



IQWiG-Berichte – Nr. 1175

**Isatuximab
(multiples Myelom, nach ≥ 1
Vortherapie) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(frühe Nutzenbewertung)**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-60
Version: 1.0
Stand: 12.08.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Isatuximab (multiples Myelom, nach ≥ 1 Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.05.2021

Interne Auftragsnummer

A21-60

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

Internet: 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

- Can Ünal
- Christiane Balg
- Katharina Hirsch
- Ulrike Lampert
- Sabine Ostlender
- Regine Potthast
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter

Isatuximab, Carfilzomib, Dexamethason, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT03275285

Keywords

Isatuximab, Carfilzomib, Dexamethason, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT03275285

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	11
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	12
2.3.1 Eingeschlossene Studien	12
2.3.2 Studiencharakteristika	12
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	23
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	23
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	29
2.4.3 Ergebnisse	30
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	37
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	39
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	39
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	44
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	47
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	47
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	47
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	47
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	47
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	48
3.2.1 Behandlungsdauer	49
3.2.2 Verbrauch	50

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	50
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	50
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	51
3.2.6	Versorgungsanteile	52
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	53
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	53
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	53
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	55
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	56
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	60
5	Literatur	72
Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie IKEMA.....		76
A.1	Mortalität.....	76
A.2	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	76
A.3	Nebenwirkungen	77
Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen		80
Anhang C Häufige Symptome einer infusionsbedingten Reaktion.....		86
Anhang D Ergänzende Darstellung von Responderanalysen zur EQ-5D VAS		88
Anhang E Suchstrategien.....		89
Anhang F Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		90

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason.....	4
Tabelle 3: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason.....	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason	14
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason	17
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason	18
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason	21
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (Studie IKEMA).....	22
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	23
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	25
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason	29
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	31
Tabelle 16: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	38
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	41
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason.....	44

Tabelle 19: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	46
Tabelle 20: Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	54
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	55
Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	57
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib+ Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	81
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib+ Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	84
Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib+ Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	85
Tabelle 26: Häufige Symptome (≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm), die einer infusionsbedingten Reaktion zugrunde lagen – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib+ Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	86
Tabelle 27: Ergebnisse (Gesundheitszustand – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	88

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	76
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason, Subgruppen nach R-ISS-Stadium.....	76
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUE (inklusive UEs, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	77
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UE (CTCAE ≥ 3) (inklusive UEs, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	77
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infusionsbedingte Reaktionen (PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion) (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	78
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	78
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Thrombozytopenie (PT, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason.....	79

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
α -CD 38	CD 38-Antikörper
CD 38	Cluster of Differentiation 38
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
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
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
IMiD	immunmodulatorischer Wirkstoff
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KO	Körperoberfläche
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PI	Proteasominhibitor
PT	bevorzugter Begriff
pU	pharmazeutischer Unternehmer
R-ISS	Revised International Staging System
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

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 Carfilzomib 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).

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

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
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 Carfilzomib und 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 in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (im Folgenden Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
<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 fett markiert.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Dabei wählt der pU aus den benannten Optionen nicht explizit eine Wirkstoffkombination aus, schließt jedoch eine Studie ein, in der Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason verglichen wird.

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 IKEMA herangezogen.

Bei der Studie IKEMA handelt es sich um eine noch laufende, offene, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason mit Carfilzomib + Dexamethason.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidivierten und / oder refraktären multiplen Myelom eingeschlossen, die bereits 1 bis 3 Vortherapien erhalten hatten sowie eine messbare Krankheit in Form einer erhöhten Monoklonales-Protein- (M-Protein)-Konzentration ($\geq 0,5$ g/dL im Serum oder ≥ 200 mg/24 h im Urin) aufwiesen. Eine vorherige Behandlung mit einem CD38-Antikörper war unter Einschränkungen erlaubt. Patientinnen und Patienten mit primär refraktärem Myelom, einer vorangegangenen Carfilzomib-Therapie sowie Patientinnen und Patienten mit einem Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) > 2 waren ausgeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor.

Insgesamt wurden 302 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis 3:2 einer Behandlung mit Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason (N = 179) oder einer Behandlung mit Carfilzomib + Dexamethason (N = 123) randomisiert zugeteilt. Als Stratifizierungsfaktoren dienten das Krankheitsstadium gemäß Revised International Staging System (R-ISS) (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) sowie die Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. > 1).

Die Studienmedikation entspricht weitgehend den Vorgaben der Fachinformation.

Primärer Endpunkt der Studie IKEMA ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Als patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Im Dossier liegen Daten zu einem Interimsdatenschnitt vor, der gleichzeitig die Grundlage für die Zulassung darstellte. Dieser war präspezifiziert und erfolgte, nachdem 65 % von 159 PFS-Ereignissen erreicht wurden. Die finale Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben soll 3 Jahre nach dem Stichtag für das primäre PFS stattfinden.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie IKEMA als niedrig eingestuft.

Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) als niedrig eingestuft. Für die Ergebnisse aller anderen Endpunkte wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt.

Für die Ergebnisse zu Endpunkten der Morbidität, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu spezifischen UEs liegt aufgrund der Beobachtungsabbrüche aus potenziell informativen Gründen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Weiterhin besteht aufgrund der subjektiven Einschätzung der Patientinnen und Patienten während der Erhebung der Fragebogen bei offenem Studiendesign ein hohes Verzerrungspotenzial.

Somit kann für die Endpunkte Gesamtüberleben und SUEs maximal ein Hinweis und für alle anderen Endpunkte jeweils maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden. Für die schweren UEs ergibt sich lediglich ein Anhaltspunkt aufgrund der vorliegenden Operationalisierung.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie IKEMA kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit 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 – Myeloma 20 (QLQ-MY20) erfasst. Für die Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 – 100) betrachtet.

Für die Endpunkte der Symptomatik zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde anhand des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D VAS) erhoben. Für den Endpunkt Gesundheitszustand wird die Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (Skalenspannweite 0 – 100) betrachtet.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

*EORTC QLQ-C30**Körperliche Funktion*

Für den Endpunkt Körperliche Funktion liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Es liegt jedoch eine Effektmodifikation durch das R-ISS-Stadium bei Studieneintritt (I oder II vs. III) beim Studieneinschluss vor.

Für Patientinnen und Patienten im R-ISS-Stadium I oder II bei Studieneintritt zeigt sich für den Endpunkt Körperliche Funktion kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Patientinnen und Patienten im R-ISS-Stadium III bei Studieneintritt liegt für den Endpunkt Körperliche Funktion ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich für Patientinnen und Patienten im R-ISS-Stadium III ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion

In den genannten Endpunkten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

EORTC QLQ-MY20

Es zeigen sich in keiner der Endpunkte des EORTC QLQ-MY20 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Körperbild, Zukunftsperspektiven) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

*Nebenwirkungen**SUEs, schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)*

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Isatuximab + Carfilzomib +

Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Infusionsbedingte Reaktionen

Für den Endpunkt Infusionsbedingte Reaktionen (operationalisiert als PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason.

Thrombozytopenie (PT, schwere UEs)

Für den Endpunkt Thrombozytopenie (PT, schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + 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 im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich für Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes allesamt mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt. Diese betreffen sowohl den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch Endpunkte zu Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrades.

Die positiven Effekte betreffen die körperliche Funktion in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie den Endpunkt Thrombozytopenie in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Im Falle des Endpunkts körperliche Funktion beschränkt sich dieser Effekt auf Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium R-ISS III, für die ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen vorliegt. Für den Endpunkt Thrombozytopenie kann hingegen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich abgeleitet werden.

Die negativen Effekte sind allesamt spezifische UEs, welche der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zuzuordnen sind. Bei den Endpunkten Infusionsbedingte Reaktionen (PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes kann von einem Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit beträchtlichem Ausmaß durch Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason verglichen mit Carfilzomib + Dexamethason ausgegangen werden.

Die nur in 1 Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtete Effektmodifikation durch das Krankheitsstadium zum Studienbeginn rechtfertigt keine getrennte Nutzenableitung für unterschiedliche Patientengruppen. Darüber hinaus wird die Verteilung der positiven und negativen Effekte auch in Anbetracht, dass die letzteren in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zu verorten sind, als ausgeglichen angesehen. Zusammenfassend ist daher für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Carfilzomib + Dexamethason nicht belegt.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 	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 fett markiert.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und 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 Carfilzomib und Dexamethason (im Folgenden Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason) im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
<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 fett markiert.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA. Dabei wählt er aus den benannten Optionen nicht explizit eine Wirkstoffkombination aus, schließt jedoch eine Studie ein, in der Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason verglichen wird.

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)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

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

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 + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
IKEMA	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

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
IKEMA	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit rezidiviertem und / oder refraktärem multiplem Myelom ^b und <ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 1 und höchstens 3 vorausgegangenen Therapien^c und ▪ ECOG-PS ≤ 2 	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason (N = 179) Carfilzomib + Dexamethason (N = 123)	Screening: ≤ 21 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Studienabbruch Nachbeobachtung ^d : endpunktspezifisch, maximal bis Tod oder Rückzug der Einwilligungserklärung	69 Zentren in Australien, Brasilien, Frankreich, Griechenland, Italien, Japan, Kanada, Korea, Neuseeland, Russland, Spanien, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich Zeitraum: 10/2017–laufend Datenschnitt: 07.02.2020 (Interimsanalyse) ^e	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 aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b. messbare Krankheit, definiert durch M-Protein $\geq 0,5$ g/dL im Serum oder M-Protein ≥ 200 mg/24 h im Urin</p> <p>c. Induktionstherapie gefolgt von Stammzelltransplantation und Konsolidierungs- / Erhaltungstherapie wird als 1 Therapielinie angesehen.</p> <p>d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>e. Der präspezifizierte Datenschnitt für Interimsanalyse erfolgte bei 65 % von 159 PFS Ereignissen.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; M-Protein: Monoklonales-Protein; 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 + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
IKEMA	<u>Isatuximab^a:</u>	–
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1: 10 mg/kg, i. v. an den Tagen 1, 8, 15 und 22 ▪ ab Zyklus 2: 10 mg/kg, i. v., an den Tagen 1 und 15 	
	<u>Carfilzomib:</u>	<u>Carfilzomib:</u>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1: 20 mg/m² KO^b, i. v. an den Tagen 1 und 2, anschließend 56 mg/m² KO^b, i. v. an den Tagen 8, 9, 15 und 16 ▪ ab Zyklus 2: 56 mg/m² KO^b, i. v. an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1: 20 mg/m² KO^b, i. v. an den Tagen 1 und 2, anschließend 56 mg/m² KO^b, i. v. an den Tagen 8, 9, 15 und 16 ▪ ab Zyklus 2: 56 mg/m² KO^b, i. v. an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16
	<u>Dexamethason:</u>	<u>Dexamethason:</u>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ alle Zyklen: 20 mg^c an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ alle Zyklen: 20 mg^c an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23
	Zykluslänge: 28 Tage	Zykluslänge: 28 Tage
	Dosisanpassungen	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Isatuximab: keine Dosisreduktionen erlaubt, nur Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizität ▪ Carfilzomib und Dexamethason: Dosisreduktionen erlaubt <p>Bei Abbruch einer Komponente konnte die Therapie mit der / den anderen Komponente/n fortgesetzt werden.</p>	
	Prämedikation vor den Infusionen	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ für Interventionsarm <ul style="list-style-type: none"> ▫ 650–1000 mg Paracetamol, p. o. 15–30 Minuten, aber ≤ 60 Minuten vor Isatuximab ▫ Ranitidin 50 mg, i. v. oder Äquivalent ▫ Diphenhydramin 25–50 mg, i. v. oder Äquivalent ▪ für beide Arme <ul style="list-style-type: none"> ▫ Hydratation: ≥ 48 Stunden vor den Carfilzomib-Infusionen in Zyklus 1 und 2 durch orale Aufnahme (30 ml/kg/Tag), anschließend im Ermessen der / des behandelnden Ärztin / Arztes ▫ Dexamethason^{c, d} 20 mg i. v. (gleichzeitig Teil der Behandlung) 		
Erlaubte Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 1–3 Anti-Myelomtherapien 		
Nicht erlaubte Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ α-CD38-Therapien, wenn sich ein Rezidiv während oder innerhalb von 60 Tagen nach dem Behandlungsende mit dem CD38-Antikörper entwickelt hatte oder nicht mindestens ein minimales Ansprechen erreicht wurde ▪ Anti-Myelom-Therapien (inkl. Dexamethason), wenn sie ≤ 14 Tage vor der Randomisierung begonnen wurden ▪ Carfilzomib-Therapie 		

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

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ antivirale Prophylaxe nach Bedarf und Leitlinien des behandelnden Zentrums ▪ G-CSF bei wiederkehrender oder schwerwiegender Neutropenie ▪ palliative Radiotherapie ▪ Glukokortikoide, Histamine und Analgetika zur Behandlung von Infusionsreaktionen <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vom Protokoll abweichende Antimyelomtherapien inklusive kurative Radiotherapie ▪ systemische Kortikosteroide außer im Rahmen der protokollspezifizierten Therapie oder zur Behandlung von Hypersensitivitätsreaktionen 	
	<p>a. Isatuximab wird unmittelbar vor Carfilzomib verabreicht.</p> <p>b. Bei Patientinnen und Patienten mit einer KO $> 2,2 \text{ m}^2$, wird für die Dosisberechnung $2,2 \text{ m}^2$ KO gewählt.</p> <p>c. an den Tagen der Isatuximab- und / oder Carfilzomib-Verabreichung i. v. und an den anderen Tagen p. o.; die intravenöse Verabreichung erfolgt 15–30 Minuten (jedoch nicht > 60 Minuten) vor der Isatuximab-Gabe im Interventionsarm. Im Kontrollarm bzw. an den Tagen ohne Isatuximab im Interventionsarm findet sie ≥ 30 Minuten vor der Carfilzomib-Gabe statt.</p> <p>d. Falls Dexamethason vorzeitig abgesetzt und die anderen Studienmedikationen fortgeführt werden, kann eine Prämedikation mit Methylprednisolon 100 mg i. v. nach Beurteilung der / des behandelnden Ärztin / Arztes erfolgen.</p> <p>α-CD38: CD38-Antikörper; CD38: Cluster of Differentiation 38; G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; i. v.: intravenös; KO: Körperoberfläche; p. o.: per oral; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

Bei der Studie IKEMA handelt es sich um eine noch laufende, offene, randomisierte, multizentrische Studie zum Vergleich von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason mit Carfilzomib + Dexamethason.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidierten und / oder refraktären multiplen Myelom eingeschlossen, die bereits 1 bis 3 Vortherapien erhalten hatten. Des Weiteren mussten sie eine messbare Krankheit in Form einer erhöhten Monoklonales-Protein- (M-Protein-)Konzentration ($\geq 0,5 \text{ g/dL}$ im Serum oder $\geq 200 \text{ mg/24 h}$ im Urin) aufweisen. Eine vorherige Behandlung mit einem CD38-Antikörper war erlaubt, wenn sich kein Rezidiv während der Behandlung oder innerhalb von 60 Tagen nach dem Behandlungsende mit dem Anti-CD38-Antikörper entwickelt hatte und mindestens ein minimales Ansprechen erreicht wurde. Patientinnen und Patienten mit einem primär refraktären Myelom, einer vorangegangenen Carfilzomib-Therapie sowie Patientinnen und Patienten mit einem Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) > 2 waren ausgeschlossen, für diese liegen somit keine Daten vor.

Insgesamt wurden 302 Patientinnen und Patienten in einem Verhältnis 3:2 einer Behandlung mit Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason (N = 179) oder einer Behandlung mit Carfilzomib + Dexamethason (N = 123) randomisiert zugeteilt. Dabei wurden die Stratifizierungsfaktoren Krankheitsstadium gemäß Revised International Staging System (R-

ISS; I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) sowie Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. > 1), für die Randomisierung verwendet.

Die Behandlung mit Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason bzw. mit Carfilzomib + Dexamethason erfolgt nach dem in Tabelle 7 beschriebenen Schema und entspricht in beiden Studienarmen weitgehend den Vorgaben der Fachinformationen [9,10]. Allerdings erhielten die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm 50 mg Ranitidin (oder ein vergleichbares H₂-Antihistaminikum) als Prämedikation zu den Isatuximab-Infusionen. Die Prämedikation mit Ranitidin ist zum einen in der Fachinformation von Isatuximab nicht genannt, zum anderen ruht derzeit die Zulassung bezogen auf Deutschland für Ranitidin-haltige Arzneimittel [11]. Dieser Umstand führt jedoch nicht zum Ausschluss der Studie IKEMA aus der vorliegenden Nutzenbewertung.

Eine Beschränkung bezüglich möglicher Folgetherapien, sowie ob ein Wechsel zwischen den Armen erlaubt ist, ist den vorliegenden Unterlagen nicht zu entnehmen.

Primärer Endpunkt der Studie IKEMA ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Als patientenrelevante sekundäre Endpunkte wurden das Gesamtüberleben sowie Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Datenschnitte

Der pU legt im Dossier zu allen Endpunkten Ergebnisse zum Interimsdatenschnitt vom 07.02.2020 vor. Dieser war präspezifiziert und erfolgte, nachdem 65 % von 159 PFS-Ereignissen erreicht wurden.

Der pU weist in Modul 4 B darauf hin, dass für den Endpunkt Gesamtüberleben die Interimsanalyse vom 07.02.2020 nicht a priori geplant war, sondern dass die Auswertung 3 Jahre nach der primären PFS-Analyse durchgeführt werden sollte. Der vorliegende Datenschnitt lässt aus Sicht des pU keine abschließende Bewertung des Endpunkts Gesamtüberleben zu, da eine entsprechende Auswertung 3 Jahre nach der primären PFS-Analyse stattfinden soll.

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 + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
IKEMA	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder bis Widerruf der Einwilligungserklärung
Morbidität ^a	
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ MY20)	bis 90 \pm 5 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 90 \pm 5 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität ^a	
EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20	bis 90 \pm 5 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
a. Angaben innerhalb von Modul 4 weichen voneinander ab. Die dargestellte Angabe wurde den weiteren Studienunterlagen entnommen.	
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire multiple Myeloma 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

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 30 Tage für Nebenwirkungen bzw. 90 Tage für patientenberichtete Endpunkte) 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.

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 + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason N = 179	Carfilzomib + Dexamethason N = 123
IKEMA		
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (10)	63 (10)
Geschlecht [w / m], %	44 / 56	45 / 55
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	131 (73)	83 (68)
afro-amerikanisch	5 (3)	4 (3)
asiatisch	26 (15)	24 (20)
multiple Abstammung	3 (2)	0 (0)
unbekannt	14 (8)	12 (10)
geografische Region, n (%)		
Europa	85 (48)	60 (49)
Amerika	24 (13)	20 (16)
Asien	25 (14)	21 (17)
andere Länder	45 (25)	22 (18)
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Randomisierung [Jahre], MW (SD)	4,1 (3,0)	4,3 (3,2)
R-ISS Stadium bei Studieneintritt, n (%)		
I	45 (25)	33 (27)
II	110 (62)	70 (57)
III	16 (9)	8 (7)
unbekannt	8 (5)	12 (10)
MM-Subtyp bei Studieneintritt, n (%)		
IgG	126 (70)	85 (69)
IgA	38 (21)	30 (24)
IgM	0 (0)	0 (0)
IgD	4 (2)	1 (1)
IgE	0 (0)	0 (0)
Kappa nur leichte Ketten (Urin)	5 (3)	4 (3)
Lambda nur leichte Ketten (Urin)	6 (3)	3 (2)
Patienten mit Knochenläsionen (nach IRC) bei Studieneintritt, n (%) ^a		
ja	126 (70)	92 (75)
nein	41 (23)	27 (22)
zytogenetisches Risiko (definiert für R-ISS), n (%)		
hohes Risiko	42 (24)	31 (25)
normales Risiko	114 (64)	78 (63)
nicht bekannt oder fehlend	23 (13)	14 (11)
Anzahl vorheriger Anti-Myelom Therapielinien ^b , n (%)		

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

Studie Charakteristikum Kategorie	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason N = 179	Carfilzomib + Dexamethason N = 123
1	79 (44)	55 (45)
2	64 (36)	36 (29)
3	33 (18)	30 (24)
> 3	3 (2)	2 (2)
Patienten mit mindestens 1 Transplantation, n (%)	119 (67 ^c)	69 (56)
allogene Stammzelltransplantation	3 (2)	0 (0)
autologe Stammzelltransplantation	116 (65)	69 (56)
Anzahl und Art der wesentlichen Vorbehandlungen, n (%)		
alkylierende Wirkstoffe	169 (94)	101 (82)
Anthrazykline	23 (13)	14 (11)
PI	166 (93)	105 (85)
IMiD	136 (76)	100 (81)
HDAC-Inhibitoren	1 (1)	2 (2)
Kortikosteroide	179 (100)	123 (100)
Vinca-Alkaloide	14 (8)	9 (7)
monoklonale Antikörper	5 (3)	1 (1)
andere	23 (13)	22 (18)
Refraktäritäts-Status bei Studieneintritt, n (%)		
rezidivierend und refraktär	122 (68)	94 (76)
primär refraktär	0 (0)	0 (0)
rezidivierend	57 (32)	29 (24)
Refraktär gegenüber IMiD, n (%)	78 (44)	58 (47)
gegenüber Lenalidomid	57 (32)	42 (34)
gegenüber Pomalidomid	4 (2)	4 (3)
Refraktär gegenüber PI, n (%)	56 (31)	44 (36)
gegenüber Bortezomib	52 (29)	39 (32)
gegenüber Ixazomib	5 (3)	8 (7)
Refraktär gegenüber IMiD und PI, n (%)	35 (20)	27 (22)
gegenüber Lenalidomid und Bortezomib	26 (15)	19 (15)
gegenüber Lenalidomid und Ixazomib	3 (2)	6 (5)
gegenüber Lenalidomid, Bortezomib und Ixazomib	1 (1)	3 (2)
Refraktär gegenüber der letzten Behandlung, n (%)	89 (50)	73 (59)
gegenüber Lenalidomid	36 (20)	31 (25)
gegenüber Bortezomib	32 (18)	23 (19)
gegenüber Pomalidomid	4 (2)	4 (3)
gegenüber Lenalidomid und Bortezomib	5 (3)	4 (3)
Therapieabbruch ^d , n (%)	84 (46,9)	84 (68,3)

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

Studie Charakteristikum Kategorie	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason N = 179	Carfilzomib + Dexamethason N = 123
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<p>a. Die Auswertung nach IRC umfasste im Interventionsarm 167 und im Kontrollarm 119 Patientinnen und Patienten. Die Prozentangaben beziehen sich auf die ITT-Population.</p> <p>b. Induktionstherapie gefolgt von Stammzelltransplantation und Konsolidierungs- / Erhaltungstherapie wird als 1 Therapielinie angesehen.</p> <p>c. eigene Berechnungen</p> <p>d. Abbruch aller Wirkstoffkomponenten. In beiden Armen war der häufigste Grund für einen Therapieabbruch die Progression der Krankheit: 52 (29 %) vs. 49 (40 %), gefolgt von UEs: 15 (8 %) vs. 17 (14 %) und Rücknahme der Patienteneinwilligung: 11 (6 %) vs. 14 (11 %).</p> <p>HDAC: Histondeacetylase; Ig: Immunglobulin; IMiD: immunmodulatorischer Wirkstoff; IRC: unabhängiges Review-Komitee; ITT: Intention to treat; k. A.: keine Angabe; MM: multiples Myelom; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; PI: Proteasominhibitor; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-ISS: Revised International Staging System; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika zwischen den Studienarmen der Studie IKEMA sind überwiegend vergleichbar. Im Durchschnitt sind die Patientinnen und Patienten 63 Jahre alt, und etwa 70 % sind kaukasischer Abstammung. In beiden Armen sind etwa 55 % der Population männlich. Alle Patientinnen und Patienten hatten ein rezidivierendes Myelom, 72 % hatten ein rezidivierendes und refraktäres Myelom. Mit etwa 85 % befand sich ein Großteil der Patientinnen und Patienten zur Zeit der Randomisierung im R-ISS Stadium I oder II. Dahingegen waren nur etwa 8 % im R-ISS Stadium III. Etwa 45 % der Patientinnen und Patienten hatten 1 vorangegangene gegen das Myelom gerichtete Therapie erhalten, wohingegen der Anteil von Patientinnen und Patienten mit 2 Therapielinien im Interventionsarm geringfügig höher (36 % vs. 29 %) und der Anteil mit 3 vorangegangenen Therapielinien etwas geringer ist (18 % vs. 24 %). Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer autologen Stammzelltransplantation ist im Interventionsarm leicht höher (65 %) als im Kontrollarm (56 %). Proteasominhibitoren bzw. immunmodulatorische Wirkstoffe waren mit etwa 90 % bzw. 78 % unter den am häufigsten eingesetzten Wirkstoffen in vorangegangenen Therapien. Dahingegen hatten nur wenige (ca. 2 %) Patientinnen und Patienten monoklonale Antikörper als Vorbehandlung erhalten. Etwa 45 % der Patientinnen und Patienten waren refraktär gegenüber einem immunmodulatorischen Wirkstoff und 33 % gegenüber einem Proteasominhibitor. Refraktär sowohl gegenüber einem Proteasominhibitor als auch einem immunmodulatorischen Wirkstoff (d. h. doppelt refraktär) waren hingegen etwa 21 % der Patientinnen und Patienten. Im Interventionsarm waren 50 % der Patientinnen und Patienten refraktär gegenüber ihrer letzten Behandlung, wohingegen dieser Anteil im Kontrollarm mit 59 % etwas höher ist.

Angaben zum Studienverlauf

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 + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason N = 179	Carfilzomib + Dexamethason N = 123
IKEMA		
Behandlungsdauer [Wochen] ^a		
Median [Q1; Q3]	80,0 [40,0; 89,0]	61,4 [28,9; 84,0]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	20,7 [19,4; 22,1] ^b	
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	k. A.	k. A.
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20)	k. A.	k. A.
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ C30 und EORTC QLQ-MY20)	k. A.	k. A.
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
a. Angaben zu den jeweiligen Behandlungsdauern mit den verschiedenen Komponenten der Studienmedikationen liegen in Modul 4 B nicht vor.		
b. Es liegen keine Angaben getrennt nach Studienarm vor.		
EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire multiple Myeloma 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die mediane Behandlungsdauer im Interventionsarm der Studie IKEMA ist etwa um ein Drittel länger als im Vergleichsarm (80,0 vs. 61,4 Wochen). Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind überwiegend auf Unterschiede in den Therapieabbruchraten hauptsächlich aufgrund von Krankheitsprogression zurückzuführen. Angaben zu Beobachtungszeiten liegen für beide Studienarme zusammengefasst ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben (im Median 20,7 Monate) vor. Separate Angaben für die beiden Studienarme sowie Angaben zu den weiteren patientenrelevanten Endpunkten liegen nicht vor. Da die Nachbeobachtung für die weiteren Endpunkte an die Behandlungsdauer gekoppelt war (siehe Tabelle 8) wird angenommen, dass zwischen den Armen ein ähnlich großer Unterschied in der

Beobachtungsdauer wie in der Behandlungsdauer besteht. Zu den Auswirkungen auf das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial siehe Abschnitt 2.4.2.

Angaben zu Folgetherapien

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

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien^a – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (Studie IKEMA)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Intervention N = 179	Vergleich N = 123
IKEMA		
Gesamt	47 (26,3)	53 (43,1)
IMiD	39 (21,8) ^b	42 (34,1) ^b
Kortikosteoride	38 (21,2) ^b	44 (35,8) ^b
monoklonale Antikörper	11 (6,1) ^b	29 (23,6) ^b
Daratumumab	10 (5,6) ^b	25 (20,3) ^b
a. Aufgeführt sind die häufigsten Folgetherapien. b. eigene Berechnungen		
IMiD: immunmodulatorischer Wirkstoff; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Nach dem Absetzen der Studienmedikation konnten die Patientinnen und Patienten gegen das Myelom gerichtete Therapien erhalten. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie war im Interventionsarm niedriger als im Vergleichsarm (26,3 % vs. 43,1 %) [6,8]. Im Interventionsarm erhielten jeweils etwa 21 % der Patientinnen und Patienten immunmodulatorische Wirkstoffe oder Kortikosteoride. Im Kontrollarm lag dieser Anteil für beide Wirkstoffklassen höher und betrug jeweils etwa 35 %. Ein weiterer und deutlicherer Unterschied zwischen den Armen bestand erwartungsgemäß bei den Folgetherapien mit monoklonalen Antikörpern: Während im Interventionsarm 6,1 % der Patientinnen und Patienten mit dieser Wirkstoffklasse behandelt wurden, war dieser Anteil im Kontrollarm höher und betrug 23,6 %. Eine α -CD38-Therapie mit Daratumumab war dabei in beiden Armen die am häufigsten eingesetzte Antikörpertherapie. Angaben zu Proteasominhibitor-basierten Folgetherapien fehlen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

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

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

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

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie IKEMA als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studie vorwiegend in Ländern durchgeführt wird, die in Hinblick auf ihre Gesellschaftssysteme, Kultur und Ethnologie zu den Ländern der westlichen Welt zählen. Mit 48 % komme knapp die Hälfte der randomisierten Patientinnen und Patienten aus Europa, und über zwei Drittel seien kaukasischer Abstammung (ca. 70,9 %). Der leicht überwiegender Anteil männlicher Patienten (56,0 %) bestätige reale Daten im Praxisalltag, nach denen männliche Patienten eine höhere Erkrankungsrate hätten [12,13]. Aus Sicht des pU ist somit 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, gemessen anhand der Skalen zur Symptomatik des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ) Core 30 (C30)

- Symptomatik, gemessen anhand der Skalen zur Symptomatik des EORTC QLQ multiple Myeloma 20 (MY20)
- Gesundheitszustand, gemessen anhand der European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D) visuellen Analogskala (VAS)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - EORTC QLQ-C30, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
 - EORTC QLQ-MY20, Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Infusionsreaktionen
 - weitere spezifische UEs

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

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

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

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen ^b	Weitere Spezifische UEs ^{a, c}
IKEMA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^d	ja	ja
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE ≥ 3</p> <p>b. operationalisiert als PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“</p> <p>c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs)</p> <p>d. keine verwertbaren Daten vorhanden; weitere 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 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>									

Anmerkung zu den eingeschlossenen Endpunkten und Analysen

Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Der pU legt in seinem Dossier für den EORTC QLQ-C30 und den EORTC-MY20 Responderanalysen für die Zeit bis zu einer Veränderung um ≥ 10 und um ≥ 15 Punkte der Skalenspannweite vor (jeweilige Skalenspannweite 0 – 100). Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [14,15] 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 [16]). 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: [17]).

- Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) legt der pU in seinem Dossier Responderanalysen für die Zeit mit einer Veränderung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte (Skalenspannweite 0 – 100) vor. Diese werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen, aber ergänzend in Anhang D dargestellt. Des Weiteren liefert der pU in Anhang 4 G des Dokuments Responderanalysen mit dem Responsekriterium von 15 % auf der Skalenspannweite. Diese werden zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen; hierfür hat der pU in Modul 4 B jedoch keine Subgruppenanalysen vorgelegt.
- Für die Endpunkte aus dem EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und der EQ-5D VAS legt der pU Responderanalysen mit folgenden Operationalisierungen vor:
 - Zeit bis zur 1. Verschlechterung / Verbesserung
 - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung / 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 den Endpunkt Abbruch wegen UEs legt der pU lediglich Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten wegen UEs vor. Eine alleinige Auswertung zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten ist in der vorliegenden Datensituation mit 3 Wirkstoffen im Interventionsarm und 2 Wirkstoffen im Vergleichsarm nicht sinnvoll interpretierbar. Auswertungen zum Abbruch von mindestens 1 Wirkstoffkomponente wegen UEs sind zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch irgendeiner Therapiekomponente führt, relevant ist. Solche Auswertungen liegen in Modul 4 B jedoch nicht vor. Die vorliegenden Daten zum Endpunkt Abbruch wegen UEs sind insgesamt nicht verwertbar.

- Der pU merkt in Modul 4 B an, dass die Erhebung von UEs keine Progression-assoziierte UEs umfasse, eine entsprechende Angabe findet sich jedoch im Studienprotokoll nicht. Ebenso spezifiziert der pU diese UEs bzw. die PTs, die er als Progression wertet, im Dossier nicht. Im Anhang 4 G des Dossiers legt der pU ergänzende Auswertungen ohne die MedDRA (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung) Systemorganklasse (SOC) „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ vor. Diese Auswertungen werden nicht herangezogen, da die Ereignisse in dieser SOC nicht eine Progression der Grunderkrankung sondern mehrheitlich sekundäre Primärtumore (z. B. Hautkrebs) darstellen [8], ein Ausschluss dieser Ereignisse ist somit nicht adäquat. Entsprechend werden für die Gesamtraten der UEs die Angaben inklusive der UEs einer Progression nach Definition des pU aus Modul 4 B herangezogen, da davon ausgegangen wird, dass die in diese Auswertung potenziell eingehenden erkrankungsbezogenen Ereignisse keine Fazit-relevanten Auswirkungen haben. Dennoch wäre eine (zusätzliche) Analyse der UEs bei der gemäß den Vorgaben der Dossievorlage erkrankungsbezogene Ereignisse unberücksichtigt bleiben adäquat gewesen.
- 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 waren. Dies führt potenziell zu einer nicht vollständigen Erfassung, insbesondere der schweren UEs. So ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Neutropenie basierend auf Laborwerten deutlich höher als aus der Erhebung der UEs: Im Interventionsarm wurde bei 55 % und im Kontrollarm bei 43 % der Patientinnen und Patienten eine Neutropenie als Laborwert festgestellt, wohingegen nur bei 4,5 % im Interventionsarm bzw. 0,8 % im Kontrollarm diese als Nebenwirkung berichtet wurde. Eine schwere Neutropenie (CTCAE-Grade 3 oder 4) in Form eines auffälligen Laborwerts wurde im Interventionsarm bei 19 % und im Kontrollarm bei 7 % der Patientinnen und Patienten berichtet, aber nur bei 4 % bzw. 0 % als eine Nebenwirkung erfasst. Inwieweit die Gesamtraten der schweren UEs durch das Fehlen dieser Ereignisse beeinträchtigt sind, geht aus den vorliegenden Unterlagen nicht hervor. 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).
- Im Studienprotokoll zur Studie IKEMA 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 -ärzte eine Verbindung zur Wirkstoff-Gabe besteht. Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass wenn möglich, eine klinische Diagnose einer Infusionsreaktion (z. B. über die PTs „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ oder „Überempfindlichkeit“) und nicht die jeweils vorliegenden individuellen Symptome berichtet werden sollten. Die zugrunde liegenden Symptome sollten allerdings – zusätzlich zur klinischen Diagnose – in einem separaten

Dokumentationsbogen (Case Report Form, CRF) erfasst werden. Dabei ist zu beachten, dass die in dem separaten CRF erfassten infusionsbedingten Ereignisse, d. h. die Symptome, nicht in die allgemeine Auswertung aller UEs (Treatment emergent UEs; TEAEs) eingingen und sich folglich nicht in den Tabellen der häufigen UEs (siehe Tabelle 23 bis Tabelle 25) finden.

In der vorliegenden Situation einer i. v.-Gabe in beiden Studienarmen wird es als adäquat angesehen, die Auswertungen zum PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ für die Bewertung heranzuziehen. Die Symptome, die der Auswertung zugrunde liegen, sind in Tabelle 26 dargestellt. Eine Einschränkung für die Interpretation der Ergebnisse besteht darin, dass für die Einschätzung der Prüffärztinnen und -ärzte, ob ein UE als infusionsbedingtes UE einzuordnen ist, keine konkreten Kriterien vorgegeben waren (z. B. eine prädefinierte Liste mit PTs). Insgesamt werden die Auswertungen zu diesem Endpunkt in der vorliegenden Bewertung als verwertbar eingeschätzt, jedoch ist die Aussagekraft der Ergebnisse zu den Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion eingeschränkt, dies wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt 2.4.2).

Des Weiteren ist anzumerken, dass die Auswertung der infusionsbedingten Reaktionen die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu häufigen PTs / SOCs erschwert (siehe auch [14]), und zwar für die PTs / SOCs, welche häufig infusionsbedingt auftraten (Tabelle 26). So lässt die Auswertung der infusionsbedingten Reaktionen nur eine Aussage zu den von den Ärztinnen und Ärzten mit einer Infusion in Zusammenhang gebrachten UEs zu. Eine zusätzliche Auswertung zu sämtlichen im Studienverlauf aufgetretenen symptomatischen UEs (TEAEs inklusive der infusionsbedingten Ereignisse) im Rahmen der TEAEs fehlt, wäre jedoch notwendig. Es ist daher nicht auszuschließen, dass sich bei Betrachtung aller im Studienverlauf aufgetretenen Ereignisse auf der PT- und SOC-Ebene die Effektschätzung für die einzelnen PTs ändert. Dies wird am PT Fieber deutlich, das bei 7 (4,0 %) vs. 1 (0,8 %) der Patientinnen und Patienten als infusionsbedingtes UE dokumentiert ist, und bei 16 (9,0 %) vs. 18 (14,8 %) der Patientinnen und Patienten als nicht infusionsbedingtes Ereignis (vergleiche Tabelle 23 und Tabelle 26). Ein Aufaddieren beider Raten ist nicht möglich, da bei einer Patientin / einem Patienten sowohl ein infusions- als auch ein nicht infusionsbedingtes Ereignis aufgetreten sein kann. Somit liegt bei einzelnen PTs, welche häufig als infusionsbedingte Ereignisse auftraten (z. B. Dyspnoe und Husten, siehe Tabelle 26), keine vollständige Erfassung vor. Gesicherte Aussagen zu potenziellen Effekten auf PT- / SOC-Ebene sind deswegen für die betroffenen SOCs / PTs nicht möglich. Die in der vorliegenden Bewertung eingeschlossenen spezifischen UEs (Thrombozytopenie [PT] und Haut und des Unterhautzellgewebes [SOC, UEs] sind hiervon nicht betroffen, da diese gemäß den Angaben in den Studienunterlagen nicht als infusionsbedingte UE gewertet wurden.

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 + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

Studie	Studienebene	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 ^a	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen ^b	Weitere spezifische UEs ^c
IKEMA	N	N	H ^{d, e}	H ^{d, e}	H ^{d, e}	H ^{d, e}	H ^{d, e}	N	N	– ^f	H ^{d, e}	H ^{d, e}

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
b. operationalisiert als PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“
c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs).
d. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (im Falle von UEs betrifft dieser Aspekt ausschließlich nicht schwerwiegende / nicht schwere UEs)
e. unterschiedlich starke Fragebogenrücklaufquoten bzw. unterschiedlich lange Behandlungsdauern und daraus resultierende Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen. Dies kann auf potenziell informativen Gründen beruhen.
f. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life 5 Dimensions; H: hoch; 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; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben, SUEs und schwere UEs als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs ergibt sich trotz unterschiedlichen Behandlungs- und daraus resultierenden Beobachtungsdauern ein niedriges VZP. Da die beobachteten Zensierungsanteile gering sind, wodurch der Einfluss von potenziell informativer Zensierung als nicht relevant angesehen wird (siehe Anhang A). Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Dahingegen wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC

QLQ-MY20), gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20) sowie zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) als hoch eingestuft. Gründe dafür sind die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung sowie Unterschiede in den Rücklaufquoten der Fragebogen. Auch der pU schätzt das Verzerrungspotenzial dieser Endpunkte als hoch ein, was er jedoch ausschließlich mit der fehlenden Verblindung bei Endpunkterhebung durch Selbsteinschätzung der Patientinnen und Patienten begründet.

Für die Ergebnisse der spezifischen UEs wird das Verzerrungspotenzial aufgrund unterschiedlich langen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Bei den spezifischen UEs, die der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugerechnet werden trägt zusätzlich die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung dem hohen Verzerrungspotenzial bei. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein. Jedoch begründet er dies abweichend damit, dass in der Gesamtrate für jegliche UE sowohl patientenrelevante Endpunkte als auch nicht patientenrelevante Endpunkte zusammengefasst werden.

Die Aussagesicherheit ist für schwere UEs und für Infusionsbedingte Reaktionen (operationalisiert als PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“) jedoch zusätzlich eingeschränkt (siehe Abschnitt 2.4.1).

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason mit Carfilzomib + Dexamethason bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang A, Ergebnisse zu häufigen UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
IKEMA					
Mortalität					
Gesamtüberleben	179	n. e. 31 (17,3)	123	n. e. 25 (20,3)	0,88 [0,52; 1,50]; 0,644
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^b					
Fatigue	179	3,8 [2,8; 4,7] 126 (70,4)	123	4,8 [2,8; 7,5] 81 (65,9)	1,22 [0,92; 1,62]; 0,167
Übelkeit und Erbrechen	179	18,6 [12,0; n. b.] 89 (49,7)	123	n. e. [10,5; n. b.] 50 (40,7)	1,20 [0,85; 1,70]; 0,310
Schmerzen	179	7,6 [3,8; 12,2] 106 (59,2)	123	16,2 [4,9; 21,3] 66 (53,7)	1,26 [0,92; 1,72]; 0,144
Dyspnoe	179	5,2 [3,7; 8,4] 116 (64,8)	123	5,8 [3,9; 12,9] 71 (57,7)	1,16 [0,86; 1,56]; 0,338
Schlaflosigkeit	179	7,4 [4,7; 12,4] 106 (59,2)	123	8,4 [5,7; 15,2] 71 (57,7)	1,09 [0,80; 1,48]; 0,583
Appetitverlust	179	14,3 [10,2; n. b.] 92 (51,4)	123	21,3 [12,3; n. b.] 55 (44,7)	1,18 [0,85; 1,66]; 0,322
Obstipation	179	n. e. [14,2; n. b.] 76 (42,5)	123	n. e. [17,0; n. b.] 48 (39,0)	1,12 [0,78; 1,61]; 0,536
Diarrhö	179	11,1 [6,5; 17,3] 99 (55,3)	123	n. e. [9,5; n. b.] 54 (43,9)	1,33 [0,95; 1,86]; 0,090
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20) ^b					
Krankheitssymptome	179	12,7 [6,6; 19,7] 97 (54,2)	123	21,6 [9,3; n. b.] 58 (47,2)	1,22 [0,88; 1,69]; 0,240
Nebenwirkungen	179	7,4 [5,6; 11,6] 109 (60,9)	123	13,5 [6,5; n. b.] 63 (51,2)	1,18 [0,87; 1,62]; 0,290

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c	179	n. e. [13,2; n. b.] 79 (44,1)	123	16,8 [7,5; n. b.] 58 (47,2)	0,88 [0,62; 1,23]; 0,450
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 ^d					
globaler Gesundheitsstatus	179	5,9 [3,8; 10,9] 115 (64,2)	123	5,8 [3,8; 13,5] 71 (57,7)	1,19 [0,88; 1,61]; 0,255
körperliche Funktion	179	10,4 [6,5; 16,7] 102 (57,0)	123	11,2 [6,4; n. b.] 65 (52,8)	1,10 [0,80; 1,52]; 0,539
Rollenfunktion	179	5,8 [3,8; 10,2] 111 (62,0)	123	5,8 [3,9; 21,5] 69 (56,1)	1,19 [0,88; 1,61]; 0,261
emotionale Funktion	179	12,9 [7,7; n. b.] 92 (51,4)	123	16,9 [6,6; n. b.] 60 (48,8)	1,06 [0,76; 1,47]; 0,734
kognitive Funktion	179	7,8 [4,8; 11,3] 112 (62,6)	123	7,5 [5,1; 12,0] 74 (60,2)	1,09 [0,81; 1,48]; 0,554
soziale Funktion	179	4,7 [3,1; 6,5] 118 (65,9)	123	4,7 [2,9; 8,6] 76 (61,8)	1,08 [0,81; 1,45]; 0,588
EORTC QLQ-MY20 ^b					
Körperbild	179	9,0 [6,5; 15,7] 102 (57,0)	123	20,6 [7,3; n. b.] 59 (48,0)	1,22 [0,88; 1,70]; 0,225
Zukunftsperspektiven	179	10,6 [5,9; n. b.] 94 (52,5)	123	8,4 [5,0; 19,6] 69 (56,1)	0,90 [0,66; 1,24]; 0,530
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^c	177	0,2 [0,1; 0,2] 172 (97,2)	122	0,4 [0,3; 0,6] 117 (95,9)	–
SUEs ^e	177	12,6 [9,3; 17,3] 105 (59,3)	122	13,8 [9,2; 21,8] 70 (57,4)	1,08 [0,80; 1,47]; 0,616
schwere UEs ^{e, f}	177	5,6 [4,5; 7,8] 136 (76,8)	122	6,6 [4,6; 10,5] 82 (67,2)	1,22 [0,93; 1,62]; 0,154
Abbruch wegen UEs			keine verwertbaren Daten ^g		

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
Infusionsbedingte Reaktionen (PT, UEs) ^h	177	n. e. 79 (44,6)	122	n. e. 4 (3,3)	17,61 [6,43; 48,19]; < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)	177	n. e. 49 (27,7)	122	n. e. 16 (13,1)	2,23 [1,26; 3,93]; 0,005
Thrombozytopenie (PT, schwere UEs ^f)	177	n. e. 4 (2,3)	122	n. e. 10 (8,2)	0,26 [0,08; 0,83]; 0,015

a. HR und KI basieren auf stratifiziertem proportionalen Hazards-Modell; p-Wert basiert auf stratifiziertem Log-Rank-Test. Stratifizierungsfaktoren sind die Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) sowie das R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert)

b. Zeit bis zur 1. Verschlechterung, definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn

c. Zeit bis zur 1. Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn

d. Zeit bis zur 1. Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn

e. Gesamtrate inklusive der UEs, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden.

f. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

g. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe die Abschnitt 2.4.1 der vorliegenden Dossierbewertung

h. operationalisiert als PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“

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; 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; R-ISS: Revised International Staging System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Auf Basis der verfügbaren Daten kann für den Endpunkt Gesamtüberleben und den Endpunkt SUEs maximal ein Hinweis, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für die schweren UEs kann aufgrund der eingeschränkten Aussagesicherheit (siehe Abschnitte

2.4.1 und 2.4.2) sowie für alle anderen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie IKEMA kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der aufgrund der aus seiner Sicht positiven Tendenz des Effekts für den Endpunkt Gesamtüberleben einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Die Endpunkte zur Symptomatik wurden mit den krankheitsspezifischen Instrumenten EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erfasst. Es werden die Auswertungen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in den einzelnen Symptomskalen herangezogen. Es zeigen sich in keiner der Skalen des EORTC QLQ-C30 zur Symptomatik (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhö) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch für den EORTC QLQ-MY20 zeigen sich in keiner der Skalen zur Symptomatik (Krankheitssymptome, Nebenwirkungen) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Auswertung der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung um ≥ 10 Punkte einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen beansprucht. Für die Ergebnisse der Symptomskalen des EORTC QLQ-MY20 sieht der pU ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) wird die Auswertung zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte herangezogen. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt insofern mit vom Vorgehen des pU überein, als er für den Gesundheitszustand, ermittelt mittels EQ-5D VAS, ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sieht. Der pU trifft allerdings keine explizite Aussage zum Zusatznutzen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem EORTC QLQ-C30, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertungen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in den einzelnen Funktionsskalen herangezogen.

Körperliche Funktion

Für den Endpunkt Körperliche Funktion zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal R-ISS zu Studienbeginn.

Für Patientinnen und Patienten im R-ISS-Stadium I oder II zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Patientinnen und Patienten im R-ISS-Stadium III ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der für diesen Endpunkt keinen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason ableitet.

Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion

In den genannten Endpunkten zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU dahin gehend ab, als der pU für den Endpunkt soziale Funktion in Bezug auf die 1. Verbesserung um ≥ 10 Punkte einen geringen Zusatznutzen ableitet.

EORTC QLQ-MY20

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mit dem EORTC QLQ-MY20, werden in der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertungen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in den einzelnen Funktionsskalen herangezogen.

Es zeigen sich in keiner der Skalen des EORTC QLQ-MY20 zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Körperbild, Zukunftsperspektiven) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt mit dem Vorgehen des pU überein.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für Abbruch wegen UEs 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 + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

Infusionsbedingte Reaktionen

Für den Endpunkt Infusionsbedingte Reaktionen (operationalisiert als PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)

Für den Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason.

Thrombozytopenie (PT, schwere UEs)

Für den Endpunkt Thrombozytopenie (PT, schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason.

Die vorangegangene Einschätzung der Ergebnisse zu den Endpunktkategorie Nebenwirkungen weicht von der des pU ab, der keine endpunktspezifische Ableitung des Zusatznutzens vornimmt. Vielmehr leitet er für die gesamte Endpunktkategorie Nebenwirkungen keinen Hinweis auf einen höheren oder geringeren Schaden ab.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Bewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Geschlecht (weiblich / männlich)
- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- R-ISS-Stadium bei Studieneintritt (I oder II / III / nicht klassifiziert)

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 10 Ereignisse vorliegen.

Die R-ISS-Subgruppe „nicht klassifiziert“ wurde wegen des unklaren Krankheitsstadiums der Patientinnen und Patienten und deren Verteilung innerhalb der Gruppe für die Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse zu dieser Subgruppe werden ergänzend dargestellt. Wenn nötig wurden eigene Berechnungen der Interaktion für den Effektmodifikator R-ISS-Stadium (I oder II vs. III) durchgeführt und entsprechend im Folgenden dargestellt.

Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Vergleich von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason mit Carfilzomib + Dexamethason.

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. Für die in dieser Nutzenbewertung herangezogenen Responderanalysen zu EQ-5D VAS mit der Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte hat der pU keine Subgruppenanalysen vorgelegt, sodass keine Aussage zum allgemeinen Gesundheitszustand in Bezug auf Effektmodifikationen getroffen werden kann.

Tabelle 16: Subgruppen (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + 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] ^a	p- Wert ^b
IKEMA						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)						
körperliche Funktion						
Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)						
I oder II	155	6,9 [4,7; 13,2] 98 (63,2)	103	14,8 [6,5; n. b.] 52 (50,5)	1,31 [0,94; 1,84]	0,112
III	16	n. e. [9,4; n. b.] 2 (12,5)	8	1,1 [1,0; n. b.] 5 (62,5)	0,11 [0,02; 0,62]	0,003
nicht klassifiziert ^c	8	n. e. [3,8; n. b.] 2 (25,0)	12	5,9 [3,7; n. b.] 8 (66,7)	0,37 [0,08; 1,75]	0,192
Gesamt					Interaktion ^d :	0,006
<p>a. HR und KI basieren auf proportionalem Hazards-Modell, Stratifizierungsfaktor Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS) und der Interaktion zwischen Behandlung und R-ISS.</p> <p>b. p-Wert basiert auf unstratifiziertem Log-Rank-Test.</p> <p>c. Aufgrund der unklaren Zuordnung zu einer der Krankheitsstadien wird diese Subgruppe bei der Analyse zur Effektmodifikation nicht berücksichtigt und wird hier ergänzend dargestellt.</p> <p>d. eigene Berechnung; p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität, bezogen auf die beiden Subgruppen „I oder II“ und „III“</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; 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; R-ISS: Revised International Staging System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Körperliche Funktion

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergibt sich eine Effektmodifikation für den Endpunkt körperliche Funktion durch das Merkmal R-ISS-Stadium bei Studieneintritt.

Für Patientinnen und Patienten im R-ISS-Stadium I oder II zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich für die

Subgruppe der Patientinnen und Patienten im R-ISS-Stadium I oder II kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason.

Für Patientinnen und Patienten, die beim Studieneintritt im R-ISS-Stadium III waren, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im R-ISS-Stadium III ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason.

Dies weicht vom Vorgehen des pU insoweit ab, als er Subgruppenanalysen zwar darstellt, diese aber nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

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 [14].

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

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus Modul 4 B hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Symptomatik

Endpunkte zur Symptomatik wurden in der Studie IKEMA mittels patientenberichteter Instrumente, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, erfasst und werden der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Dies weicht von der Zuordnung des pU ab, der alle Endpunkte der patientenberichteten Symptomatik der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zuordnet, ohne eine genaue Begründung für sein Vorgehen zu geben.

Spezifische UEs

Bei den spezifischen UEs Infusionsbedingte Reaktionen (operationalisiert als PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs) war die Mehrheit der aufgetretenen Ereignisse jeweils nicht schwerwiegend / nicht schwer, daher werden diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Der pU legt keine Einschätzung hinsichtlich des Schweregrads dieser Endpunkte vor.

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. HR: 0,88 [0,52; 1,50]; p = 0,644	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Fatigue	3,8 vs. 4,8 HR: 1,22 [0,92; 1,62]; p = 0,167	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	18,6 vs. n. e. HR: 1,20 [0,85; 1,70]; p = 0,310	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schmerzen	7,6 vs. 16,2 HR: 1,26 [0,92; 1,72]; p = 0,144	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	5,2 vs. 5,8 HR: 1,16 [0,86; 1,56]; p = 0,338	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Schlaflosigkeit	7,4 vs. 8,4 HR: 1,09 [0,80; 1,48]; p = 0,583	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	14,3 vs. 21,3 HR: 1,18 [0,85; 1,66]; p = 0,322	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Obstipation	n. e. vs. n. e. HR: 1,12 [0,78; 1,61]; p = 0,536	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	11,1 vs. n. e. HR: 1,33 [0,95; 1,86]; p = 0,090	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20)		
Krankheitssymptome	12,7 vs. 21,6 HR: 1,22 [0,88; 1,69]; p = 0,240	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen	7,4 vs. 13,5 HR: 1,18 [0,87; 1,62]; p = 0,290	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	n. e. vs. 16,8 HR: 0,88 [0,62; 1,23]; p = 0,450	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30		
globaler Gesundheitsstatus	5,9 vs. 5,8 HR: 1,19 [0,88; 1,61]; p = 0,255	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS)		
I oder II	6,9 vs. 14,8 HR: 1,31 [0,94; 1,84]; p = 0,112	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
III	n. e. vs. 1,1 HR: 0,11 [0,02; 0,62]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität KI _o < 0,75; Risiko ≥ 5 % Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Rollenfunktion	5,8 vs. 5,8 HR: 1,19 [0,88; 1,61]; p = 0,261	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
emotionale Funktion	12,9 vs. 16,9 HR: 1,06 [0,76; 1,47]; p = 0,734	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	7,8 vs. 7,5 HR: 1,09 [0,81; 1,48]; p = 0,554	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	4,7 vs. 4,7 HR: 1,08 [0,81; 1,45]; p = 0,588	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-MY20		
Körperbild	9,0 vs. 20,6 HR: 1,22 [0,88; 1,70]; p = 0,225	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Zukunftsperspektiven	10,6 vs. 8,4 HR: 0,90 [0,66; 1,24]; p = 0,530	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

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

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
SUEs	12,6 vs. 13,8 HR: 1,08 [0,80; 1,47]; p = 0,616	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Schwere UEs	5,6 vs. 6,6 HR: 1,22 [0,93; 1,62]; p = 0,154	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine verwertbaren Daten ^c	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infusionsbedingte Reaktion (UEs) ^d	n. e. vs. n. e. HR: 17,61 [6,43; 48,19] HR: 0,06 [0,02; 0,16] ^e ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,23 [1,26; 3,93] HR: 0,45[0,25; 0,79] ^e ; p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Thrombozytopenie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. 0,26 [0,08; 0,83]; p = 0,015 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 \leq KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<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_o)</p> <p>c. zur Begründung siehe Abschnitt 2.4.1</p> <p>d. operationalisiert als PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“</p> <p>e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</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; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; 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 + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason

Positive Effekte	Negative Effekte
gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ▪ körperliche Funktion <ul style="list-style-type: none"> ▫ Krankheitsstadium bei Studieneintritt (R-ISS) (III) Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infusionsbedingte Reaktionen (PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Thrombozytopenie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	–
Daten zum Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) fehlen.	
R-ISS: Revised International Staging System; UEs: unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau zeigen sich für Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason sowohl positive als auch negative Effekte unterschiedlichen Ausmaßes allesamt mit der Wahrscheinlichkeit Anhaltspunkt. Diese betreffen sowohl den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch Endpunkte zu Nebenwirkungen unterschiedlichen Schweregrades.

Die positiven Effekte betreffen die körperliche Funktion in der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie den Endpunkt Thrombozytopenie in der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen. Für den Endpunkt körperliche Funktion beschränkt sich der positive Effekt auf Patientinnen und Patienten im Krankheitsstadium R-ISS III, für die ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen vorliegt. Für den Endpunkt Thrombozytopenie ergibt sich für die gesamte Zielpopulation ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich.

Die negativen Effekte ergeben sich allesamt für spezifische UEs aus der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen. Bei den Endpunkten Infusionsbedingte Reaktionen (PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion) sowie Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden

mit beträchtlichem Ausmaß durch Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason verglichen mit Carfilzomib + Dexamethason.

Die nur in 1 Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtete Effektmodifikation durch das Krankheitsstadium (R-ISS) zum Studienbeginn rechtfertigt keine getrennte Zusatznutzenaussage für unterschiedliche Patientengruppen.

Insgesamt wird die Verteilung der positiven und negativen Effekte in Anbetracht, dass die negativen Effekte der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zuzuordnen sind, als ausgeglichen angesehen. Zusammenfassend ist daher für Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Zusatznutzen von Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason gegenüber Carfilzomib + Dexamethason nicht belegt.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 	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 fett markiert.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und 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 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht.

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 B, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 B (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 [9]. Demnach ist Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason indiziert bei Erwachsenen mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert unter anderem den Bedarf an hocheffektiven Therapieregimen in der ersten Rezidivtherapie, 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 des G-BA zu Carfilzomib aus dem Jahr 2016 [18]. Laut pU ist die dort aufgeführte Anzahl in der Zielpopulation auf das vorliegende Anwendungsgebiet übertragbar. Zusätzlich verweist er auf die Tragenden Gründe des G-BA zu Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) aus dem Jahr 2018 [19].

Sowohl dem Beschluss zu Carfilzomib als auch dem entsprechenden Beschluss zu Daratumumab ist eine erwartete Anzahl von ca. 4700 bis 7000 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation zu entnehmen [18,20].

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 [21]. Damit berechnet er für die Jahre 2009 bis 2014 eine mittlere jährliche Steigerungsrate von 1,43 % und für die Jahre 2011 bis 2016 eine mittlere jährliche Steigerungsrate von 0,89 %.

Zur Hochrechnung der Zielpopulation wendet der pU die jährliche Steigerungsrate von 1,43 % auf die oben erwähnte Anzahl von 4700 bis 7000 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus den Beschlüssen des G-BA über 3 Jahre (von 2016 bis 2019) an. Auf die daraus resultierende Anzahl (4905 bis 7305 Patientinnen und Patienten) wendet er anschließend die mittlere jährliche Steigerungsrate von 0,89 % über 2 Jahre (von 2019 bis 2021) an. Somit

weist der pU abschließend eine Anzahl von 4992 bis 7435 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 den abgeschlossenen Verfahren zu Carfilzomib und Daratumumab ist nachvollziehbar, da es sich im vorliegenden Verfahren um dieselbe Zielpopulation handelt.

Den vom pU herangezogenen Beschlüssen lagen die im Dossier zu Carfilzomib angegebenen Patientenzahlen des damaligen pU aus dem Jahr 2015 zugrunde [22]. Diese konnten in der entsprechenden Bewertung aufgrund der mangelnden Nachvollziehbarkeit nicht abschließend bewertet werden [23].

Es ergeben sich zudem etwas höhere mittlere jährliche Steigerungsraten der 5-Jahres-Prävalenz mit aktuelleren Angaben des ZfKD für die Jahre 2009 bis 2014 und 2011 bis 2016 (Datenstand: 16.03.2021) [24] als vom pU angesetzt.

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 ZfKD zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der Erkrankungen mit dem ICD-10-Code C90 heran [21,25]. 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 B, Abschnitt 3.3)

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

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

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder

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

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 Carfilzomib und Dexamethason entsprechen der Fachinformation von Isatuximab [9]. 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 Carfilzomib 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 [10,26-29].

Gemäß Fachinformation kann Bortezomib in Kombination mit Dexamethason über 4 Behandlungszyklen, in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin über 8 Behandlungszyklen mit jeweils 21 Tagen verabreicht werden [28]. Eine Verlängerung der Therapie richtet sich nach dem Ansprechen und der Verträglichkeit und ist patientenindividuell unterschiedlich. Unter Berücksichtigung der Angaben in der Fachinformation ergeben sich folgende Spannen für die Behandlungsdauer: 4 bis 8 Zyklen für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason und 8 bis gerundete 17 Zyklen für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin für das 1. Behandlungsjahr. Diese Spannen zur Behandlungsdauer setzt der pU für seine Berechnungen an. Dies ist nachvollziehbar. Der pU geht implizit davon aus, dass die Behandlung von Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin im Folgejahr nicht fortgesetzt wird, da er dafür keine Kosten ansetzt.

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 [10].

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch der Wirkstoffe der zu bewertenden Therapie Isatuximab, Carfilzomib und Dexamethason ist plausibel und entspricht der Fachinformation von Isatuximab [9].

Der Verbrauch von Elotuzumab richtet sich nach dem Körpergewicht [26], jener von Carfilzomib, Bortezomib und pegyliertem liposomalem Doxorubicin nach der Körperoberfläche (KOF) [10,28]. Der pU rechnet gemäß aktuellem Mikrozensus mit einem durchschnittlichen Körpergewicht für Erwachsene von 77 kg [30]. Die KOF mit 1,9 m² ermittelt er anhand der DuBois-Formel unter Hinzuziehung der durchschnittlichen Angaben des Mikrozensus [30]. Dies ist nachvollziehbar.

Der Verbrauch für die zweckmäßigen Vergleichstherapien ist plausibel und entspricht den Fachinformationen [10,26-29]. Allerdings ist bei den Kombinationstherapien mit Bortezomib und Dexamethason der Verwurf von Dexamethason, der sich aus der begrenzten Behandlungsdauer ergibt, nicht berücksichtigt.

Für die Dosis und das Behandlungsschema von Dexamethason in Kombination mit Daratumumab und Lenalidomid und in Kombination mit Daratumumab und Bortezomib wird auf Abschnitt 5.1 der Fachinformation von Daratumumab verwiesen [29]. Dort ist eine gesonderte Dosierung unter anderem für Patientinnen und Patienten > 75 Jahren ausgewiesen, die nicht berücksichtigt ist.

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-Steuer vom 01.03.2021 wieder.

Für Dexamethason ist auf Folgendes hinzuweisen: In der Kombination mit Isatuximab und Carfilzomib ist bei der intravenösen Darreichungsform nicht der Festbetrag, sondern der Apothekenverkaufspreis des ausgewählten Präparates zugrunde gelegt. In der Kombination mit Elotuzumab und Lenalidomid 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. Die Kosten für Dexamethason als Prämedikation sind jedoch schon mit den Kosten von Dexamethason als Bestandteil des Behandlungsregimes abgedeckt. Eine Prämedikation mit Cimetidin lässt sich zudem der Fachinformation [9] nicht entnehmen.

Der pU veranschlagt für die Kombinationstherapien, die Elotuzumab oder Daratumumab enthalten, Kosten für eine Prä- bzw. Postmedikation, die er den jeweiligen Fachinformationen entnimmt [26,29]. Diese sind weitestgehend nachvollziehbar. Dabei ist jedoch der Herstellerrabatt auf Basis des Festbetrags für Dexamethason in der intravenösen Darreichungsform nicht berücksichtigt.

Für Elotuzumab 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.

Bei einigen Wirkstoffen wie Carfilzomib, Bortezomib und Lenalidomid [10,27,28] sind gemäß Fachinformationen bestimmte Blutuntersuchungen wie z. B. eine Überwachung der Thrombozytenwerte durchzuführen. 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 Carfilzomib und Dexamethason Jahrestherapiekosten in Höhe von 343 790,64 € bis 343 852,24 € für das 1. Behandlungsjahr und 334 770,14 € bis 334 827,34 € 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. Es sind Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt, die sich nicht alle aus der Fachinformation ergeben. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind 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.

Bei der Kombinationstherapie von Elotuzumab mit Lenalidomid und Dexamethason ist darauf hinzuweisen, dass sich die vom pU ausgewiesenen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen nicht nachvollziehen lassen. Insgesamt liegen die Jahrestherapiekosten dennoch in einer plausiblen Größenordnung.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass eine quantitative Einschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason unter anderem aufgrund einer erwarteten Veränderung der Therapielandschaft mit hoher Unsicherheit behaftet ist. 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 Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason –
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 	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 fett markiert.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und 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 ^a	Kommentar
Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben	4992 bis 7435	Der pU stützt sich bei der Ermittlung der Zielpopulation auf die Zahlen in den Beschlüssen des G-BA zu Carfilzomib aus dem Jahr 2016 und Daratumumab aus dem Jahr 2017 [18,19]. Den vom pU herangezogenen Beschlüssen lagen die im Dossier zu Carfilzomib angegebenen Patientenzahlen aus dem Jahr 2015 zugrunde [22]. Diese konnten in der entsprechenden Dossierbewertung aufgrund der mangelnden Nachvollziehbarkeit nicht abschließend bewertet werden [23].
<p>a. Angabe des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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 € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
zu bewertende Therapie						
Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie erhalten haben	1. Jahr: 335 162,08 Folgejahr: 326 306,62	1. Jahr: 322,56 bis 384,16 Folgejahr: 299,52 bis 356,72	1. Jahr: 8306 Folgejahr: 8164	1. Jahr: 343 790,64 bis 343 852,24 Folgejahr: 334 770,14 bis 334 827,34	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es sind Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt, die sich nicht alle aus der Fachinformation ergeben. Die Angaben zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
zweckmäßige Vergleichstherapie						
Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin ^b	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1	1. Jahr: 49 129,84 bis 104 400,91 Folgejahr: -	0	1. Jahr: 3240,00 bis 6885,00 Folgejahr: -	1. Jahr: 52 369,84 bis 111 285,91 Folgejahr: -	Die Jahrestherapiekosten sind mit der angesetzten Behandlungsdauer in der Größenordnung plausibel.
Bortezomib + Dexamethason	vorausgegangene Therapie erhalten haben	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.
Lenalidomid + Dexamethason		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.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgegangen Therapie erhalten haben	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	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
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	
Carfilzomib + Dexamethason		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	
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	

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 € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben	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	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
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:

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

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 Carfilzomib und Dexamethason (Isatuximab-Kd) entsprechend dem Schema in Tabelle 1-C:

<i>Tabelle 1-C: SARCLISA-Dosierungsschema in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>	
<i>Zyklus</i>	<i>Dosierungsschema</i>
<i>Zyklus 1</i>	<i>Tag 1, 8, 15 und 22 (wöchentlich)</i>
<i>Zyklus 2 und danach</i>	<i>Tag 1, 15 (alle 2 Wochen)</i>

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).

<i>Tabelle 1-D: Infusionsgeschwindigkeiten bei Anwendung von SARCLISA</i>					
	<i>Verdünnungs- volumen</i>	<i>Initiale Geschwindig- keit</i>	<i>Infusions- bedingte Reaktion bleibt aus</i>	<i>Steigerung der Geschwindig- keit</i>	<i>Maximale Geschwindig- keit</i>
<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</i>	<i>200 ml/Stunde</i>

				Erhöhung um 100 ml/Stunde	
Weitere Infusionen	250 ml	200 ml/Stunde	-	-	200 ml/Stunde

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 ≤ 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 1-D angegeben schrittweise erhöht werden.

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

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 ≤ 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 ≥ 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 AB0/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 ≥ 85 Jahre vor (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Isatuximab hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Carfilzomib 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. Randomized, open label, multicenter study assessing the clinical benefit of isatuximab combined with carfilzomib (Kyprolis) and dexamethasone versus carfilzomib with dexamethasone in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma previously treated with 1 to 3 prior lines; study EFC15246; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
4. Sanofi. Multinational Clinical Study Comparing Isatuximab, Carfilzomib And Dexamethasone To Carfilzomib And Dexamethasone In Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Patients (IKEMA) [online]. 2021 [Zugriff: 18.06.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275285>.
5. Sanofi-Aventis. Randomized, Open Label, Multicenter Study Assessing The Clinical Benefit Of Isatuximab Combined With Carfilzomib (Kyprolis) And Dexamethasone Versus Carfilzomib With Dexamethasone In Patients With Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With 1 to 3 Prior Lines [online]. [Zugriff: 18.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001940-37.
6. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J et al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 2021; 397(10292): 2361-2371. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00592-4](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00592-4).
7. Moreau P, Dimopoulos MA, Yong K et al. Isatuximab plus carfilzomib/dexamethasone versus carfilzomib/dexamethasone in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: IKEMA Phase III study design. Future Oncol 2020; 16(2): 4347-4358. <https://dx.doi.org/10.2217/fon-2019-0431>.
8. European Medicines Agency. Sarclisa; Assessment report [online]. 2021 [Zugriff: 17.05.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/sarclisa-h-c-004977-ii-0003-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
9. Sanofi Genzyme. Sarclisa 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 17.05.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

10. Amgen. Kyprolis 10 mg / 30 mg / 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 28.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. 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: 02.08.2021]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/m-r/ranitidin_bescheid_20210107.pdf?__blob=publicationFile.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Multiples Myelom - Leitlinie [online]. 2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de>.
13. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2015/2016 [online]. 2020 [Zugriff: 03.08.2021]. URL: https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/6012.3/krebs_in_deutschland_2019_2.pdf.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung; Wie soll, vor dem Hintergrund der Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 des IQWiG am 5. November 2020, derzeit in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [online]. [Zugriff: 01.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinien-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs>.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib [online]. 2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2606/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_BAnz.pdf.

19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) [online]. 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3222/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_BAnz.pdf.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) [online]. 2018 [Zugriff: 28.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4804/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_TrG.pdf.
21. 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.
22. Amgen. Carfilzomib (Kyprolis); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2015 [Zugriff: 28.07.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/204/#tab/dossier>.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Carfilzomib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2016 [Zugriff: 25.02.2016]. URL: https://www.iqwig.de/download/g15-16_carfilzomib_bewertung-35a-abs1-satz10-sgb-v.pdf.
24. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 28.07.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
25. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage. Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland, 1999-2016 [online]. 2019. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/ErgebnisAnsicht/ErgebnisAnsicht_form.html.
26. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Empliciti 300 mg / 400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021088>.
27. Celgene Europe. Fachinformation REVLIMID Hartkapseln [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/020619>.
28. Hexal. Fachinformation Bortezomib Hexal 2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2020. URL: https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/51013173_spc_it-1594274742.pdf.

29. Janssen-Cilag International. Fachinformation Darzalex 1.800 mg Injektionslösung [online]. 2020. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023056>.

30. 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>.

Anhang A Kaplan-Meier-Kurven zu Ergebnissen der Studie IKEMA

A.1 Mortalität

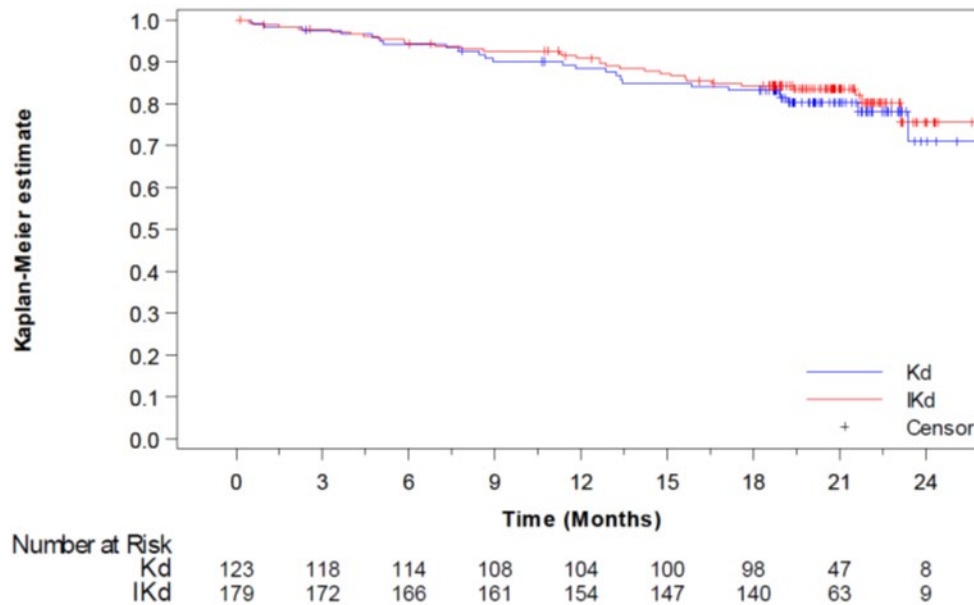


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

A.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

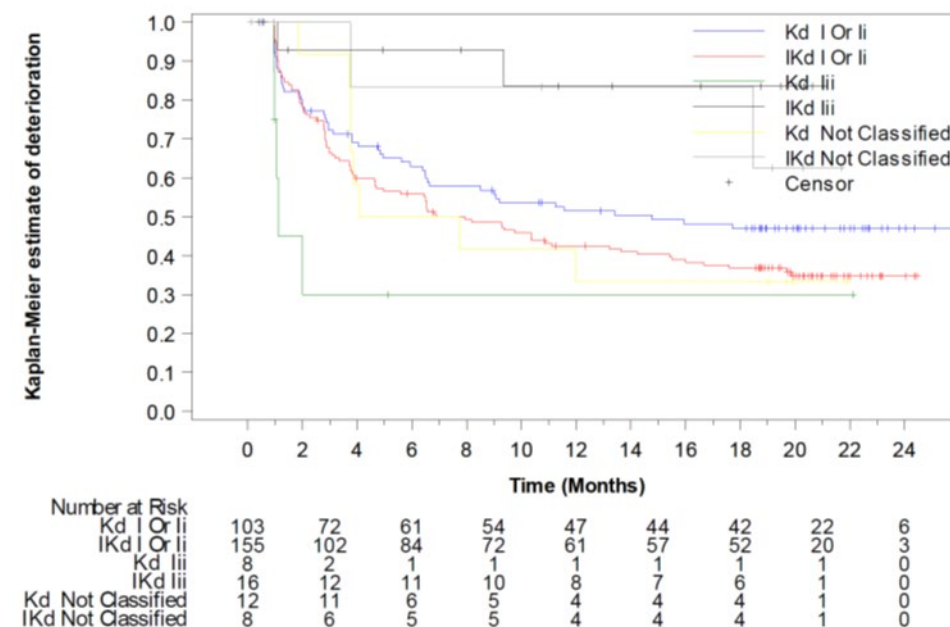


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason, Subgruppen nach R-ISS-Stadium

A.3 Nebenwirkungen

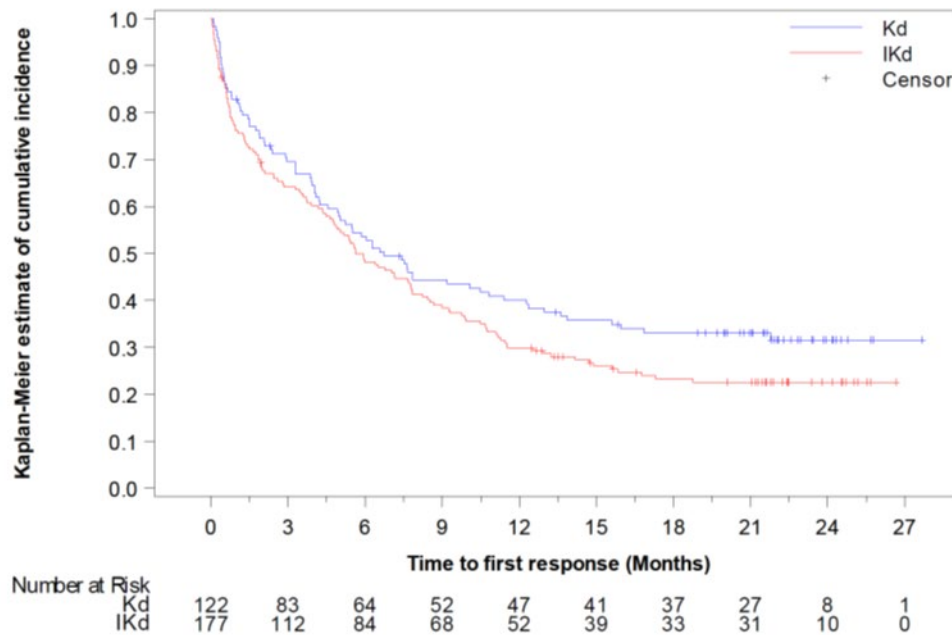


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUE (inklusive UEs, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

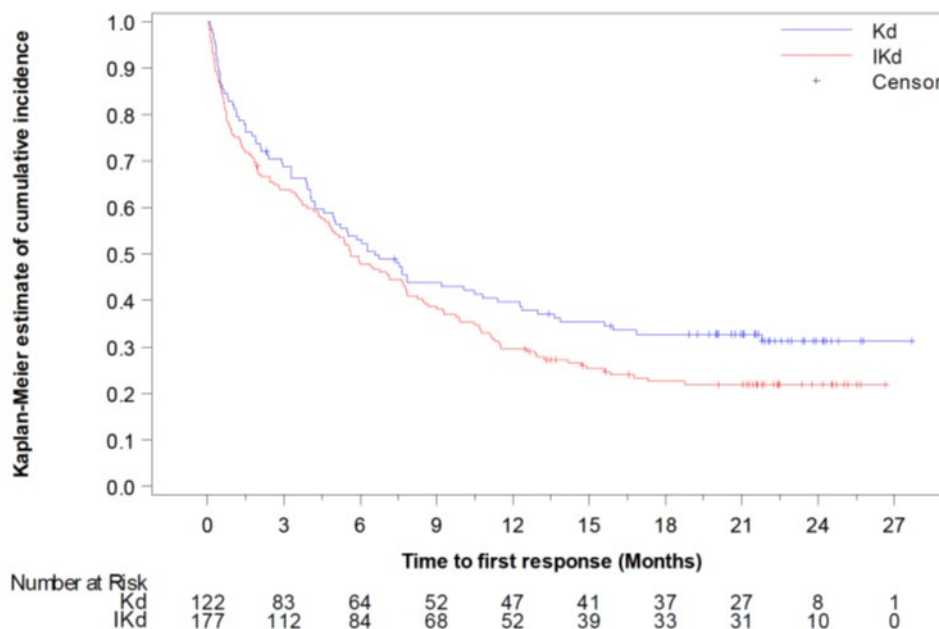


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UE (CTCAE ≥ 3) (inklusive UEs, die der Progression der Grunderkrankung zugeordnet werden) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

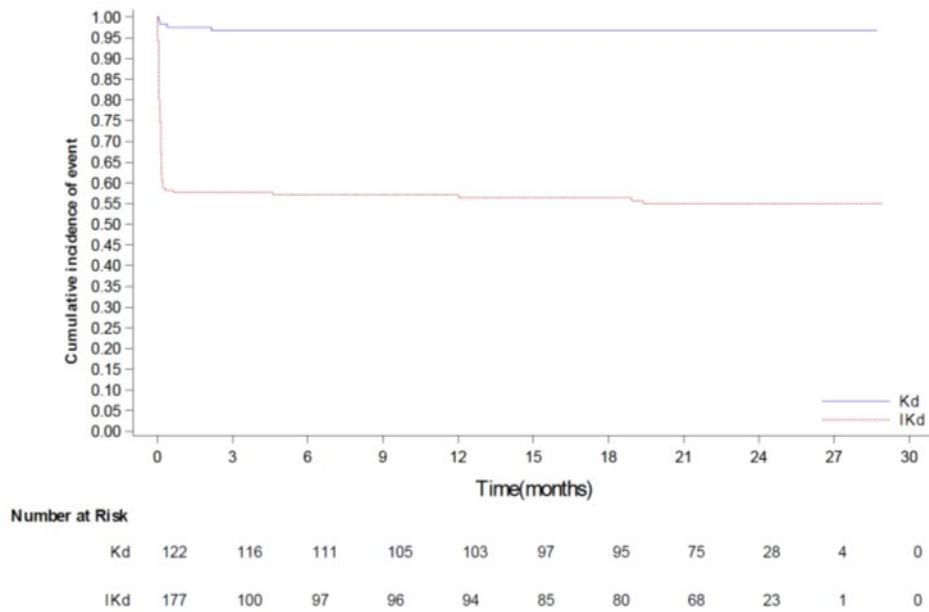


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Infusionsbedingte Reaktionen (PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion) (PT, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

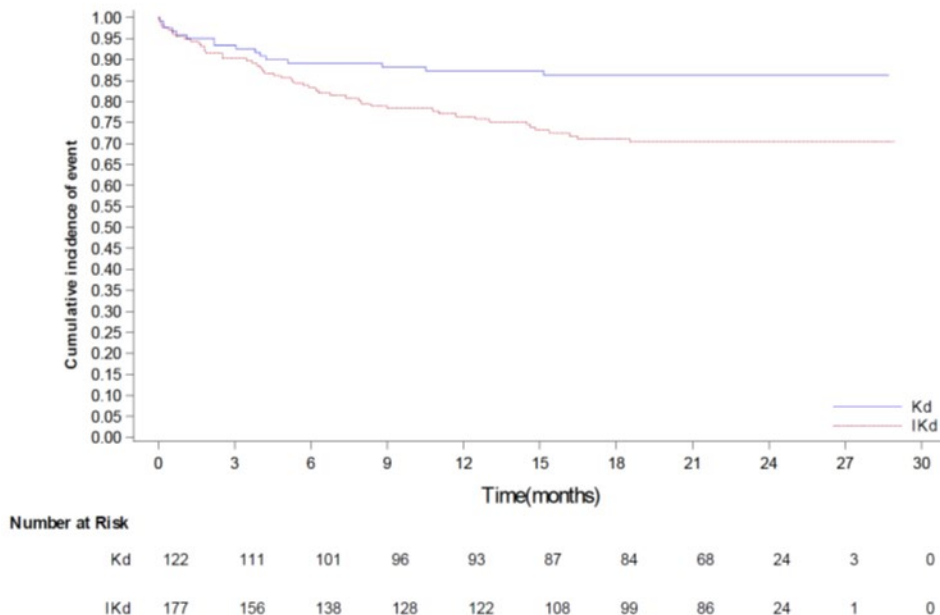


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

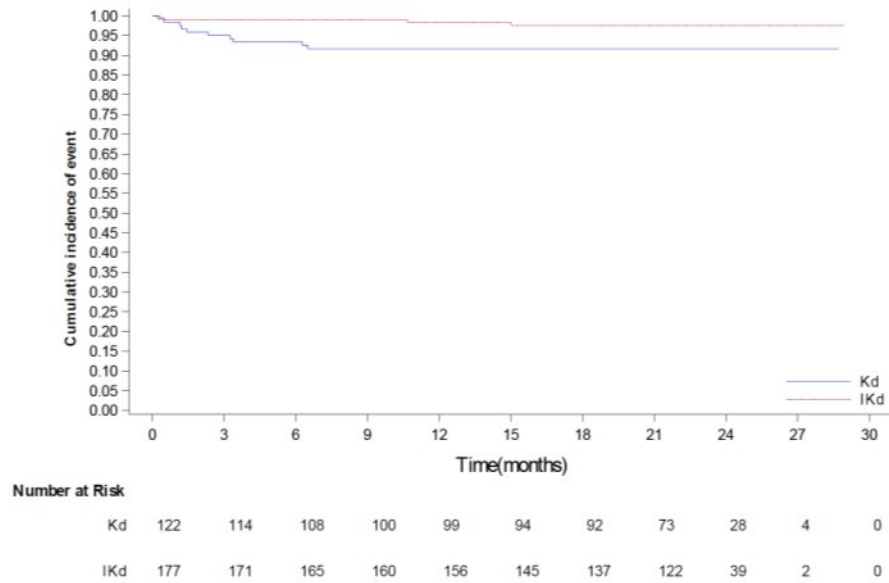


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Thrombozytopenie (PT, schwere UEs) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß den Angaben in Modul 4 B 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 ≥ 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 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib+ Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason N = 177	Carfilzomib + Dexamethason N = 122
IKEMA		
Gesamtrate UEs^c	172 (97,2)	117 (95,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	25 (14,1)	20 (16,4)
Thrombozytopenie	5 (2,8)	12 (9,8)
Herzerkrankungen	42 (23,7)	27 (22,1)
Augenerkrankungen	30 (16,9)	23 (18,9)
Katarakt	15 (8,5)	8 (6,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	109 (61,6)	60 (49,2)
Obstipation	22 (12,4)	12 (9,8)
Diarrhoe	64 (36,2)	35 (28,7)
Übelkeit	28 (15,8)	20 (16,4)
Erbrechen	27 (15,3)	11 (9,0)
Dyspepsie	15 (8,5)	5 (4,1)
gastroösophageale Refluxerkrankung	11 (6,2)	3 (2,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	113 (63,8)	69 (56,6)
Asthenie	32 (18,1)	20 (16,4)
Fatigue	50 (28,2)	23 (18,9)
Fieber	16 (9,0)	18 (14,8)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	12 (6,8)	8 (6,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	10 (5,6)	4 (3,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	153 (86,4)	98 (80,3)
Bronchitis	40 (22,6)	15 (12,3)
Pneumonie	42 (23,7)	24 (19,7)
Infektion der oberen Atemwege	64 (36,2)	29 (23,8)
Nasopharyngitis	28 (15,8)	14 (11,5)
Grippe	16 (9,0)	17 (13,9)
Gastroenteritis	11 (6,2)	9 (7,4)
Infektion der unteren Atemwege	16 (9,0)	10 (8,2)
Atemwegsinfektion	16 (9,0)	8 (6,6)
Rhinitis	10 (5,6)	3 (2,5)
Harnwegsinfektion	12 (6,8)	11 (9,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	111 (62,7)	32 (26,2)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion ^d	79 (44,6)	4 (3,3)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib+ Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason N = 177	Carfilzomib + Dexamethason N = 122
	unabsichtliche Überdosierung	16 (9,0)
Sturz	20 (11,3)	10 (8,2)
Kontusion	10 (5,6)	5 (4,1)
traumatische Fraktur	13 (7,3)	5 (4,1)
Untersuchungen	31 (17,5)	17 (13,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	41 (23,2)	21 (17,2)
Appetit vermindert	13 (7,3)	4 (3,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	86 (48,6)	68 (55,7)
Arthralgie	22 (12,4)	10 (8,2)
Rückenschmerzen	39 (22,0)	25 (20,5)
Muskelkrämpfe	25 (14,1)	19 (15,6)
Schmerz in einer Extremität	19 (10,7)	15 (12,3)
Knochenschmerzen	10 (5,6)	9 (7,4)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	10 (5,6)	3 (2,5)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) ^c	19 (10,7)	9 (7,4)
Erkrankungen des Nervensystems	69 (39,0)	53 (43,4)
Kopfschmerz	26 (14,7)	21 (17,2)
Schlaflosigkeit	42 (23,7)	28 (23,0)
Ödem peripher	23 (13,0)	21 (17,2)
Periphere sensorische Neuropathie	25 (14,1)	15 (12,3)
Psychiatrische Erkrankungen	58 (32,8)	32 (26,2)
Angst	13 (7,3)	4 (3,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	19 (10,7)	19 (15,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	92 (52,0)	49 (40,2)
Dyspnoe	49 (27,7)	26 (21,3)
Husten	35 (19,8)	17 (13,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	49 (27,7)	16 (13,1)
Ausschlag	12 (6,8)	6 (4,9)
Gefäßerkrankungen	82 (46,3)	54 (44,3)
Hypertonie	65 (36,7)	38 (31,1)
tiefe Venenthrombose	8 (4,5)	10 (8,2)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib+ Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason N = 177	Carfilzomib + Dexamethason N = 122
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 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; in Modul 4 B nimmt der pU für einzelne PTs zum Teil eine von MedDRA abweichende Zuordnung zu den primären bzw. sekundären SOCs vor (siehe Fußnote d); dies wurde – mit Ausnahme des PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ – nicht für jedes PT überprüft</p> <p>c. Einschließlich Ereignisse der Progression der Grunderkrankung.</p> <p>d. der pU hat diesen PT in Modul 4 B der sekundären SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ zugeordnet.</p> <p>e. Davon waren im Interventionsarm 13 (7,3 %) und im Kontrollarm 6 (4,9 %) sekundäre Primärtumore.</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 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib+ Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason N = 177	Carfilzomib + Dexamethason N = 122
IKEMA		
Gesamtrate SUEs^c	105 (59,3)	70 (57,4)
Herzerkrankungen	13 (7,3)	6 (4,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	9 (5,1)	6 (4,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	67 (37,9)	37 (30,3)
Pneumonie	32 (18,1)	14 (11,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	11 (6,2)	4 (3,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (5,6)	6 (4,9)
Gefäßerkrankungen	5 (2,8)	8 (6,6)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.</p> <p>b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen; in Modul 4 B nimmt der pU zum Teil eine von MedDRA abweichende Zuordnung einzelner PTs zu den primären bzw. sekundären SOCs vor; dies wurde nicht für jedes PT überprüft</p> <p>c. Einschließlich Ereignisse der Progression der Grunderkrankung</p> <p>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 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib+ Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason N = 177	Carfilzomib + Dexamethason N = 122
IKEMA		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^c	136 (76,8)	82 (67,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	16 (9,0)	11 (9,0)
Thrombozytopenie	4 (2,3)	10 (8,2)
Herzerkrankungen	12 (6,8)	8 (6,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	12 (7,9)	7 (5,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (8,5)	7 (5,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	67 (37,9)	34 (27,9)
Pneumonie	27 (15,3)	14 (11,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19 (10,7)	6 (4,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	16 (9,0)	6 (4,9)
Erkrankungen des Nervensystems	5 (2,8)	7 (5,7)
Schlaflosigkeit	9 (5,1)	3 (2,5)
Psychiatrische Erkrankungen	11 (6,2)	4 (3,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	17 (9,6)	7 (5,7)
Dyspnoe	9 (5,1)	1 (0,8)
Gefäßerkrankungen	38 (21,5)	29 (23,8)
Hypertonie	36 (20,3)	24 (19,7)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 21.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen; in Modul 4 B nimmt der pU zum Teil eine von MedDRA abweichende Zuordnung zu den primären bzw. sekundären SOC's vor; dies wurde nicht für jedes PT überprüft c. Einschließlich Ereignisse der Progression der Grunderkrankung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; 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>		

Anhang C Häufige Symptome einer infusionsbedingten Reaktion

Tabelle 26: Häufige Symptome (≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm), die einer infusionsbedingten Reaktion^a zugrunde lagen – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib+ Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason N = 177	Carfilzomib + Dexamethason N = 122
IKEMA		
Jegliches Symptom einer infusionsbedingten Reaktion^c	81 (45,8) ^d	4 (3,3) ^e
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	52 (29,5)	1 (0,8)
Husten	20 (11,3)	0 (0)
Dyspnoe	18 (10,2)	1 (0,8)
Nasenverstopfung	18 (10,2)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (13,6)	2 (1,6)
Brustkorbbeschwerden	8 (4,5)	0 (0)
Fieber	7 (4,0)	1 (0,8)
Schuettelfrost	6 (3,4)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (10,2)	2 (1,6)
Erbrechen	12 (6,8)	1 (0,8)
Uebelkeit	11 (6,2)	1 (0,8)
Gefäßerkrankungen	10 (5,6)	0 (0)
Hypertonie	5 (2,8)	0 (0)
Hypotonie	5 (2,8)	0 (0)
Augenerkrankungen	8 (4,5)	0 (0)
Traenensekretion verstaerkt	5 (2,8)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensystems	4 (2,3)	1 (0,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (2,3)	1 (0,8)

Tabelle 26: Häufige Symptome ($\geq 2\%$ in mindestens 1 Studienarm), die einer infusionsbedingten Reaktion^a zugrunde lagen – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib+ Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason N = 177	Carfilzomib + Dexamethason N = 122
<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 Wirkstoff-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 erfasst. 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 (Tabelle 23 bis Tabelle 25).</p> <p>b. MedDRA-Version 22.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen.</p> <p>c. Der überwiegende Anteil der infusionsbedingten Reaktionen ist auf das PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“ zurückzuführen (79 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 4 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm). Die restlichen Ereignisse verteilen sich auf die PTs Zytokin-Freisetzungssyndrom und Überempfindlichkeit.</p> <p>d. Darunter befanden sich 3 Patientinnen und Patienten (1,7 %) mit einen schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3).</p> <p>e. Darunter befand sich keine Patientin / kein Patient mit einen schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3).</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 Ergänzende Darstellung von Responderanalysen zur EQ-5D VAS

Tabelle 27: Ergebnisse (Gesundheitszustand – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
IKEMA					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^b					
7 Punkte	179	5,3 [3,9; 8,9] 115 (64,2)	123	6,0 [4,8; 10,1] 75 (61,0)	1,09 [0,81; 1,46]; 0,583
10 Punkte	179	8,2 [4,8; 12,8] 103 (57,5)	123	6,9 [5,0; 11,2] 71 (57,7)	1,01 [0,74; 1,36]; 0,970
<p>a. HR und KI basieren auf stratifiziertem proportionalem Hazards-Modell; p-Wert basiert auf stratifizierten Log-Rank-Test. Stratifizierungsfaktoren sind die Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) sowie das R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert).</p> <p>b. Zeit bis zur 1. Verschlechterung, definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 7 bzw. 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn</p> <p>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; R-ISS: Revised International Staging System; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Anhang E Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
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

Suchstrategie
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

Suchstrategie
Isatuximab OR SAR650984 OR SAR-650984 OR SAR 650984

Anhang F 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 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

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?