		
<b>EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte</b>		
Fatigue	Median: 2,3 vs. 2,8 Monate HR: 1,00 [0,76; 1,31]; p = 0,990	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	Median: n. e. vs. n. e. Monate HR: 0,97 [0,67; 1,39]; p = 0,851	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	Median: 5,6 vs. 6,1 Monate HR: 1,09 [0,81; 1,47]; p = 0,579	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	Median: 4,8 vs. 6,6 Monate HR: 1,10 [0,81; 1,51]; p = 0,541	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	Median: 6,6 vs. 9,7 Monate HR: 1,26 [0,92; 1,72]; p = 0,158	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	Median: 5,8 vs. 10,7 Monate HR: 1,32 [0,96; 1,82]; p = 0,085	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	Median: 8,1 vs. 4,3 Monate HR: 0,72 [0,53; 0,99]; p = 0,041	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>d</sup>
Diarrhö	Median: 13,0 vs. n. e. Monate HR: 1,51 [1,04; 2,20]; HR: 0,66 [0,45; 0,96] <sup>c</sup> ; p = 0,030	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>d</sup>

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason Median bzw. 25%-Quantil der Zeit bis zum Ereignis Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte</b>		
Krankheitssymptome	Median: 7,9 vs. n. e. Monate HR: 1,28 [0,91; 1,79]; p = 0,153	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen	Median: 6,9 vs. 7,6 Monate HR: 1,20 [0,87; 1,65]; p = 0,261	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D, VAS) – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um <math>\geq 15</math> Punkte</b>		
EQ-5D VAS	Median: 10,5 vs. 15,1 Monate HR: 1,18 [0,84; 1,67]; p = 0,337	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte</b>		
globaler Gesundheitsstatus	Median: 4,4 vs. 3,5 Monate HR: 0,93 [0,69; 1,25]; p = 0,624	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	Median: 5,6 vs. 5,2 Monate HR: 0,94 [0,69; 1,27]; p = 0,658	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	Median: 4,4 vs. 3,8 Monate HR: 0,84 [0,63; 1,13]; p = 0,253	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion		
R-ISS I oder II	Median: k. A. HR: 1,01 [0,72; 1,41]; p = 0,950	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
III	Median: 3,8 vs. n. e. Monate HR: 5,15 [1,38; 19,14]; HR: 0,19 [0,05; 0,72] <sup>c</sup> ; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko $\geq 5$ % geringerer Nutzen, Ausmaß: erheblich
kognitive Funktion	Median: 5,7 vs. 6,1 Monate HR: 1,00 [0,74; 1,36]; p = 0,999	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason Median bzw. 25%-Quantil der Zeit bis zum Ereignis Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
soziale Funktion	Median: 2,9 vs. 4,7 Monate HR: 1,22 [0,91; 1,63]; p = 0,174	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um <math>\geq 10</math> Punkte</b>		
Körperbild	Median: 12,1 vs. 13,9 Monate HR: 1,14 [0,80; 1,62]; p = 0,457	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektive	Median: 5,5 vs. 6,6 Monate HR: 1,01 [0,74; 1,37]; p = 0,960	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	Median: 6,0 vs. 6,6 Monate HR: 1,27 [0,96; 1,68]; p = 0,097	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	Median: 0,9 vs. 1,6 Monate HR: 1,50 [1,17; 1,94]; HR: 0,67 [0,52; 0,86] <sup>c</sup> ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Abbruch wegen UEs	Keine verwertbaren Ergebnisse	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
infusionsbedingte Reaktionen	keine verwertbaren Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (schwere UEs)	25 % Quantil: 0,7 vs. 1,0 Monate HR: 1,68 [1,22; 2,31]; HR: 0,60 [0,43; 0,82] <sup>c</sup> ; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Bronchitis (UEs)	25 % Quantil: 12,5 vs. n. e. Monate HR: 2,43 [1,38; 4,28]; HR: 0,41 [0,23; 0,72] <sup>c</sup> ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0,80$ höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason Median bzw. 25%-Quantil der Zeit bis zum Ereignis Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire multiple Myeloma 20; R-ISS: Revised International Staging-System; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

## 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason

Positive Effekte	Negative Effekte
–	gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ emotionale Funktion               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ R-ISS Stadium III</li> </ul> </li> </ul> Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen – Ausmaß: erheblich
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ spezifische UEs:                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ spezifische UEs:               <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Bronchitis</li> </ul> </li> </ul> Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Daten zum Endpunkt Abbruch wegen UEs ( $\geq 1$ Wirkstoffkomponente) und infusionsbedingte Reaktionen fehlen, sowie Daten zum Datenschnitt 2 für die Endpunkte zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität	
R-ISS: Revised International Staging System; UEs: unerwünschte Ereignisse	

In der vorliegenden Datensituation (knapp nicht statistisch signifikanter Effekt beim Gesamtüberleben, finaler Datenschnitt steht aus) ist für Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die  $\geq 2$  vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, ein Zusatznutzen von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber Pomalidomid + Dexamethason nicht belegt.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten und Patientinnen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die $\geq 2$ vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>▪ <b>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason</b> oder</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder</li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab der für alle Patientinnen und Patienten der Zielpopulation einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### **3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

#### **3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

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

##### **3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

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

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [13]. Demnach ist Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason indiziert bei Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die  $\geq 2$  vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

##### **3.1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU erläutert den Bedarf an wirksamen, gut verträglichen Arzneimitteln und weiteren an die Patientinnen und Patienten angepasste Therapieoptionen, um das Gesamtüberleben zu verlängern und die Lebensqualität zu erhalten.

##### **3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf den Beschluss und die Tragenden Gründen des G-BA zu Elotuzumab aus dem Jahr 2020 [20,21]. Laut pU ist die dort aufgeführte Anzahl in der Zielpopulation auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragbar.

Dem Beschluss ist eine erwartete Anzahl von ca. 2500 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zu entnehmen [20]. Aus den Tragenden Gründen des G-BA geht hervor, dass diese Anzahl aus vorangegangene Beschlüsse aus dem Jahr 2016 mit einer Anzahl von ca. 2300 Patientinnen und Patientinnen in der GKV-Zielpopulation und einer sich anschließenden Hochrechnung resultiert [21]. Daraufhin wird eine Anzahl von 2470 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2019 ausgewiesen [21], die der pU hier zugrunde legt.

Zur Bestimmung einer Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz zieht der pU die Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) der Erkrankungen heran, die unter dem Diagnosecode C90 gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) zusammengefasst sind [22]. Damit berechnet er für die Jahre 2011 bis 2016 eine mittlere jährliche Steigerungsrate von 0,89 %.

Zur Hochrechnung der Zielpopulation wendet der pU diese Steigerungsrate auf die oben erwähnte Anzahl von 2470 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus den

Tragenden Gründen des G-BA zu Elotuzumab über 2 Jahre an. Somit weist der pU eine Anzahl 2514 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2021 aus.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Heranziehen der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus dem abgeschlossenen Verfahren zu Elotuzumab ist nachvollziehbar, da es sich im vorliegenden Verfahren um dieselbe Zielpopulation handelt.

Die vom pU zugrunde gelegte Anzahl von 2470 Patientinnen und Patienten aus den Tragenden Gründen zu Elotuzumab stimmt mit der Anzahl aus dem entsprechenden Dossier zu Elotuzumab überein [23]. Zusammenfassend wurde diese Anzahl für das Jahr 2019 in der GKV-Zielpopulation als in der Größenordnung plausibel angesehen [24].

Es ergibt sich eine etwas höhere mittlere jährliche Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz mit aktuelleren Angaben des ZfKD (Datenstand: 16.03.2021) [25] als vom pU angesetzt. Daraus resultiert eine geringfügig höhere Anzahl von Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für das Jahr 2021.

Die vom pU ausgewiesene Anzahl von 2514 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation kann dennoch als in der Größenordnung plausibel bewertet werden.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU berechnet eine mittlere jährliche Steigerungsrate für die Inzidenz von 0,41 % für die Jahre 2012 bis 2016 und von 1,54 % für die Jahre 1999 bis 2016. Für die 5-Jahres-Prävalenz berechnet er eine mittlere jährliche Steigerungsrate von 0,89 % für die Jahre 2011 bis 2016. Hierzu zieht er die Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der Erkrankungen mit ICD-10 C90 heran [22,26]. Diese Steigerungsraten nimmt er ebenfalls für die Jahre bis 2026 an.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 20 in Verbindung mit Tabelle 21.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

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

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason festgelegt:

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason

- Lenalidomid 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

Der pU stellt die Kosten für alle oben erwähnten Therapien dar.

### 3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason entsprechen der Fachinformation von Isatuximab [13]. Laut Fachinformation kann die Behandlung bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität fortgeführt werden. Es wird rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Der pU rundet auf vollständig abgeschlossene Zyklen und geht somit von 13 Zyklen mit je 28 Tagen für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason aus. Er stellt diese Anzahl sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch für das Folgejahr dar. Dies ist nachvollziehbar.

Eine Rundung auf vollständig abgeschlossene Zyklen pro Jahr nimmt der pU, falls dies erforderlich ist, auch bei den nachfolgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien vor.

Die Angaben des pU zu den Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Angaben der Fachinformationen [27-32].

Gemäß Fachinformation kann Bortezomib in Kombination mit Dexamethason über 4 Behandlungszyklen mit jeweils 21 Tagen verabreicht werden [31]. Eine Verlängerung der Therapie richtet sich nach dem Ansprechen und der Verträglichkeit und ist patientenindividuell unterschiedlich. Unter Berücksichtigung der Angaben in der Fachinformation ergibt sich eine Spanne von 4 bis 8 Zyklen für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlungsdauer. Diese setzt der pU für seine Berechnungen an. Dies ist nachvollziehbar.

Der pU setzt für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sowohl im 1. Behandlungsjahr als auch im Folgejahr jeweils 13 Behandlungszyklen mit jeweils 28 Tagen an. Laut Fachinformation sollte eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen [27].

### 3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch der Wirkstoffe Isatuximab, Pomalidomid und Dexamethason der zu bewertenden Therapie ist plausibel und entspricht der Fachinformation von Isatuximab [13]. Für Patientinnen und Patienten  $\geq 75$  Jahren empfiehlt die Fachinformation eine niedrigere Dosierung von Dexamethason, die der pU nicht berücksichtigt.

Der Verbrauch von Elotuzumab richtet sich nach dem Körpergewicht [28], der von Carfilzomib und Bortezomib nach der Körperoberfläche (KOF) [27,31]. Der pU rechnet gemäß aktuellem Mikrozensus mit einem durchschnittlichen Körpergewicht für Erwachsene von 77 kg [33]. Die KOF mit 1,9 m<sup>2</sup> ermittelt er mittels DuBois-Formel unter Hinzuziehung der durchschnittlichen Angaben des Mikrozensus [33]. Dies ist nachvollziehbar.

Der Verbrauch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien ist plausibel und entspricht den Fachinformationen [27-32]. Allerdings ist bei den Kombinationstherapien mit Bortezomib und Dexamethason der Verwurf von Dexamethason nicht berücksichtigt, der sich aus der begrenzten Behandlungsdauer ergibt.

Für die Dosis und das Behandlungsschema von Dexamethason in Kombination mit Daratumumab und Lenalidomid sowie in Kombination mit Daratumumab und Bortezomib wird auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Daratumumab verwiesen [32]. Dort ist eine gesonderte Dosierung unter anderem für Patientinnen und Patienten  $> 75$  Jahren ausgewiesen, die nicht berücksichtigt ist.

Für die Dosis und das Behandlungsschema von Dexamethason in Kombination mit Elotuzumab und Pomalidomid sowie in Kombination mit Pomalidomid empfehlen die Fachinformationen [28,29] eine niedrigere Dosierung von Dexamethason für Patientinnen und Patienten  $> 75$  Jahren, die der pU ebenfalls nicht berücksichtigt.

### 3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und dessen Kombinationspartnern sowie der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2021 wieder.

Für Dexamethason ist auf Folgendes hinzuweisen: In der Kombination mit Elotuzumab und Lenalidomid sowie in der Kombination mit Elotuzumab und Pomalidomid ist für die Packung mit 100 Tabletten zu je 8 mg der Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags nicht berücksichtigt.

Für Daratumumab legt der pU die Kosten für die subkutane Darreichungsform zugrunde, die neben einer intravenösen Darreichungsform gelistet ist.

### 3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Für Isatuximab veranschlagt der pU Kosten für eine Prämedikation mit Dexamethason, Paracetamol, Cimetidin und Diphenhydramin siehe Tabelle 3-9 in Abschnitt 3.3.4 des Dossiers). Letztendlich weist er für die Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-10 in Abschnitt 3.3.5 des Dossiers jedoch ausschließlich die Kosten für Paracetamol und Diphenhydramin aus. Dies ist korrekt, da die Kosten für Dexamethason als Prämedikation schon mit den Kosten von Dexamethason als Bestandteil des Behandlungsregimes abgedeckt sind und die Fachinformation keine Prämedikation mit Cimetidin empfiehlt [13].

Der pU veranschlagt für die Kombinationstherapien, die Elotuzumab oder Daratumumab enthalten, Kosten für eine Prä- bzw. Postmedikation, die er den jeweiligen Fachinformationen entnimmt [28,32]. Diese sind weitestgehend nachvollziehbar. Dabei ist jedoch der Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags für Dexamethason in der intravenösen Darreichungsform nicht berücksichtigt.

Für Elotuzumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) weichen die vom pU ausgewiesenen Kosten in Abschnitt 3.3.4 des Dossiers („Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen“) von den entsprechenden ausgewiesenen Kosten in Abschnitt 3.3.5 („Angaben zu den Jahrestherapiekosten“) ab. Letztere, die in die Jahrestherapiekosten einbezogen werden, sind zwar nicht vollständig nachvollziehbar, haben aber hinsichtlich ihrer Kostenhöhe keinen Einfluss auf die Gesamtbewertung der Jahrestherapiekosten.

Für Elotuzumab (in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) setzt der pU Kosten an, die sowohl eine orale als auch eine intravenöse Darreichungsform eines H2-Antihistaminikums als Prämedikation beinhalten. Laut Fachinformation stehen die unterschiedlichen Darreichungsformen jedoch nur als Alternativen zur Verfügung [28].

Bei einigen Wirkstoffen wie Carfilzomib, Bortezomib, Lenalidomid und Pomalidomid sind gemäß Fachinformationen bestimmte Blutuntersuchungen wie z. B. eine Überwachung der Thrombozytenwerte durchzuführen [27,29-31]. Die Kosten dafür sind vom pU nicht berücksichtigt. Zudem können für die Wirkstoffe, die intravenös verabreicht werden, zusätzlich Kosten für die Verabreichung der Infusionstherapie angesetzt werden.

Die angesetzten Kosten für Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind korrekt.

### 3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason Jahrestherapiekosten in Höhe von 276 754,32 € bis 276 760,48 € für das 1. Behandlungsjahr und 264 932,32 € bis 264 938,04 € für das Folgejahr. Sie beinhalten Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel.

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie findet sich in Tabelle 22 in Abschnitt 4.4. Die Jahrestherapiekosten für sämtliche Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind in der Größenordnung plausibel.

Für die Kombinationstherapien mit Elotuzumab ist darauf hinzuweisen, dass die vom pU ausgewiesenen Jahrestherapiekosten trotz Abweichungen bei den Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen in einer plausiblen Größenordnung liegen.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU erläutert, dass eine quantitative Einschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason unter anderem aufgrund einer erwarteten Veränderung der Therapielandschaft mit hoher Unsicherheit behaftet ist. Er erwähnt eine in Auftrag gegebene Auswertung, in der der Anteil an Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom ab der 3. Therapielinie, die mit einer vorausgegangenen Therapie mit Lenalidomid bzw. mit einem Proteasom-Inhibitor behandelt wurden, im ersten Halbjahr 2020 bei 72,8 % gelegen habe [34]. Er beschreibt zusätzlich den Einfluss von Therapieabbrüchen, Kontraindikationen, Patientenpräferenzen und ambulanter oder stationärer Versorgung.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

Isatuximab ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die  $\geq 2$  vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patienten und Patientinnen mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die $\geq 2$ vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten <sup>b</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>▪ <b>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason</b> oder</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>▪ Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder</li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die $\geq 2$ vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten	2514	Der pU stützt sich bei der Ermittlung der Zielpopulation auf die Zahlen in dem Beschluss des G-BA zu Elotuzumab aus dem Jahr 2020 [20]. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in der Größenordnung plausibel.
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>zu bewertende Therapie</b>						
Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die $\geq 2$ vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten	1. Jahr: 274 760,16 Folgejahr: 263 080,60	1. Jahr: 6,16 bis 12,32 Folgejahr: 5,72 bis 11,44	1. Jahr: 1988 Folgejahr: 1846	1. Jahr: 276 754,32 bis 276 760,48 Folgejahr: 264 932,32 bis 264 938,04	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
<b>zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Bortezomib + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die $\geq 2$ vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten	1. Jahr: 15 895,90 bis 31 791,80 Folgejahr: -	0	1. Jahr: 1296,00 bis 2592,00 Folgejahr: -	1. Jahr: 17 191,90 bis 34 383,80 Folgejahr: -	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Pomalidomid + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die $\geq 2$ vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten	1. Jahr: 111 246,32 Folgejahr: 111 246,32	0	0	1. Jahr: 111 246,32 Folgejahr: 111 246,32	

Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Lenalidomid + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die $\geq 2$ vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten	1. Jahr: 101 906,03 Folgejahr: 101 787,00	0	0	1. Jahr: 101 906,03 Folgejahr: 101 787,00	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		1. Jahr: 189 993,32 Folgejahr: 178 196,52	1. Jahr: 211,99 bis 219,79 Folgejahr: 183,72 bis 190,48	1. Jahr: 2130,00 Folgejahr: 1846,00	1. Jahr: 192 423,92 bis 192 485,12 Folgejahr: 180 303,03 bis 180 356,08	
Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason		1. Jahr: 199 454,50 Folgejahr: 187 694,00	1. Jahr: 190,38 bis 229,14 Folgejahr: 130,26 bis 156,78	1. Jahr: 1.349,00 Folgejahr: 923,00	1. Jahr: 200 993,88 bis 201 032,64 Folgejahr: 188 747,26 bis 188.773,78	
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason		1. Jahr: 192 613,28 Folgejahr: 164 464,16	0	1. Jahr: 6156,00 Folgejahr: 4212,00	1. Jahr: 198 769,28 Folgejahr: 168 676,16	

Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Carfilzomib + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die $\geq 2$ vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten	1. Jahr: 171 346,53 Folgejahr: 174 174,45	0	1. Jahr: 6318,00 Folgejahr: 6.318,00	1. Jahr: 177 664,53 Folgejahr: 180 492,45	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		1. Jahr: 238 458,52 Folgejahr: 179 036,12	1. Jahr: 334,42 bis 335,80 Folgejahr: 189,02 bis 189,80	0	1. Jahr: 238 792,94 bis 238 794,32 Folgejahr: 179 225,14 bis 179 225,92	
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason		1. Jahr: 156 631,25 Folgejahr: 77 297,48	1. Jahr: 256,20 bis 257,46 Folgejahr: 158,60 bis 159,38	1. Jahr: 2592,00 Folgejahr: 0	1. Jahr: 159 479,45 bis 159 480,71 Folgejahr: 77 456,08 bis 77 456,86	
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

##### *„Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen*

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

##### *Dosierung, Art und Dauer der Anwendung*

##### *Dosierung und Art der Anwendung*

##### *Prämedikation*

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

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

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

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

##### *Behandlung von Neutropenien*

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

##### *Dosierung*

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

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

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

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

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

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

#### Dosisanpassungen

Eine Verringerung der Dosis von SARCLISA wird nicht empfohlen.

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

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

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten

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

##### Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

##### Patienten mit Leberfunktionsstörung

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

### Kinder und Jugendliche

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

### Art der Anwendung

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

### Infusionsgeschwindigkeiten

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

*Tabelle 1-D: Infusionsgeschwindigkeiten bei Anwendung von SARCLISA*

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

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

- Bei Patienten, bei denen eine Intervention erforderlich ist (mittelschwere infusionsbedingte Reaktionen vom Grad 2), ist eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion zu erwägen und zusätzlich können symptombezogen Arzneimittel angewendet werden. Nach einer Verbesserung der Symptome auf Grad  $\leq 1$  (leicht) kann die SARCLISA-Infusion mit halber anfänglicher Infusionsgeschwindigkeit unter engmaschiger*

*Überwachung und bei Bedarf mit unterstützender Behandlung wiederaufgenommen werden. Treten nach 30 Minuten keine erneuten Symptome auf, kann die Infusionsgeschwindigkeit auf die Anfangsgeschwindigkeit erhöht und anschließend wie in Tabelle I-D angegeben schrittweise erhöht werden.*

*• Wenn die Symptome nach Unterbrechung der SARCLISA-Infusion nicht schnell abklingen oder sich nicht auf Grad  $\leq 1$  verbessern, trotz geeigneter Arzneimittel anhalten oder sich verschlechtern, eine Krankenhauseinweisung erfordern oder lebensbedrohlich sind, muss SARCLISA dauerhaft abgesetzt werden; bei Bedarf ist eine zusätzliche unterstützende Behandlung anzuwenden.*

### **Gegenanzeigen**

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

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### *Rückverfolgbarkeit*

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

#### *Infusionsbedingte Reaktionen*

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

*Um das Risiko und Ausmaß von infusionsbedingten Reaktionen zu verringern, sind Patienten vor der SARCLISA-Infusion mit einer Prämedikation mit Paracetamol, Diphenhydramin oder Äquivalent zu behandeln. Dexamethason ist sowohl als Teil der Prämedikation wie auch als Anti-Myelombehandlung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2 der*

*Fachinformation). Während der gesamten SARCLISA-Infusion sind die Vitalzeichen regelmäßig zu überwachen. Bei Bedarf ist die SARCLISA-Infusion zu unterbrechen und geeignete medizinische und unterstützende Maßnahmen sind einzuleiten (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation). Falls die Symptome sich nach Unterbrechung der SARCLISA-Infusion nicht auf Grad  $\leq 1$  verbessern, trotz geeigneter Arzneimittel anhalten oder sich verschlechtern, eine Krankenhauseinweisung erfordern oder lebensbedrohlich sind, müssen SARCLISA dauerhaft abgesetzt und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.*

#### *Neutropenie*

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

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

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

#### *Infektion*

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

#### *Sekundäre Primärtumore*

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

#### *Interferenz mit serologischen Untersuchungen (indirekter Antiglobulin-Test)*

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

#### *Interferenz mit der Bestimmung des kompletten Ansprechens*

*Isatuximab ist ein monoklonaler IgG-Kappa-Antikörper, der sowohl durch Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) als auch durch Immunfixations-Assays (IFE) detektiert werden könnte. Diese Methoden werden zur klinischen Überwachung des endogenen M-Proteins angewendet (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Diese Interferenz kann die*

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

#### *Ältere Patienten*

*Es liegen nur begrenzte Daten zu älteren Patienten  $\geq 85$  Jahre vor (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*

#### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

#### *Interferenz mit serologischen Untersuchungen*

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

#### *Interferenz mit Serum-Protein-Elektrophorese und Immunfixations-Tests*

*Isatuximab kann durch Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) und Immunfixations-Assays (IFE), die zur Überwachung des M-Proteins angewendet werden, detektiert werden und könnte die Genauigkeit bei der Klassifikation des Ansprechens nach den Kriterien der*

*International Myeloma Working Group (IMWG) beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).*

### **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### *Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption*

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

#### *Schwangerschaft*

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

#### *Stillzeit*

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

#### *Fertilität*

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

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

### **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

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

### **Überdosierung**

#### *Anzeichen und Symptome*

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

#### *Behandlung*

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

#### **Inkompatibilitäten**

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

#### **Dauer der Haltbarkeit**

*Ungeöffnete Durchstechflasche*

*3 Jahre*

#### *Nach der Verdünnung*

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

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

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

#### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

*Im Kühlschrank lagern (2 °C-8 °C).*

*Nicht einfrieren.*

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

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

#### **Art und Inhalt des Behältnisses**

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

### **Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

#### *Zubereitung zur intravenösen Anwendung*

Die Zubereitung der Infusionslösung hat unter aseptischen Bedingungen zu erfolgen.

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

- *Durch Umdrehen des Beutels vorsichtig die verdünnte Lösung homogenisieren. Nicht schütteln.*

#### *Anwendung*

- *Die Infusionslösung muss durch intravenöse Infusion mittels intravenösem Infusionsbesteck (aus PE, PVC mit oder ohne DEHP, Polybutadien [PBD] oder Polyurethan [PU]) mit In-Line-Filter (Polyethersulfon [PES], Polysulfon oder Nylon) angewendet werden.*
- *Die Infusionsdauer der Lösung ist abhängig von der Infusionsgeschwindigkeit (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).*
- *Bei der Aufbewahrung nach der Zubereitung muss der Infusionsbeutel bei normalem Kunstlicht nicht vor Licht geschützt werden.*
- *SARCLISA-Lösung darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln durch denselben Infusionsschlauch infundiert werden.*

#### *Beseitigung*

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

#### ***Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß Risk Management Plan***

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

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

## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Sanofi. A Phase 3 randomized, open-label, multicenter study comparing isatuximab (SAR650984) in combination with pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma; study EFC14335; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
4. Sanofi. Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Pomalidomide, and Dexamethasone to Pomalidomide and Dexamethasone in Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma Patients (ICARIA-MM) [online]. 2021 [Zugriff: 18.06.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990338>.
5. Sanofi-aventis recherche & développement. A Phase 3 Randomized, Open-label, Multicenter Study Comparing Isatuximab (SAR650984) in Combination with Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone versus Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone in Patients with Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma [online]. [Zugriff: 18.06.2021]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2016-003097-41](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003097-41).
6. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394(10214): 2096-2107. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32556-5](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32556-5).
7. European Medicines Agency. Sarclisa; Assessment report [online]. 2020 [Zugriff: 17.05.2021]. URL: [https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/sarclisa-epar-public-assessment-report_en-0.pdf).
8. Dimopoulos MA, Leleu X, Moreau P et al. Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. *Leukemia* 2021; 35(2): 562-572. <https://dx.doi.org/10.1038/s41375-020-0868-z>.

9. Kumar S, Paiva B, Anderson KC et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2016; 17(8): e328-e346. [https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(16\)30206-6](https://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(16)30206-6).
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Multiples Myelom [online]. 2018 [Zugriff: 21.05.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@pdf-latest?filename=multiples-myelom.pdf>.
11. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2021; 32(3): 309-322. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>.
12. Celgene. IMNOVID Hartkapseln [online]. 2020 [Zugriff: 23.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
13. Sanofi. SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 23.06.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Zulassungen für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Ranitidin“: Ruhen der Zulassung von Arzneimitteln; EMEA/H/A-31/1491 [online]. 2021 [Zugriff: 05.07.2021]. URL: [https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/m-r/ranitidin\\_bescheid\\_20210107.pdf;jsessionid=673D08E7CF9B1F4E98B50E4F17DA57EA.intranet662?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/m-r/ranitidin_bescheid_20210107.pdf;jsessionid=673D08E7CF9B1F4E98B50E4F17DA57EA.intranet662?__blob=publicationFile).
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_version-6-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf).
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden\\_dwa-entwurf-fuer-version-6-0\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf).
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Atezolizumab (hepatozelluläres Karzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.03.2021]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a20-97\\_atezolizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/a20-97_atezolizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf).
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung [online]. [Zugriff: 17.06.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#wie-soll-vor-dem-hintergrund-der-veroeffentlichung-des-methodenpapiers-60-des-iqwig-am-5-november-2020-derzeit-in-der-dossiererstellung-mit-der-bestimmung-von-klinischen-relevanzschwellen-bei-komplexen-skalen-umgegangen-werden>.

19. Food and Drug Administration. BLA Multi-disciplinary Review and Evaluation BLA 761113: Sarclisa (isatuximab) [online]. 2020 [Zugriff: 18.06.2021]. URL: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2020/761113Orig1s000MultidisciplineR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/761113Orig1s000MultidisciplineR.pdf).
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) [online]. 2020. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4241/2020-04-02\\_AM-RL-XII\\_Elotuzumab\\_D-490\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4241/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-490_BAnz.pdf).
21. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 Elotuzumab neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) [online]. 2020 [Zugriff: 25.06.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6478/2020-04-02\\_AM-RL-XII\\_Elotuzumab\\_D-490\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6478/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-490_TrG.pdf).
22. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage. 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland, 2011-2016 [online]. 2019. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/ErgebnisAnsicht/ErgebnisAnsicht\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/ErgebnisAnsicht/ErgebnisAnsicht_form.html).
23. Bristol-Myers Squibb. Elotuzumab (EMPLICITI): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 03.01.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/496/#dossier>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elotuzumab (multiples Myelom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.01.2020]. URL: [https://www.iqwig.de/download/A19-80\\_Elotuzumab\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/A19-80_Elotuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf).
25. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 21.07.2021]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
26. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage. Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, 1999-2016 [online]. 2019. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/ErgebnisAnsicht/ErgebnisAnsicht\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/ErgebnisAnsicht/ErgebnisAnsicht_form.html).
27. Amgen. Fachinformation Kyprolis 10 mg / 30 mg / 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>.
28. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Empliciti 300 mg / 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>.

29. Celgene Europe. Fachinformation IMNOVID Hartkapseln [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>.
30. Celgene Europe. Fachinformation REVLIMID Hartkapseln [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>.
31. Hexal. Fachinformation Bortezomib Hexal 2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>.
32. Janssen-Cilag International. Fachinformation Darzalex 1.800 mg Injektionslösung [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de>.
33. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2013 - 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 2019. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
34. OncologyInformationService. TherapieMonitor: Multiple Myeloma.

**Anhang A Suchstrategien****Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

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

<b>Suchstrategie</b>
Isatuximab OR SAR650984 OR SAR-650984

**2. *EU Clinical Trials Register****Anbieter: European Medicines Agency*

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

<b>Suchstrategie</b>
Isatuximab* OR SAR650984 OR SAR-650984 OR (SAR 650984)

**3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal****Anbieter: World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
Isatuximab OR SAR650984 OR SAR-650984 OR SAR 650984

**Anhang B Ergänzende Darstellung von Responderanalysen zur EQ-5D VAS**

Tabelle 23: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI] <sup>a</sup> ; p- Wert <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>ICARIA-MM</b>					
<b>Morbidity (Datenschnitt 1: 11.10.2018)</b>					
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D, VAS) – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um <math>\geq 7</math> bzw. 10 Punkte<sup>c</sup></b>					
$\geq 7$ Punkte	154	3,3 [2,1; 5,3] 101 (65,6)	153	4,7 [2,9; 6,7] 89 (58,2)	1,15 [0,86; 1,53]; 0,346
$\geq 10$ Punkte	154	4,7 [2,8; 7,5] 94 (61,0)	153	6,6 [3,8; 11,5] 80 (52,3)	1,18 [0,88; 1,60]; 0,268
<p>a. Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Alter (&lt; 75 Jahre vs. <math>\geq 75</math> Jahre) und Anzahl der Vortherapien (2 oder 3 vs. &gt; 3) nach IRT</p> <p>b. Log-Rank-Test stratifiziert nach Alter (&lt; 75 Jahre vs. <math>\geq 75</math> Jahre) und Anzahl der Vortherapien (2 oder 3 vs. &gt; 3) nach IRT</p> <p>c. definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; IRT: Interactive Response Technology; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>					

## Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, / und SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Ereignisse für SOC's und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Tabelle 24: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason; Datenschnitt 2 (01.10.2020) (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason N = 152	Pomalidomid + Dexamethason N = 149
<b>ICARIA-MM</b>		
<b>Gesamtrate UEs</b>	151 (99,3)	146 (98,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	89 (58,6)	91 (61,1)
Asthenie	24 (15,8)	28 (18,8)
Ermuedung	30 (19,7)	32 (21,5)
Fieber	25 (16,4)	21 (14,1)
Oedem peripher	29 (19,1)	18 (12,1)
Augenerkrankungen	23 (15,1)	20 (13,4)
Katarakt	14 (9,2)	10 (6,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	68 (44,7)	51 (34,2)
Dyspnoe	25 (16,4)	15 (10,1)
Husten	14 (9,2)	12 (8,1)
Schmerzen im Oropharynx	11 (7,2)	4 (2,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	95 (62,5)	68 (45,6)
Febrile Neutropenie	18 (11,8)	5 (3,4)
Neutropenie	77 (50,7)	54 (36,2)
Thrombozytopenie	21 (13,8)	18 (12,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	85 (55,9)	80 (53,7)
Diarrhoe	46 (30,3)	33 (22,1)
Erbrechen	19 (12,5)	6 (4,0)
Obstipation	25 (16,4)	30 (20,1)
Stomatitis	10 (6,6)	4 (2,7)
Uebelkeit	23 (15,1)	14 (9,4)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	11 (7,2)	4 (2,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	47 (30,9)	37 (24,8)
Ausschlag	11 (7,2)	8 (5,4)
Pruritus	9 (5,9)	11 (7,4)
Erkrankungen des Nervensystems	65 (42,8)	48 (32,2)
Kopfschmerz	16 (10,5)	9 (6,0)
periphere sensorische Neuropathie	15 (9,9)	11 (7,4)
Tremor	12 (7,9)	7 (4,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	21 (13,8)	23 (15,4)

Tabelle 24: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason; Datenschnitt 2 (01.10.2020) (mehrsseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason N = 152	Pomalidomid + Dexamethason N = 149
	Gefaesserkrankungen	29 (19,1)
Hypertonie	12 (7,9)	9 (6,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) <sup>c</sup>	11 (7,2)	4 (2,7)
Herzerkrankungen	33 (21,7)	9 (6,0)
Vorhofflimmern	10 (6,6)	3 (2,0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	126 (82,9)	101 (67,8)
Bronchitis	41 (27,0)	17 (11,4)
Grippe	12 (7,9)	8 (5,4)
Harnwegsinfektion	19 (12,5)	14 (9,4)
Infektion der oberen Atemwege	52 (34,2)	29 (19,5)
Infektion der unteren Atemwege	12 (7,9)	9 (6,0)
Nasopharyngitis	21 (13,8)	10 (6,7)
Pneumonie	42 (27,6)	38 (25,5)
Psychiatrische Erkrankungen	31 (20,4)	32 (21,5)
Schlaflosigkeit	15 (9,9)	14 (9,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	92 (60,5)	78 (52,3)
Arthralgia	17 (11,2)	15 (10,1)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	14 (9,2)	7 (4,7)
Knochenschmerzen	12 (7,9)	10 (6,7)
Muskelspasmen	16 (10,5)	16 (10,7)
Muskulaere Schwaeche	13 (8,6)	7 (4,7)
Myalgie	11 (7,2)	5 (3,4)
Pathologische Fraktur	12 (7,9)	8 (5,4)
Rueckenschmerzen	28 (18,4)	26 (17,4)
Schmerz in einer Extremitaet	11 (7,2)	4 (2,7)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	34 (22,4)	22 (14,8)
Appetit vermindert	17 (11,2)	8 (5,4)
Untersuchungen	21 (13,8)	14 (9,4)
Gewicht erniedrigt	10 (6,6)	2 (1,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	75 (49,3)	18 (12,1)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion <sup>d</sup>	57 (37,5)	2 (1,3)

Tabelle 24: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason; Datenschnitt 2 (01.10.2020) (mehrsseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason N = 152	Pomalidomid + Dexamethason N = 149
<p>a. Ereignisse, die bei <math>\geq 10</math> Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen; PTs wurden den primären SOCs zugeordnet; in Modul 4 A nimmt der pU zum Teil eine abweichende Zuordnung vor; anhand der Informationen im Studienbericht wird jedoch davon ausgegangen, dass die Auswertung mit der Zuordnung zur primären SOC vorgenommen wurde.</p> <p>c. davon sekundäre Primärtumore (Second primary malignancies), z. B. Hautkrebs: 10 (6,6 %) Patientinnen und Patienten im Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason Arm und 3 (2,0 %) Patientinnen und Patienten im Pomalidomid + Dexamethason Arm</p> <p>d. der pU hat diesen PT in Modul 4 A der sekundären SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zugeordnet.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 25: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason; Datenschnitt 2 (01.10.2020)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason N = 152	Pomalidomid + Dexamethason N = 149
<b>ICARIA-MM</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	111 (73,0)	90 (60,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	20 (13,2)	15 (10,1)
Progression einer Erkrankung <sup>c</sup>	8 (5,3)	8 (5,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (6,6)	9 (6,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	19 (12,5)	12 (8,1)
Febrile Neutropenie	10 (6,6)	5 (3,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (5,9)	3 (2,0)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (6,6)	6 (4,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	9 (5,9)	10 (6,7)
Herzerkrankungen	10 (6,6)	5 (3,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	76 (50,0)	54 (36,2)
Pneumonie	35 (23,0)	31 (20,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	15 (9,9)	6 (4,0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (6,6)	6 (4,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (7,9)	3 (2,0)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 5</math> % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen; PTs wurden den primären SOC's zugeordnet; in Modul 4 A nimmt der pU zum Teil eine abweichende Zuordnung vor; anhand der Informationen im Studienbericht wird jedoch davon ausgegangen, dass die Auswertung mit der Zuordnung zur primären SOC vorgenommen wurde.</p> <p>c. Es handelt sich bei allen Ereignissen um Todesfälle wegen Progression, gemäß der Dossievorlage wäre eine (ergänzende) Berechnung der Gesamtrate ohne diese Ereignisse durchzuführen, dies ist jedoch im Dossier des pU nicht entsprechend erfolgt. Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass dieser Mangel zu fazitrelevanten Änderungen führt.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 26: Häufige schwere UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason; Datenschnitt 2 (01.10.2020) (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason N = 152	Pomalidomid + Dexamethason N = 149
<b>SOC<sup>b</sup> PT<sup>b</sup></b>		
<b>ICARIA-MM</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grade <math>\geq 3</math>)<sup>c</sup></b>	138 (90,8)	112 (75,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (17,8)	20 (13,4)
Progression einer Erkrankung <sup>d</sup>	9 (5,9)	9 (6,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	14 (9,2)	11 (7,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	94 (61,8)	63 (42,3)
Febrile Neutropenie	18 (11,8)	5 (3,4)
Neutropenie	76 (50,0)	52 (34,9)
Thrombozytopenie	20 (13,2)	18 (12,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (8,6)	5 (3,4)
Erkrankungen des Nervensystems	14 (9,2)	9 (6,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	10 (6,6)	12 (8,1)
Herzerkrankungen	11 (7,2)	5 (3,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	79 (52,0)	54 (36,2)
Harnwegsinfektion	8 (5,3)	2 (1,3)
Infektion der unteren Atemwege	8 (5,3)	4 (2,7)
Pneumonie	35 (23,0)	31 (20,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	14 (9,2)	8 (5,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (9,9)	8 (5,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	9 (5,9) <sup>e</sup>	1 (0,7) <sup>e</sup>
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei <math>\geq 5</math> % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen; PTs wurden den primären SOC's zugeordnet; in Modul 4 A nimmt der pU zum Teil eine abweichende Zuordnung vor; anhand der Informationen im Studienbericht wird jedoch davon ausgegangen, dass die Auswertung mit der Zuordnung zur primären SOC vorgenommen wurde.</p> <p>c. Laut Modul 4 A, Anhang G: severe adverse events including death</p> <p>d. Es handelt sich bei allen Ereignissen um Todesfälle wegen Progression, gemäß der Dossievorlage wäre eine (ergänzende) Berechnung der Gesamtrate ohne diese Ereignisse durchzuführen, dies ist jedoch im Dossier des pU nicht entsprechend erfolgt. Es ist jedoch nicht zu erwarten, dass dieser Mangel zu fazitrelevanten Änderungen führt.</p> <p>e. Davon 4 (2,6 %) vs. 0 (0 %) Patientinnen und Patienten mit einem Ereignis vom CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> im PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion</p>		

Tabelle 26: Häufige schwere UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason; Datenschnitt 2 (01.10.2020) (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason N = 152	Pomalidomid + Dexamethason N = 149
SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs ( $\geq 1$  Wirkstoffkomponente) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason; Datenschnitt 2 (01.10.2020)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason N = 152	Pomalidomid + Dexamethason N = 149
SOC PT		
<b>ICARIA-MM</b>		
<b>Abbruch wegen UE (<math>\geq 1</math> Wirkstoffkomponente)</b>	k. A. (zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1)	
N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Häufige Symptome ( $\geq 2$  % in mindestens 1 Studienarm), die einer infusionsbedingten Reaktion<sup>a</sup> zugrunde lagen – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

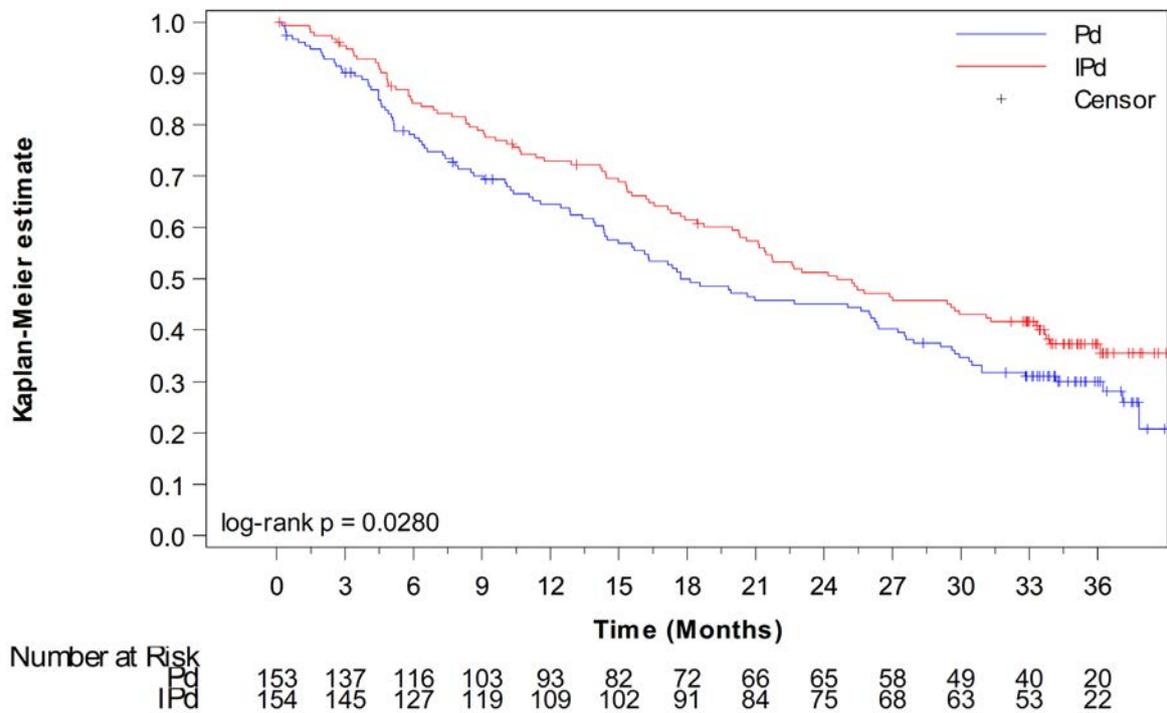
Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason N = 152	Pomalidomid + Dexamethason <sup>c</sup> N = 149
<b>I ICARIA-MM (Datenschnitt 1<sup>d</sup>)</b>		
<b>Jegliches Symptom einer infusionsbedingten Reaktion<sup>e</sup></b>	58 (38,2) <sup>f</sup>	– <sup>c</sup>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	44 (28,9)	
Dyspnoe	23 (15,1)	
Husten	10 (6,6)	
Nasenverstopfung	6 (3,9)	
Rachenreizung	6 (3,9)	
Bronchospasmus	4 (2,6)	
Obstruktion der oberen Atemwege	4 (2,6)	
Rhinorrhoe	3 (2,0)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	18 (11,8)	
Schuettelfrost	8 (5,3)	
Fieber	7 (4,6)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (7,2)	
Uebelkeit	9 (5,9)	
Erbrechen	3 (2,0)	
Gefaesserkrankungen	10 (6,6)	
Hypertonie	5 (3,3)	
Flush	3 (2,0)	
Hypotonie	3 (2,0)	
Herzerkrankungen	5 (3,3)	
Erkrankungen des Nervensystems	5 (3,3)	
Augenerkrankungen	4 (2,6)	
Untersuchungen	3 (2,0)	
Sauerstoffsättigung erniedrigt	3 (2,0)	
<p>a. Im Studienprotokoll ist beschrieben, dass Infusionsreaktionen definiert waren als UEs, die typischerweise innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auftraten und für die eine Verbindung zur <b>Isatuximab</b>-Verabreichung besteht. Wann immer es möglich war, die klinische Diagnose einer Infusionsreaktion zu stellen (z. B. über die PTs „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ oder „Überempfindlichkeit“), sollte diese Diagnose und nicht die jeweils vorliegenden individuellen Symptome codiert werden. In einem separaten Dokumentationsbogen, wurden jedoch neben dieser klinischen Diagnose zusätzlich die zugrunde liegenden Symptome anhand einer im Studienprotokoll prädefinierten Liste mit typischerweise mit einer Infusion assoziierten Symptomen erfasst (z. B. Husten, Dyspnoe, Pruritus, Erbrechen). Diese werden vom pU im Studienbericht auch separat ausgewertet, um die Symptome einer infusionsbedingten Reaktion zu analysieren. Diese Ereignisse gingen nicht in die allgemeine UE-Auswertung der TEAEs ein. Sie finden sich folglich auch nicht in den Tabellen mit den häufigen UEs (siehe Tabelle 24 bis Tabelle 26).</p>		

Tabelle 28: Häufige Symptome ( $\geq 2$  % in mindestens 1 Studienarm), die einer infusionsbedingten Reaktion<sup>a</sup> zugrunde lagen – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason N = 152	Pomalidomid + Dexamethason <sup>c</sup> N = 149
<p>b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.  c. Im Komparatorarm war eine Codierung einer infusionsbedingten Reaktion gemäß Studienprotokoll nicht vorgesehen, da hier keine Isatuximab-Gabe erfolgt ist.  d. Nach dem 1. Datenschnitt ist lediglich bei einer weiteren Person eine infusionsbedingte Reaktion aufgetreten  e. Der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten (56 [36,8 %]) mit infusionsbedingten Reaktionen ist auf das PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ zurückzuführen. Die restlichen Ereignisse verteilen sich auf die PTs Zytokin-Freisetzungssyndrom und Arzneimittelüberempfindlichkeit.  f. Darunter befanden sich 8 Patientinnen und Patienten mit einen schweren UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>).</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; TEAE: Treatment-Emergent Adverse Event;  UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

## Anhang D Abbildungen zu den Analysen der Endpunkte

### D.1 Gesamtüberleben



Der in der Abbildung dargestellte p-Wert stammt aus einem 1-seitigen Test

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 2)

## D.2 Morbidität

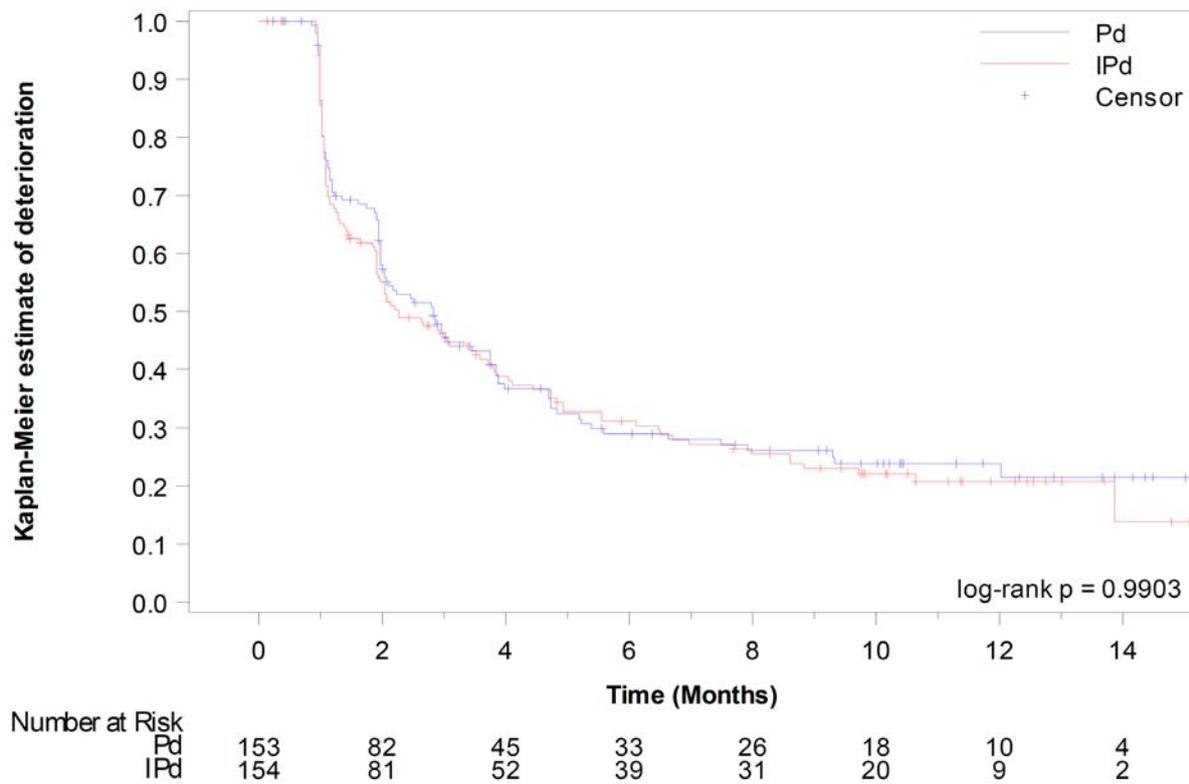


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Fatigue, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

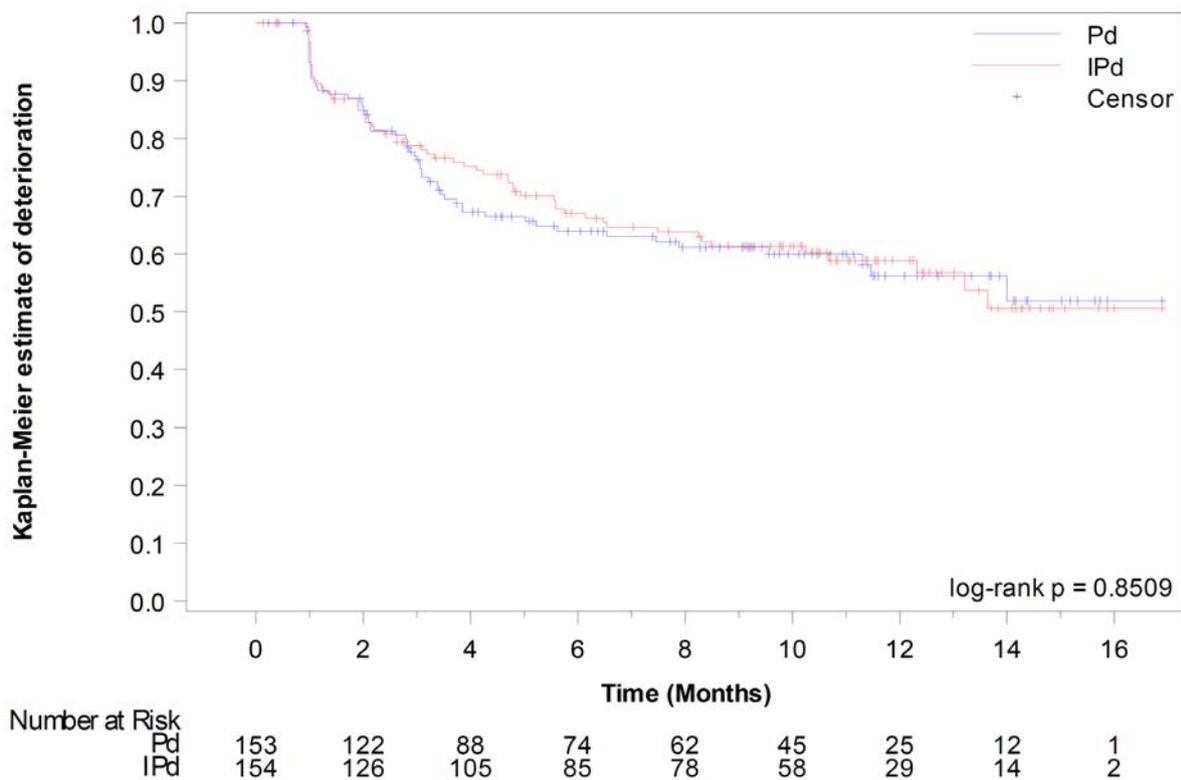


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Übelkeit und Erbrechen, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

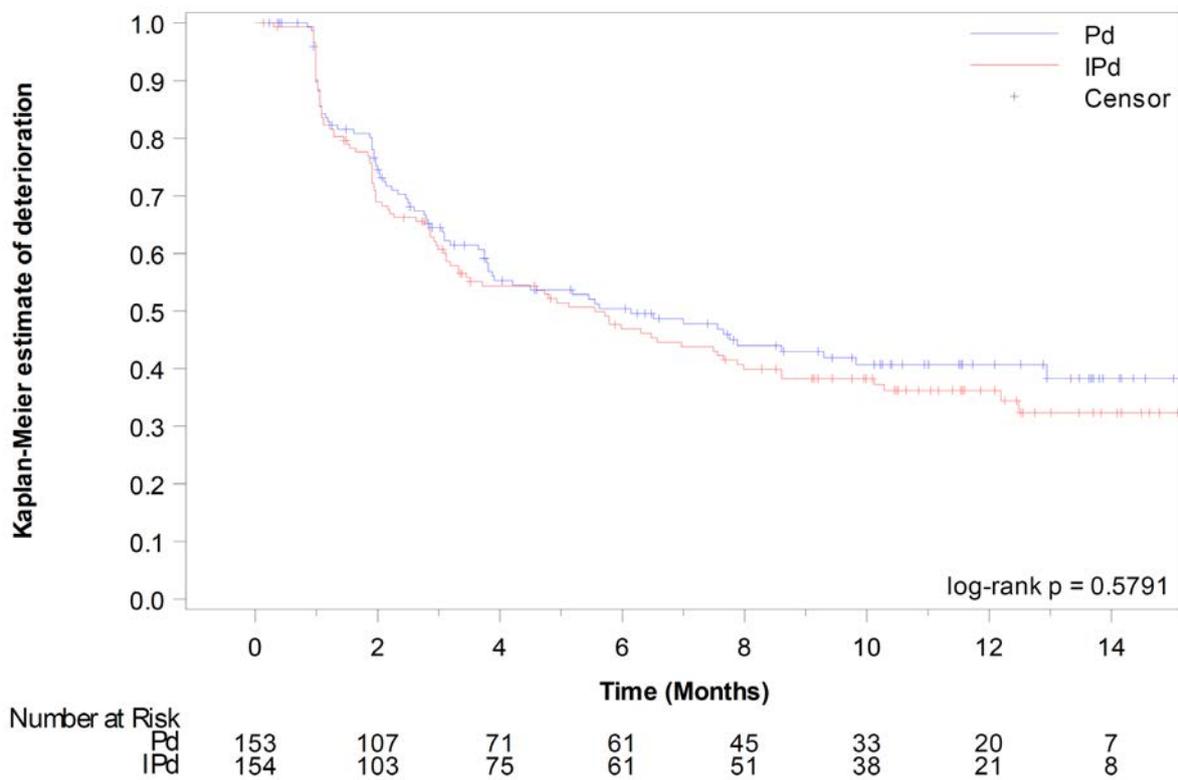


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schmerz, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

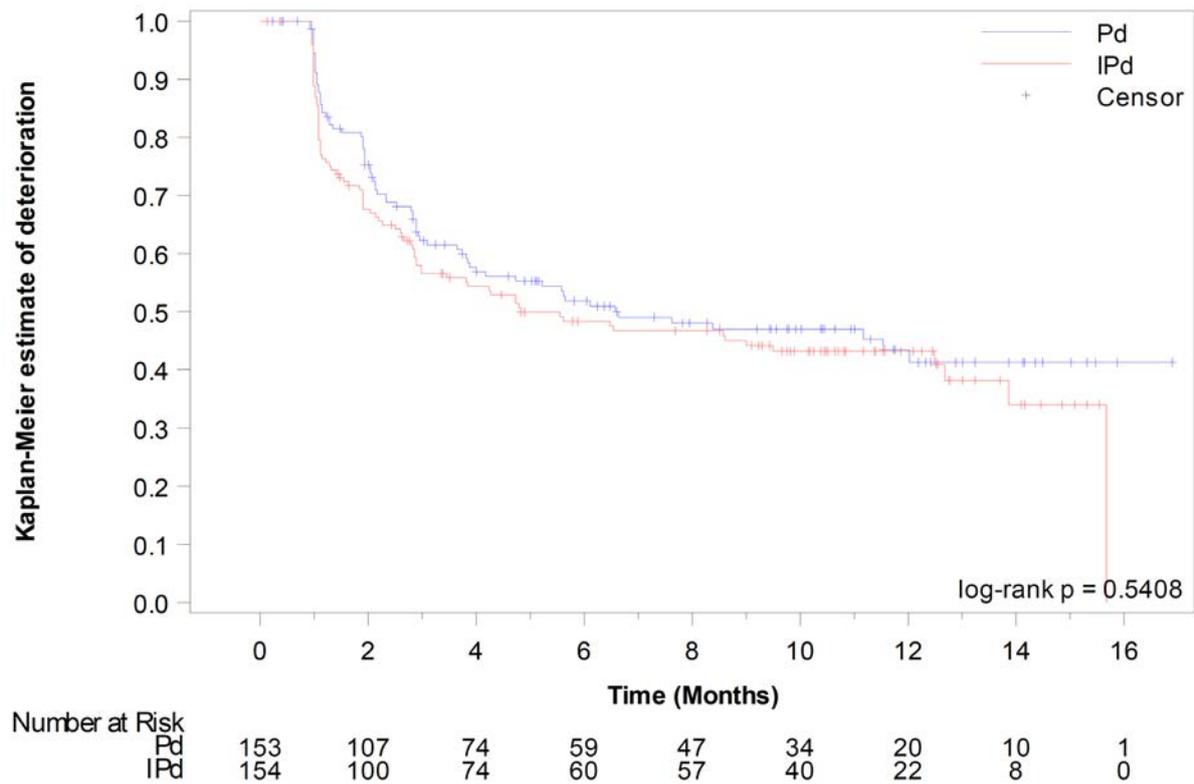


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Dyspnoe, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

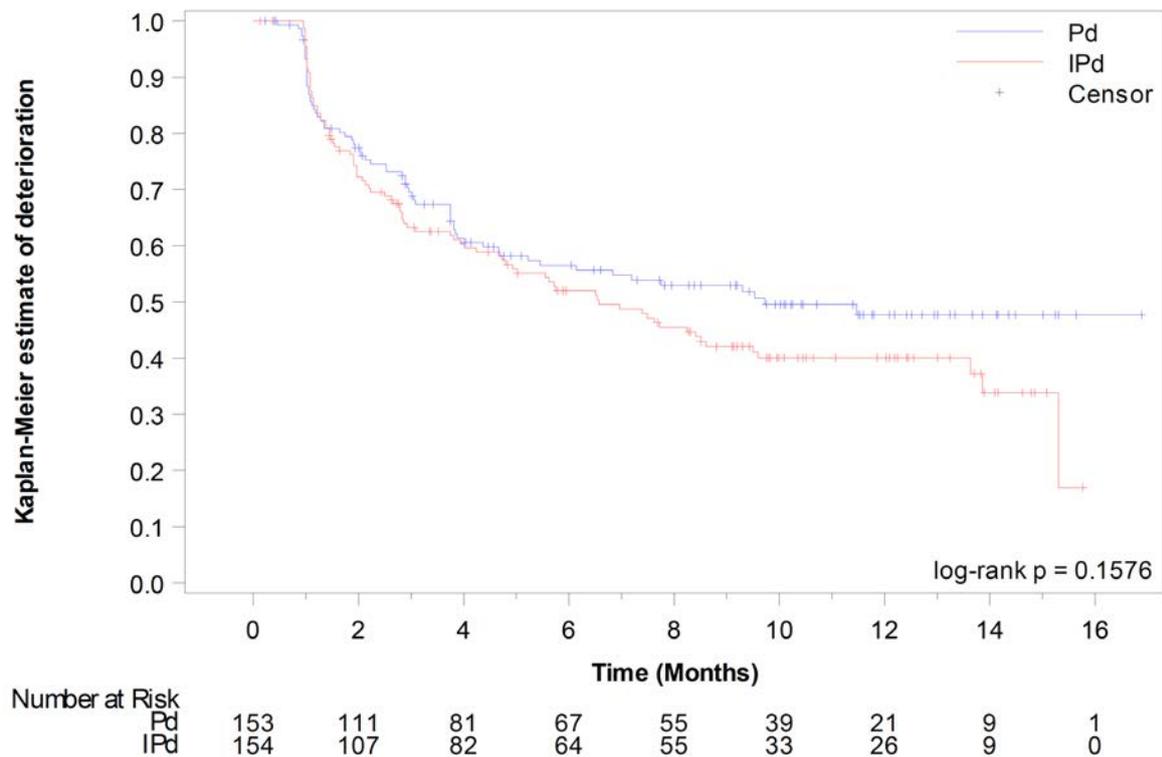


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Schlaflosigkeit, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

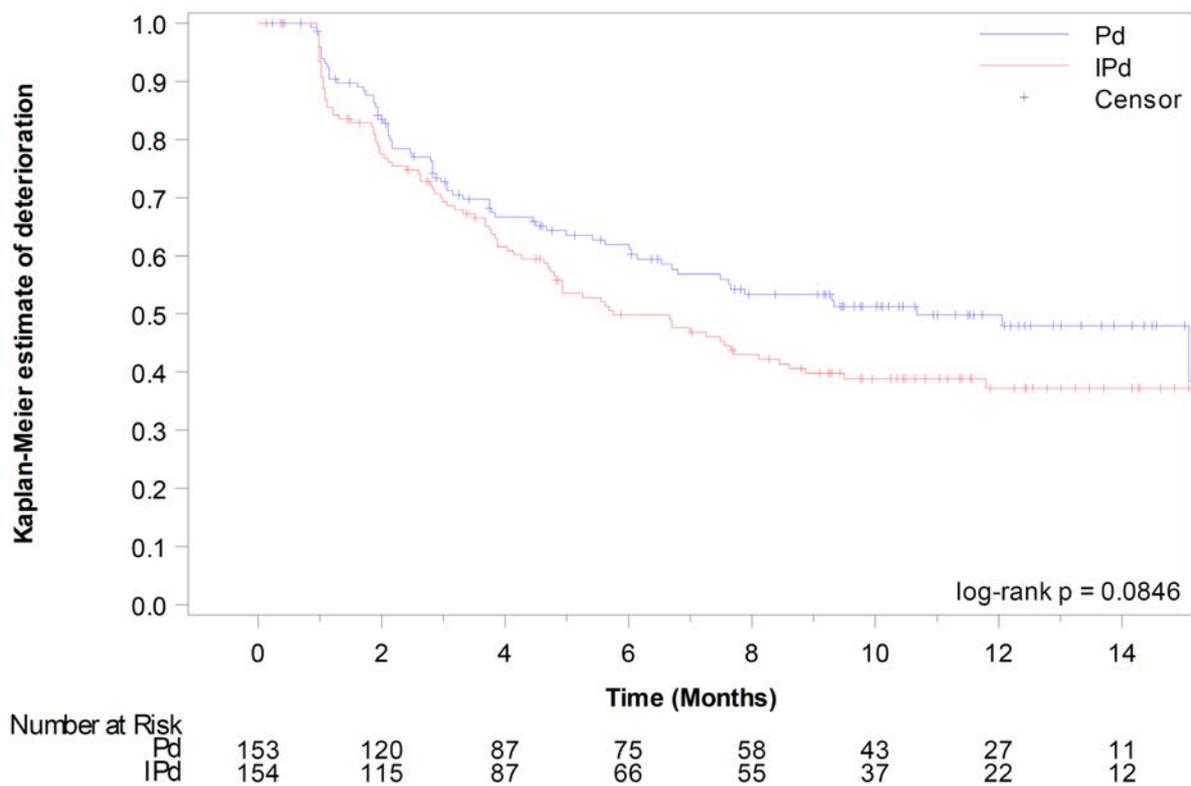


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Appetitverlust, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

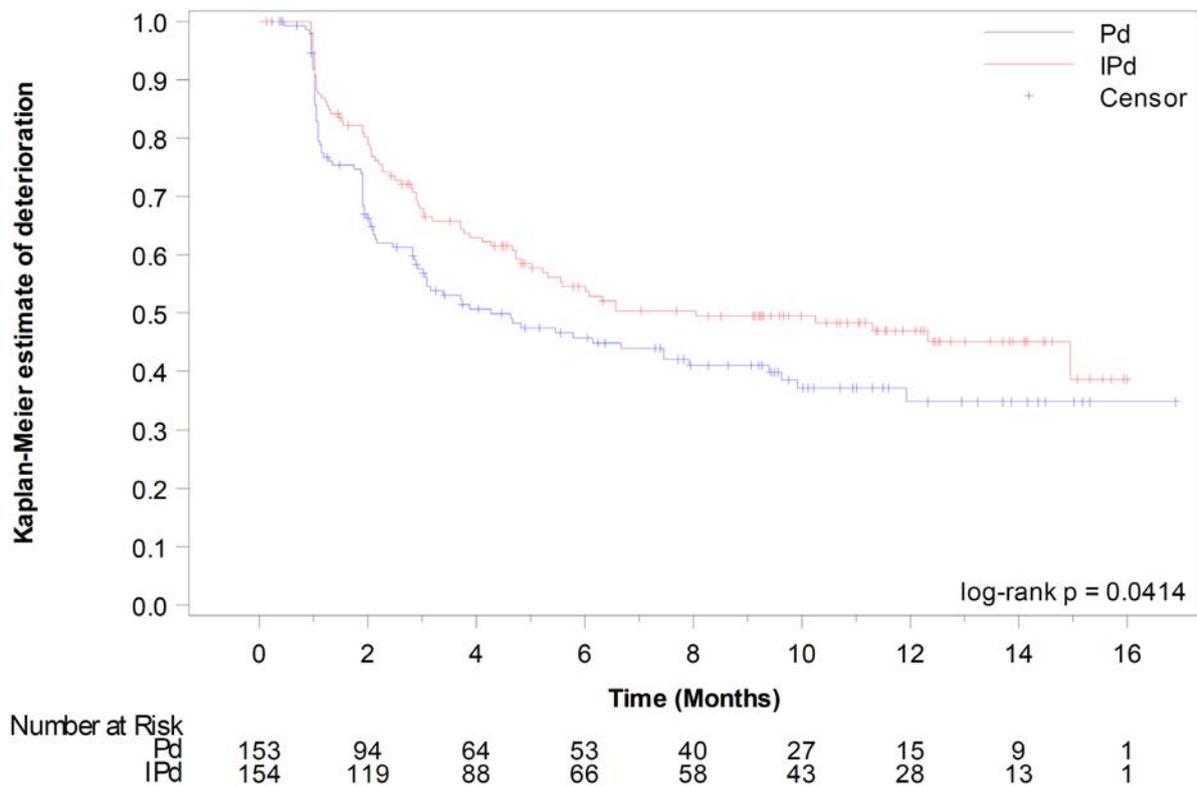


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Verstopfung, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

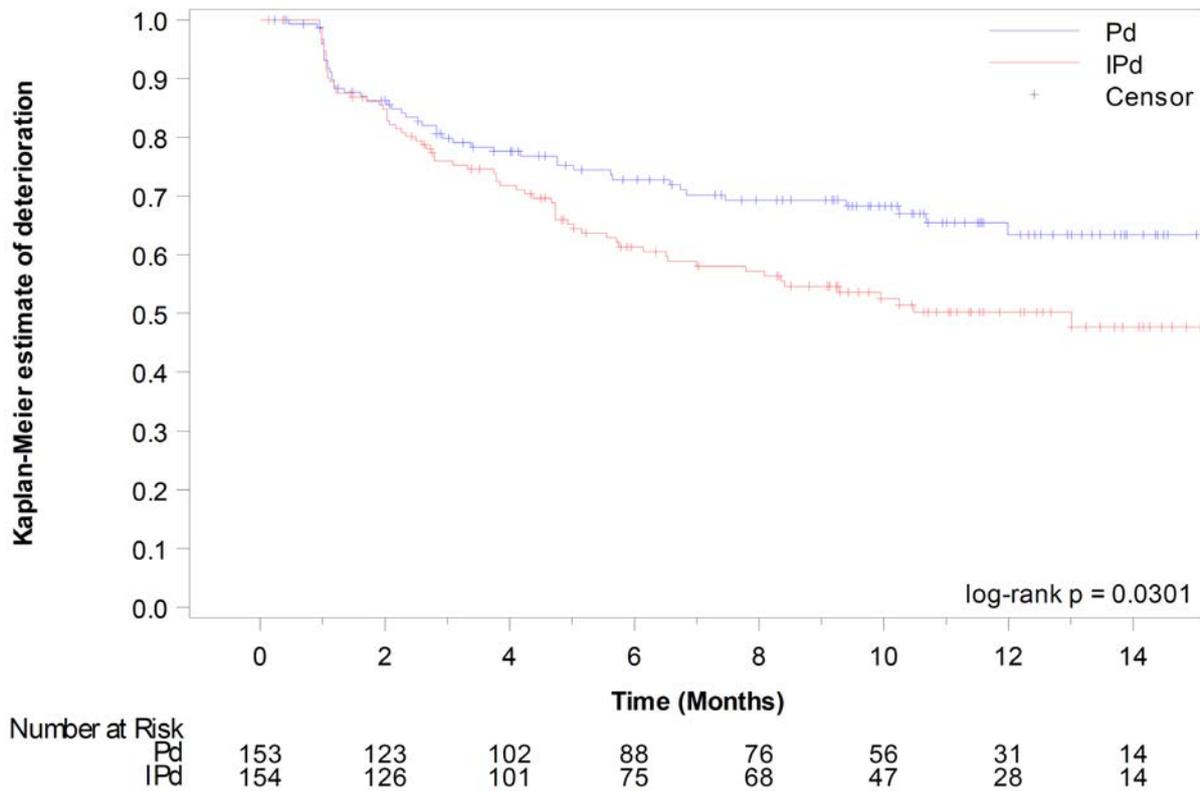


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Diarrhö, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

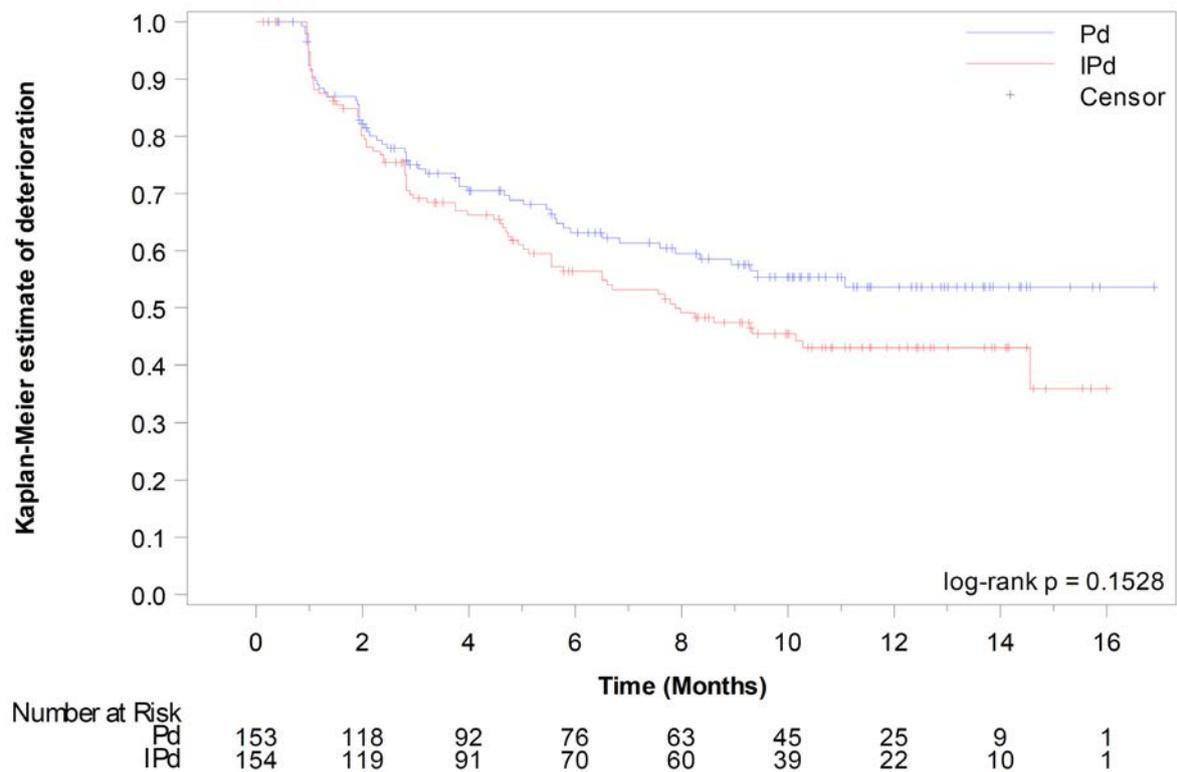


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Krankheitssymptome, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

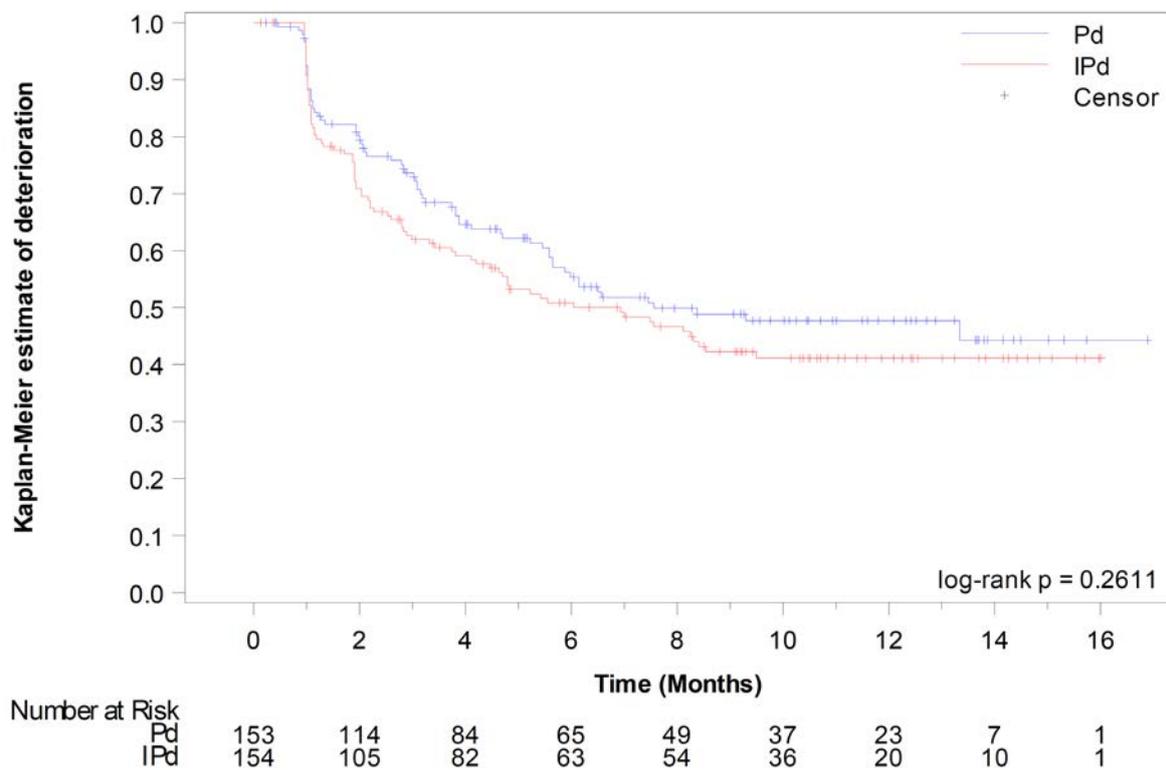


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Nebenwirkungen, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

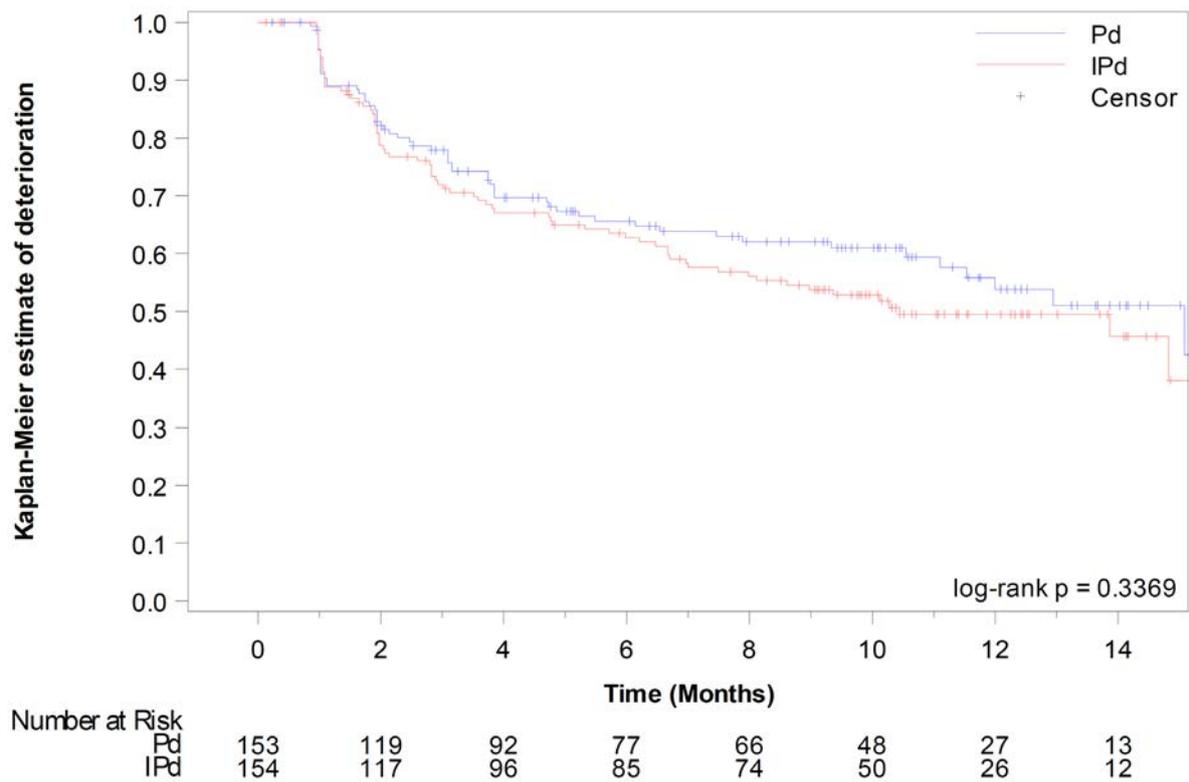


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zu EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

### D.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

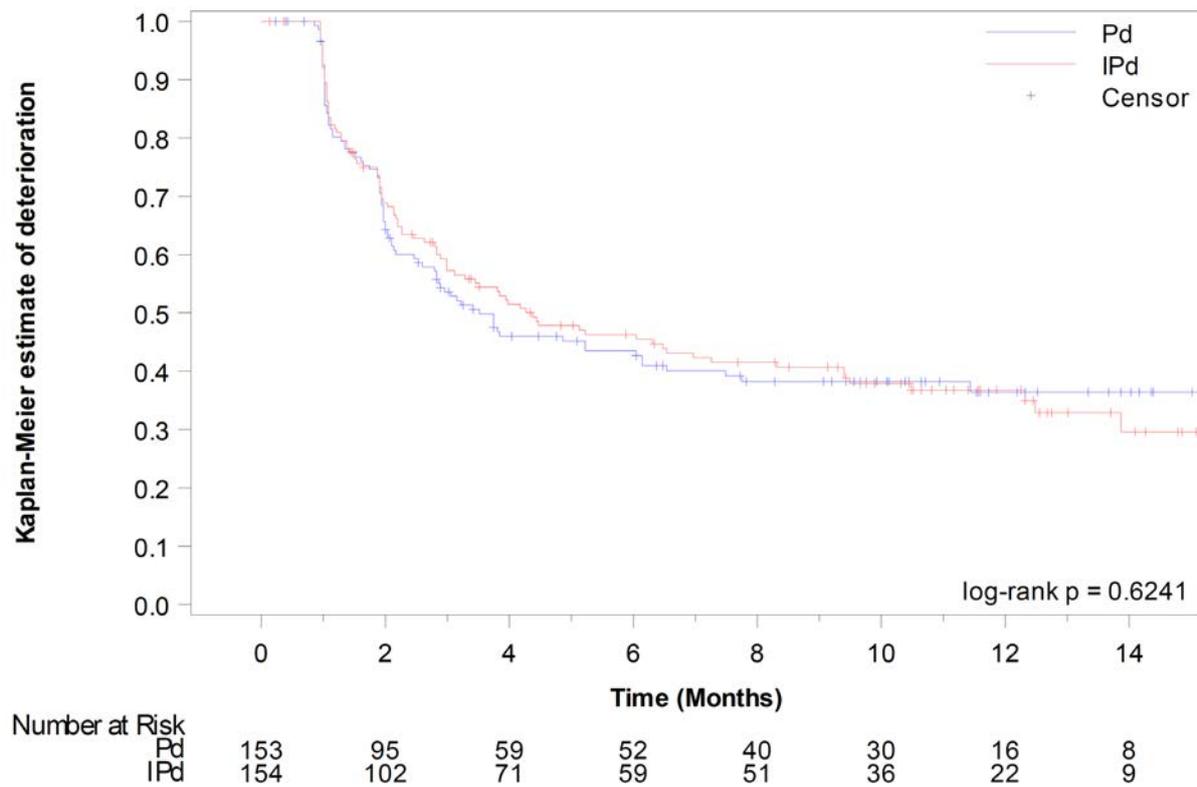


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, globaler Gesundheitsstatus, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

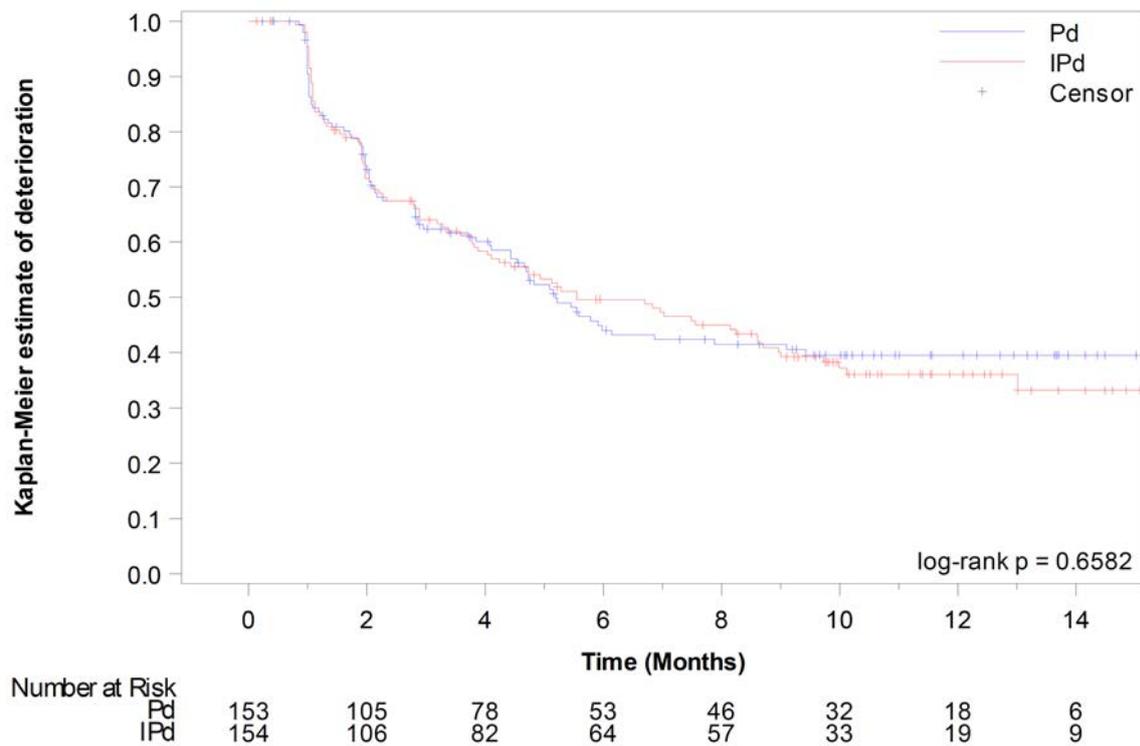


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, körperliche Funktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

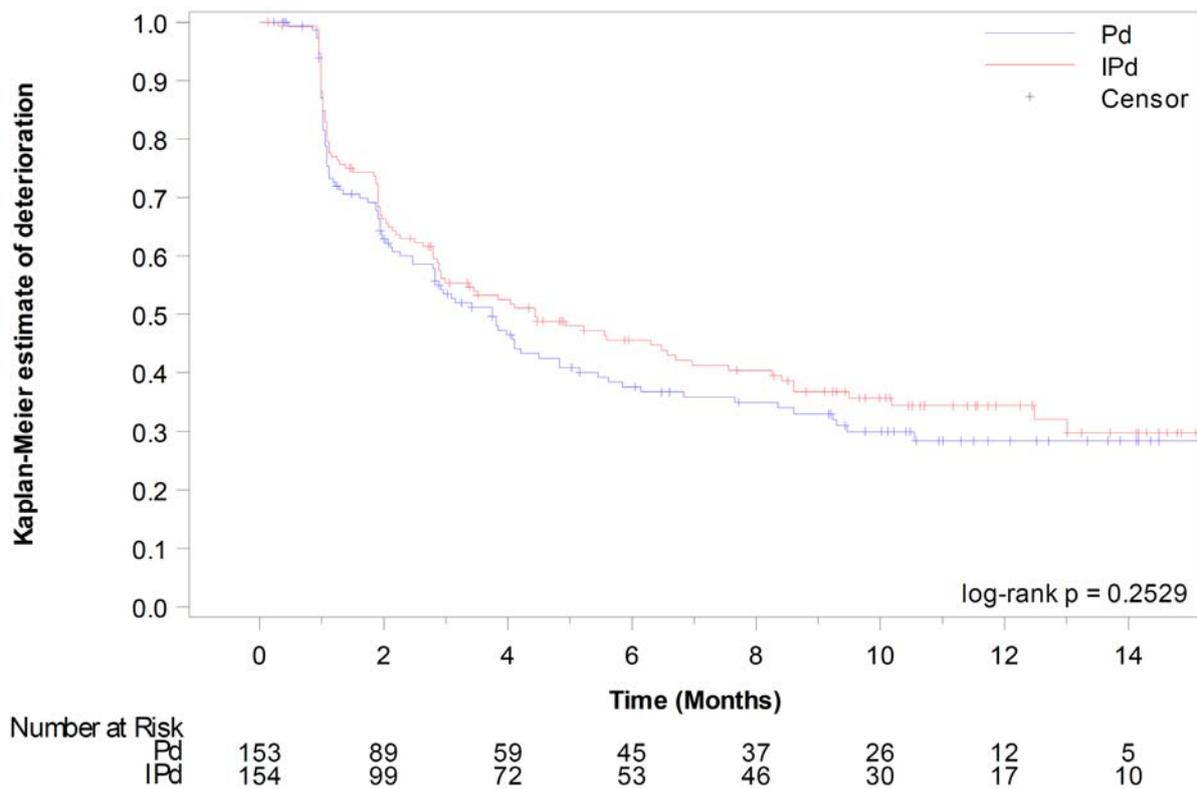


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Rollenfunktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

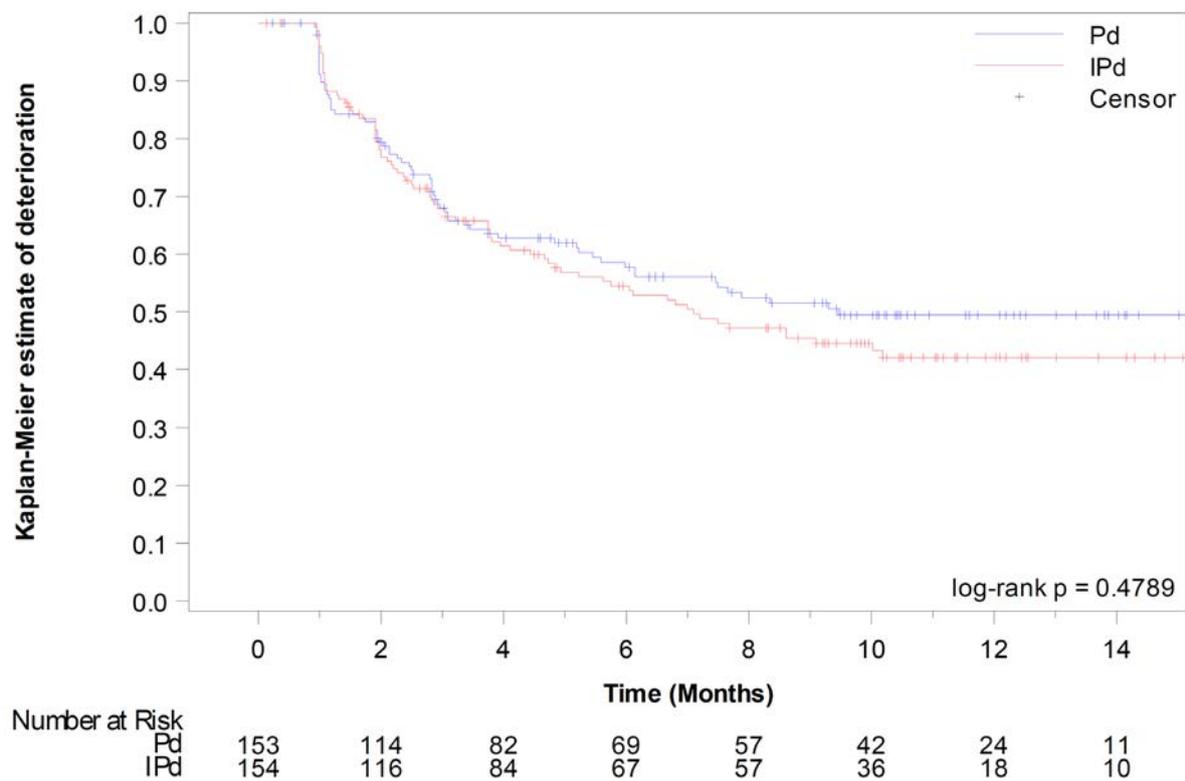


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, emotionale Funktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

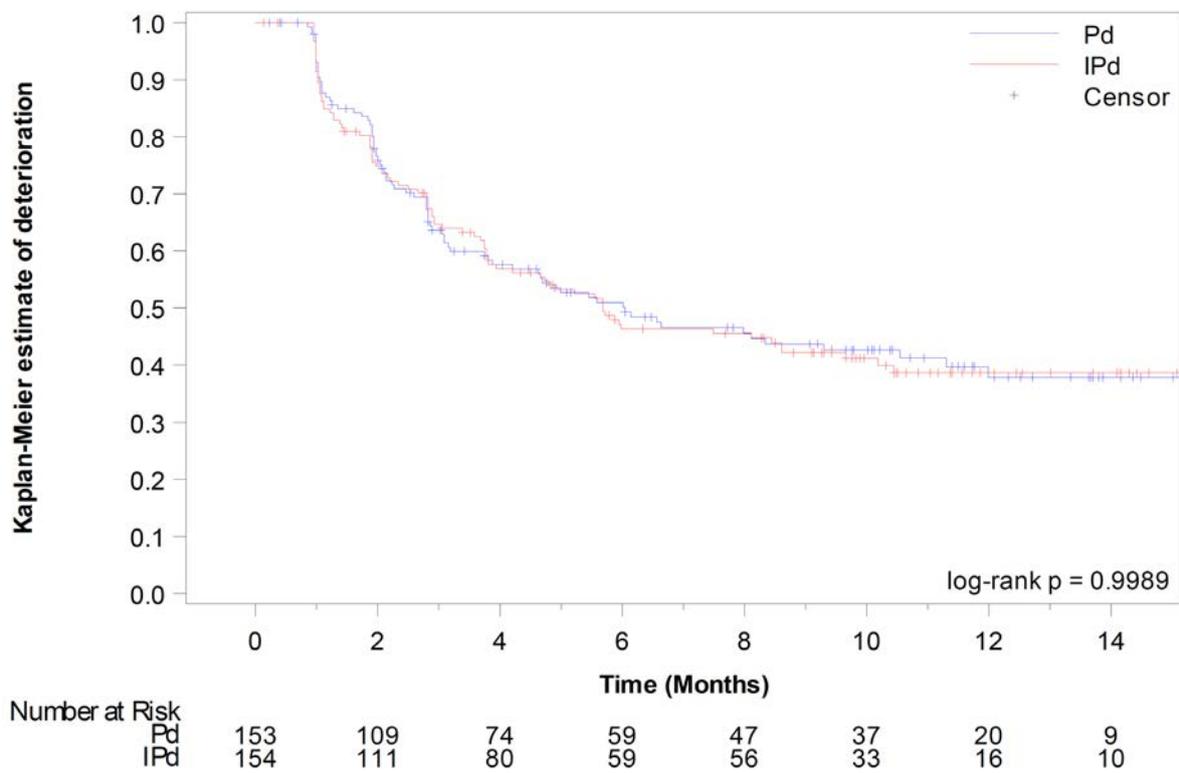


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, kognitive Funktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

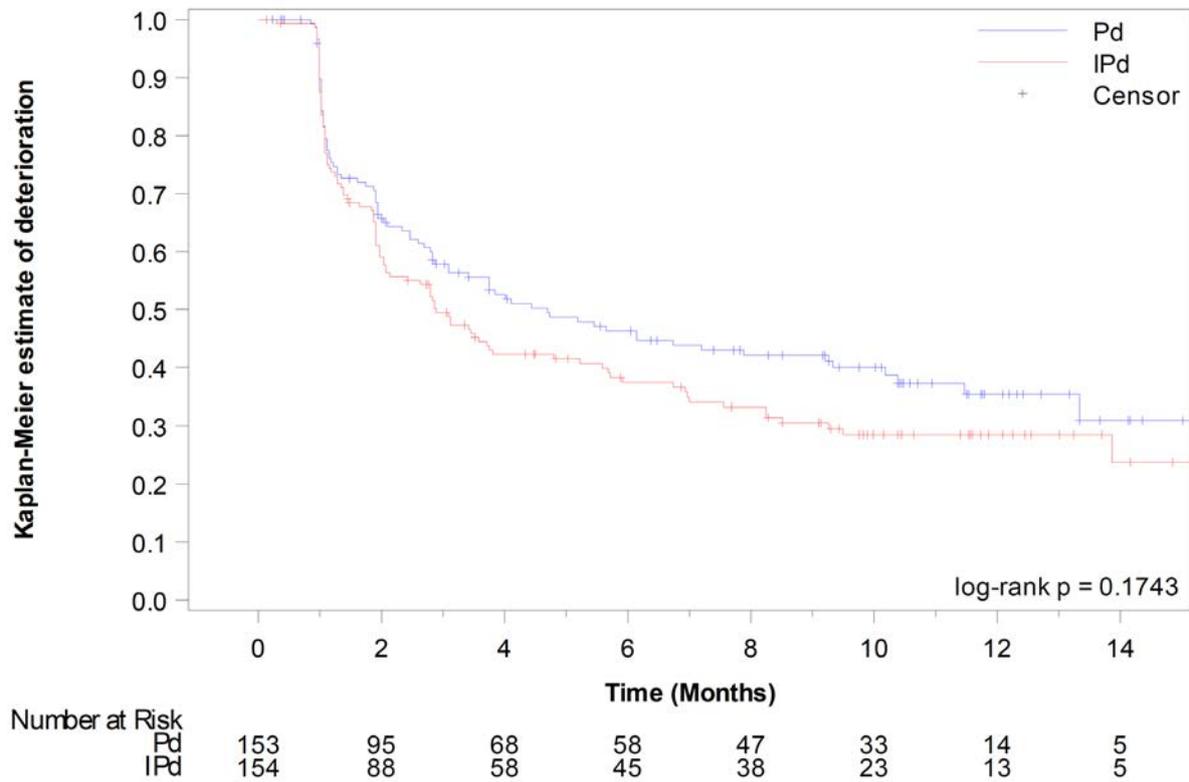


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, soziale Funktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

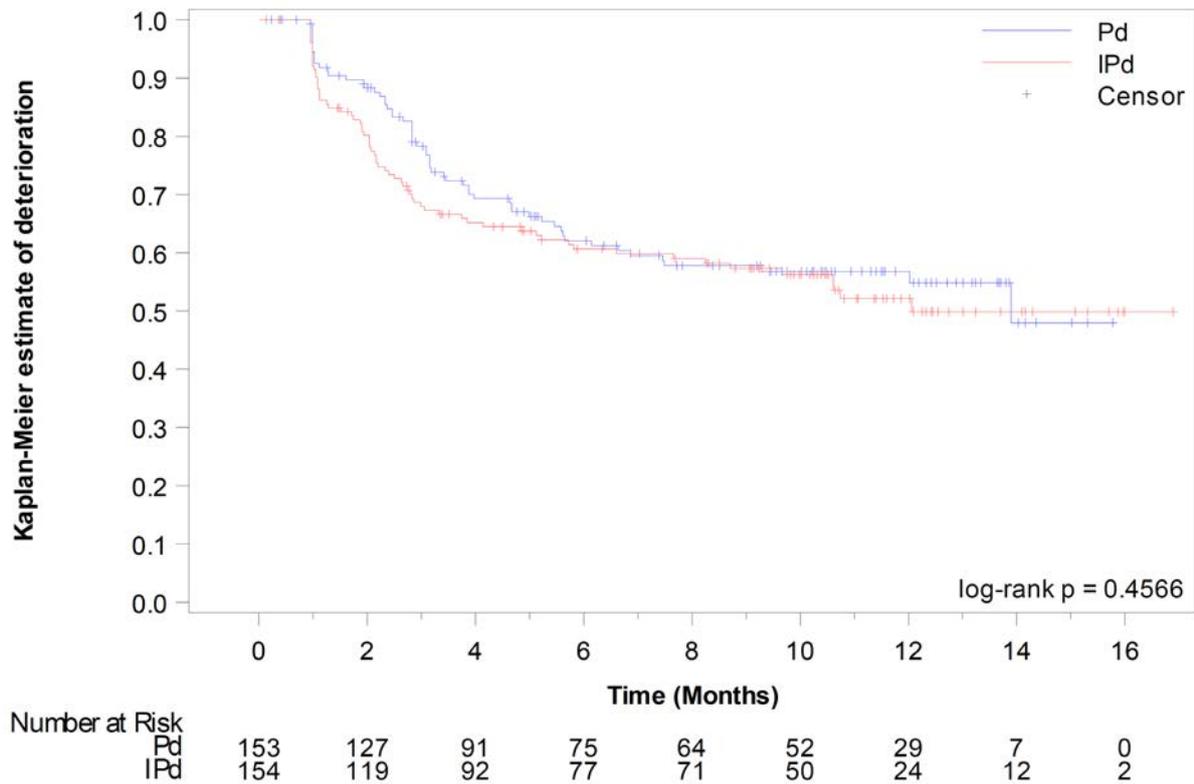


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Körperbild, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

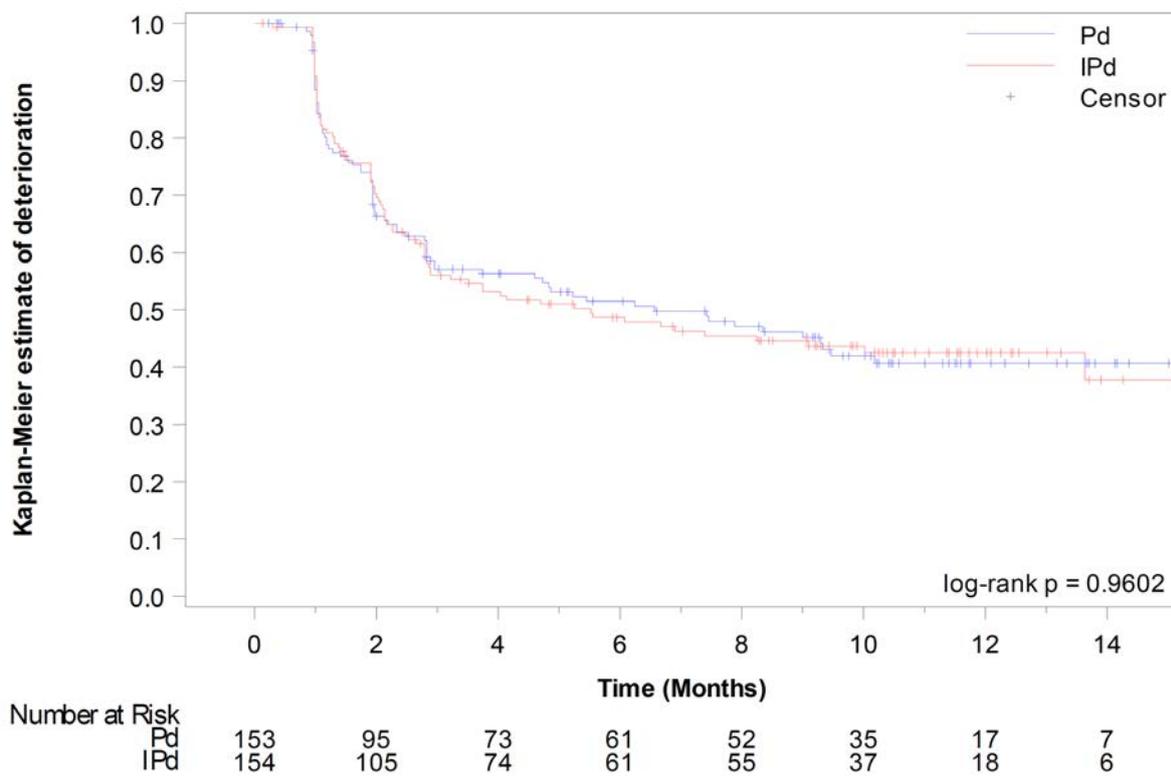


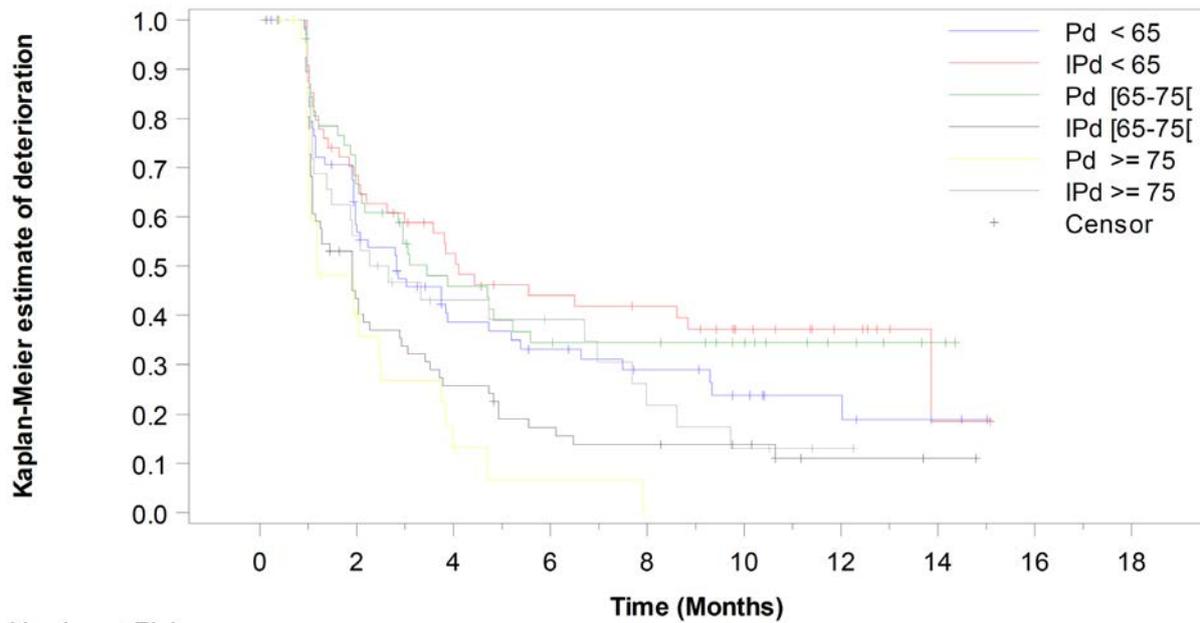
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Zukunftsperspektive, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

#### D.4 Nebenwirkungen

Zu den Endpunkten der Nebenwirkungen beim Datenschnitt 2 liegen in Modul 4 A lediglich Kaplan-Meier-Kurven für Subgruppenanalysen vor, in denen sich eine statistisch signifikante Interaktion gezeigt hat.

### D.5 Subgruppenanalysen

#### Alter (< 65 Jahre vs. 65 bis 75 Jahre vs. $\geq 75$ Jahre)



Number at Risk		Time (Months)								
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
Pd < 65	70	29	17	12	5	1	0	0	0	0
IPd < 65	54	30	20	16	6	1	0	0	0	0
Pd [65-75[	54	26	15	13	5	0	0	0	0	0
IPd [65-75[	68	21	10	7	2	0	0	0	0	0
Pd $\geq 75$	29	6	1	0	0	0	0	0	0	0
IPd $\geq 75$	32	13	9	4	1	0	0	0	0	0

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Fatigue, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 Jahre vs. 65 bis 75 Jahre vs.  $\geq 75$  Jahre) (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

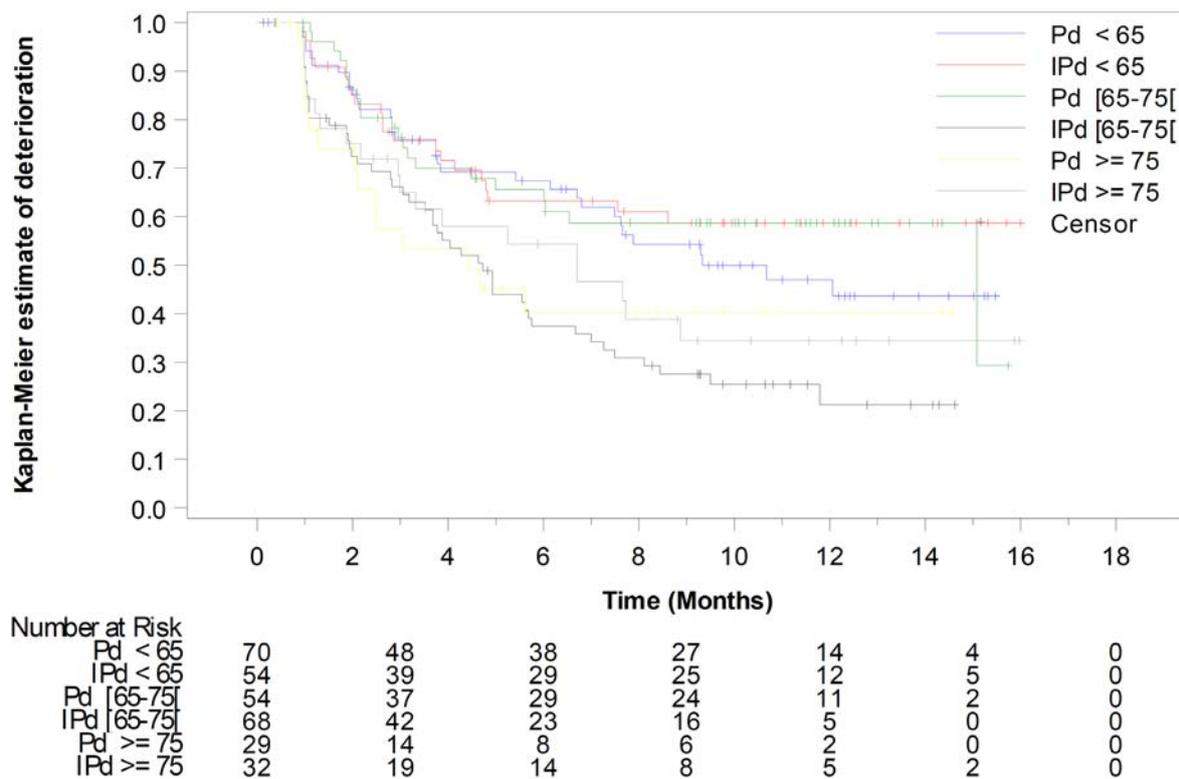


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-C30, Appetitverlust, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 Jahre vs. 65 bis 75 Jahre vs.  $\geq 75$  Jahre) (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

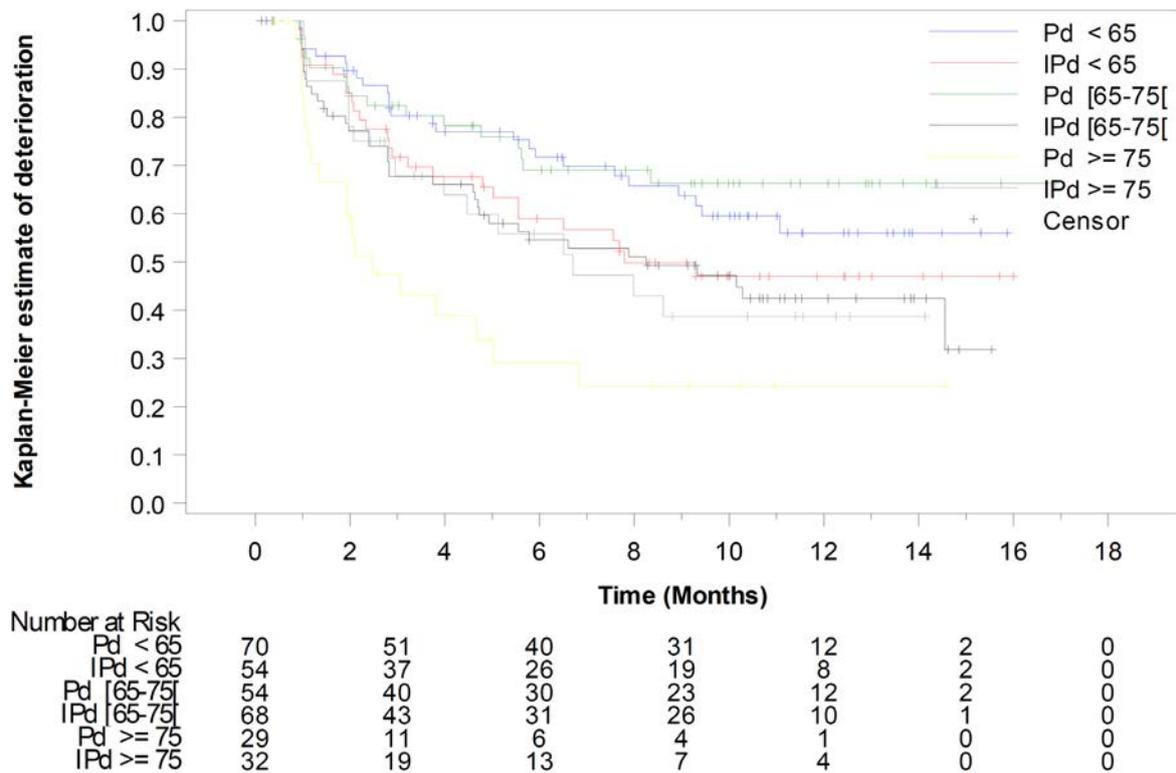


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ-MY20, Krankheitssymptome, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 Jahre vs. 65 bis 75 Jahre vs.  $\geq 75$  Jahre) (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

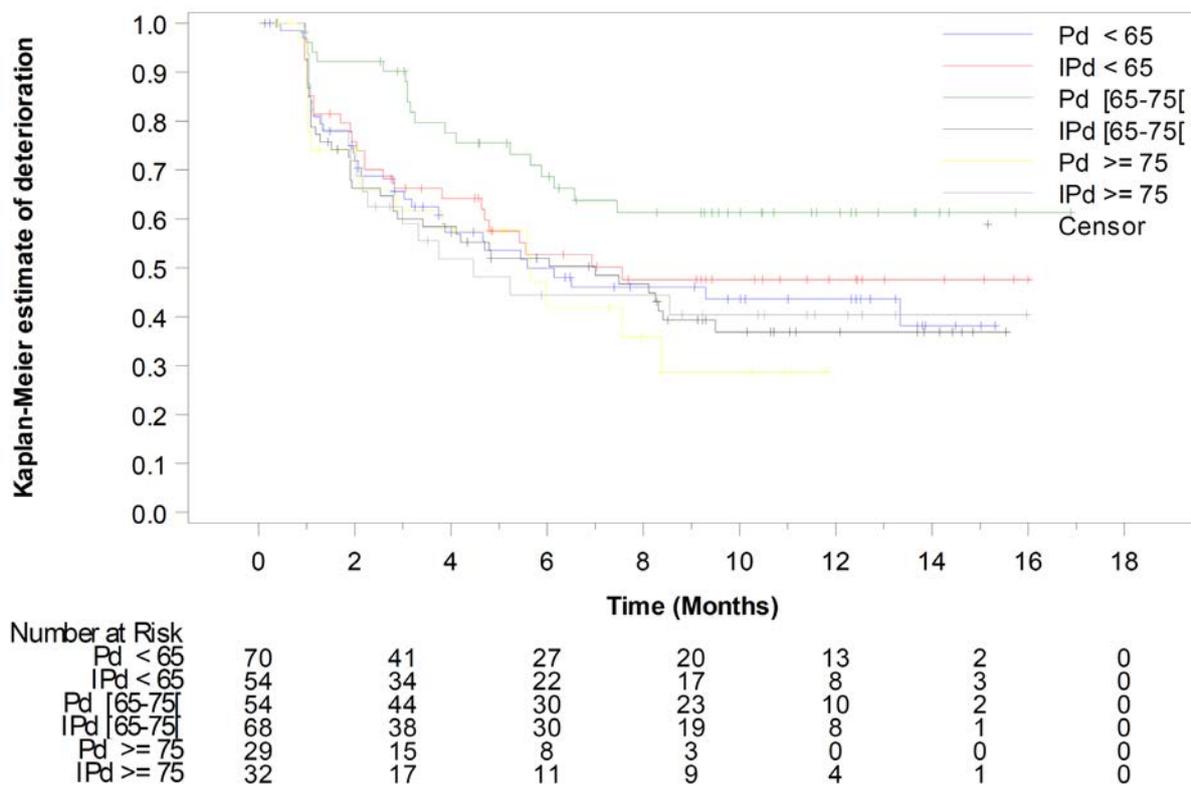


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ MY20, Nebenwirkungen, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 Jahre vs. 65 bis 75 Jahre vs.  $\geq 75$  Jahre) (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

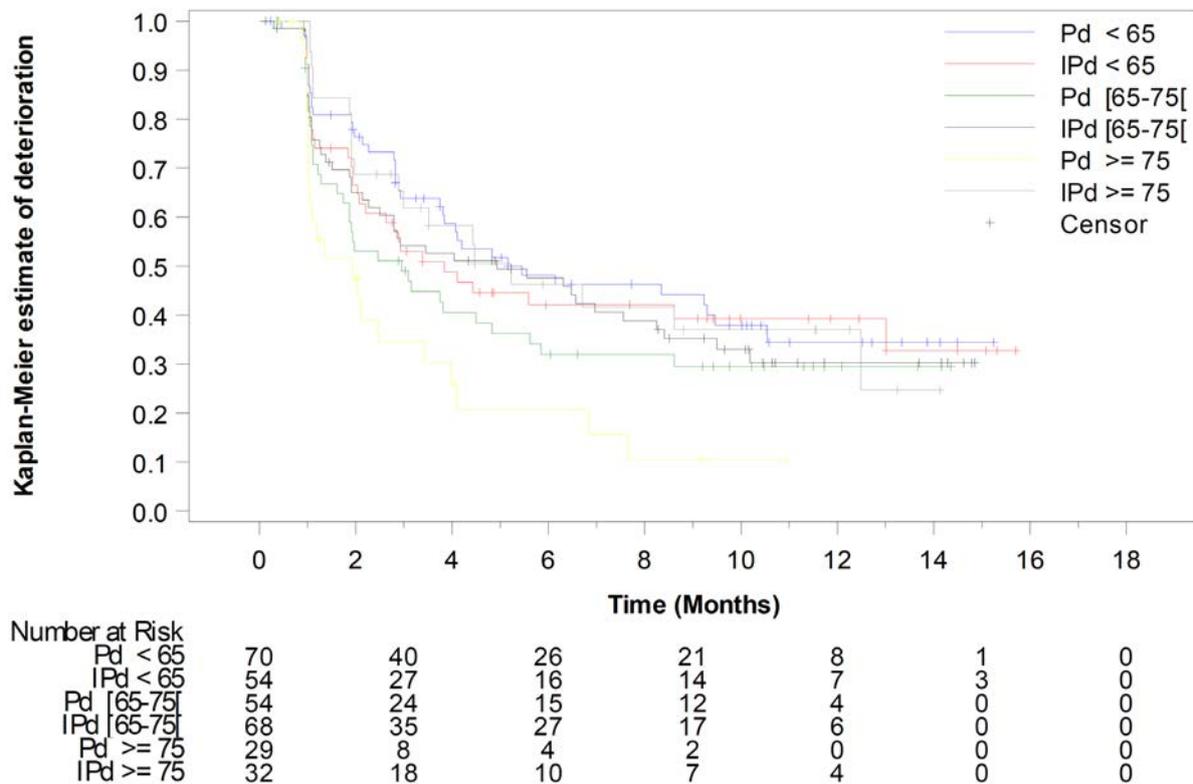


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ C30, Rollenfunktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 Jahre vs. 65 bis 75 Jahre vs.  $\geq 75$  Jahre) (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

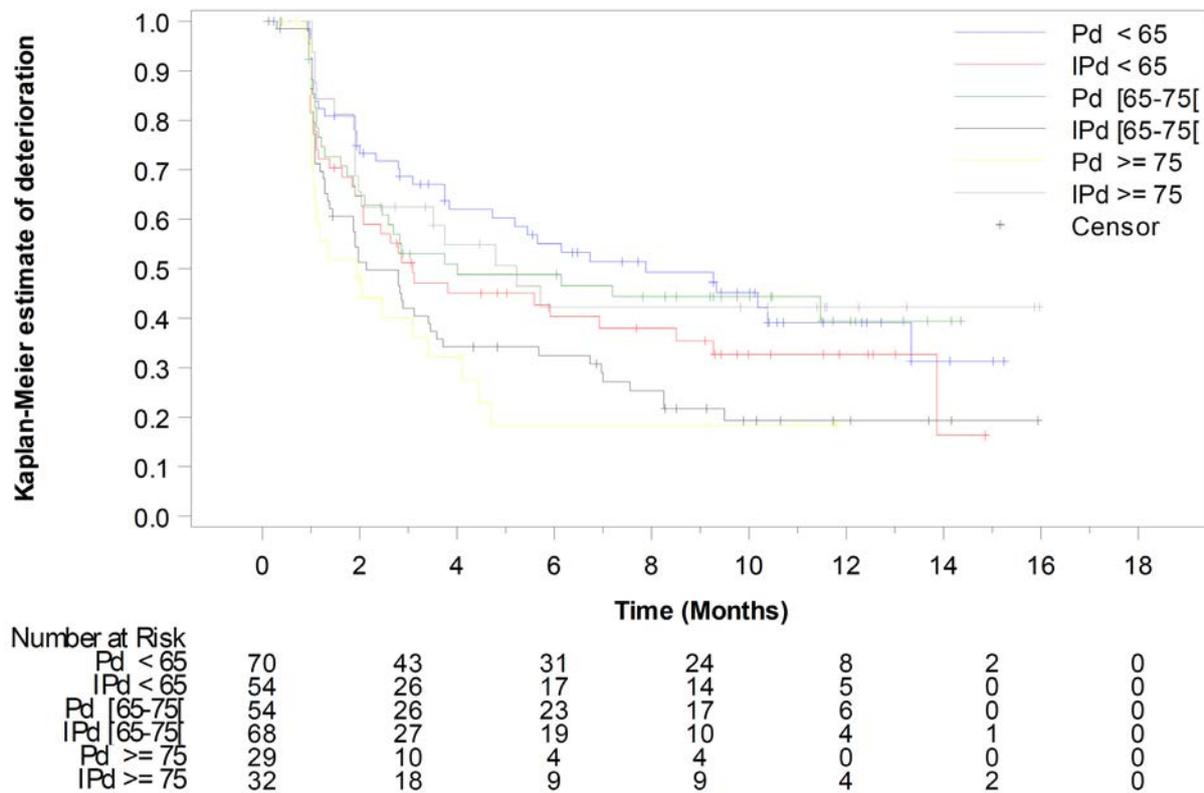


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ C30, soziale Funktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 Jahre vs. 65 bis 75 Jahre vs.  $\geq 75$  Jahre) (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

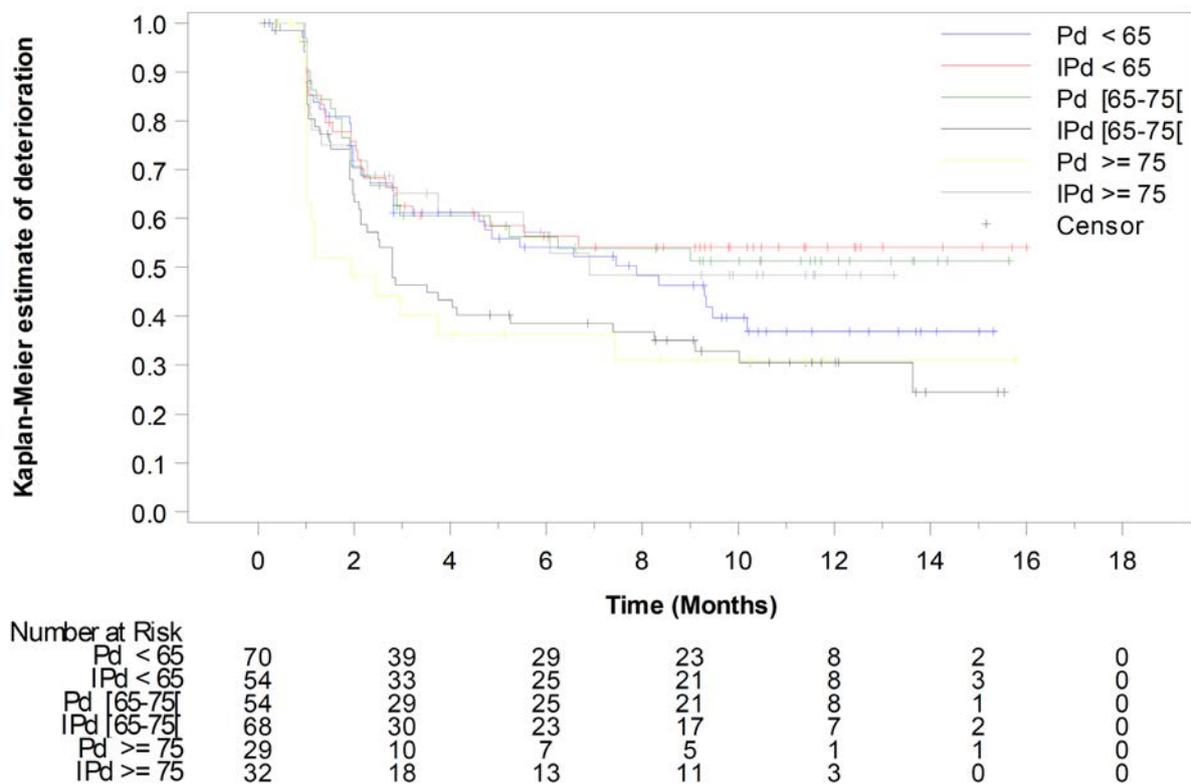


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zu EORTC QLQ MY20, Zukunftsperspektive, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, Subgruppenanalyse nach Alter (< 65 Jahre vs. 65 bis 75 Jahre vs.  $\geq 75$  Jahre) (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

### R-ISS Stadium (I oder II vs. III)

IPd vs. Pd  
EORTC QLQ-C30

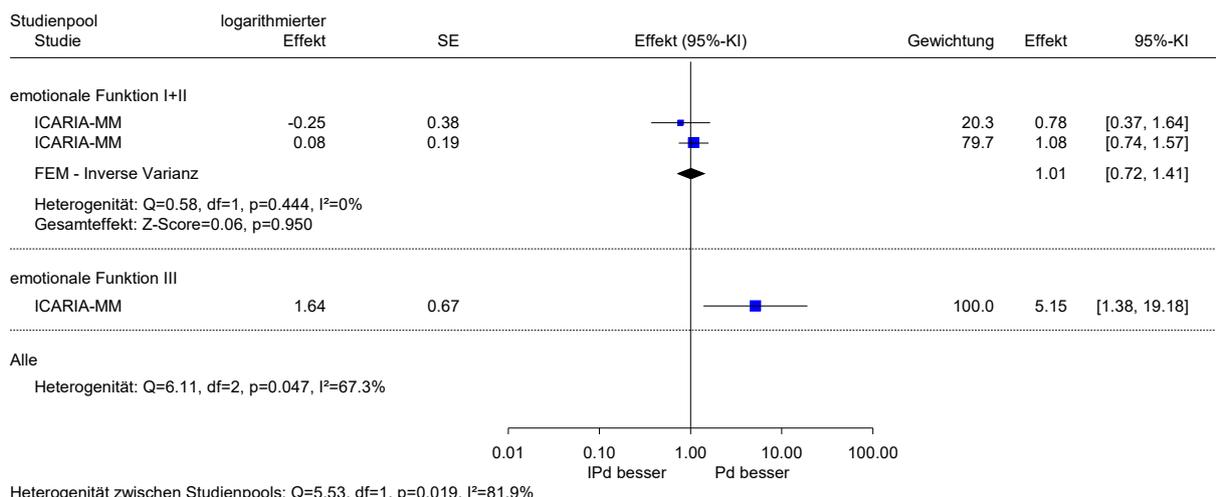


Abbildung 28: Forest Plot für aggregierte Subgruppen mit homogenen Effekten (R-ISS Stadien I und II vs. R-ISS Stadium III) zu EORTC QLQ C30, emotionale Funktion, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte (Studie ICARIA-MM, Datenschnitt 1)

## Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

### Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

### Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?