Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Isatuximab (SARCLISA®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 05.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Isa-VRd vs. VRd für patientenrelevante Endpunkte.....	16
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-13: SARCLISA-Dosierungsschema in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason	33
Tabelle 1-14: SARCLISA-Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason.....	34
Tabelle 1-15: Infusionsgeschwindigkeiten bei Anwendung von SARCLISA.....	35

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHG	Anti-Human-Globulin
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK-Nummer	Arzneistoffkatalog-Nummer
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CD38	Cluster of Differentiation 38
CR	Komplette Remission (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
Dara-Rd	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
Dara-VMP	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison
DEHP	Bis(2-ethylhexyl)phthalat
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
DTT	Dithiothreitol
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
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 Myeloma Module 20
EQ-5D VAS	EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale
ETFE	Ethylen-Tetrafluorethylen-Copolymer
EVA	Ethylenvinylacetat
FDG-PET	Fluor-desoxyglucose-Positronenemissionstomographie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio bzw. Hazard Ratios
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision)
IFE	Immunfixationsassay
Ig	Immunglobulin
IRC	Independent Review Committee
Isa-Kd	Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
Isa-Pd	Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
Isa-VRd	Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall bzw. Konfidenzintervalle
MPT	Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
NDMM	Neu diagnostiziertes Multiples Myelom
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PBD	Polybutadien
PE	Polyethylen
PES	Polyethersulfon
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PO	Polyolefin
PP	Polypropylen
PR	Partielle Remission (Partial Response)
PT	Preferred Term nach MedDRA
PU	Polyurethan
PVC	Polyvinylchlorid
PZN	Pharmazentralnummer
Rd	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
RR	Relatives Risiko
sCR	Stringente komplette Remission (Stringent Complete Response)
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SPE	Serum-Protein-Elektrophorese
SPM	Sekundäre Primärtumore (second primary malignancies)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TLS	Tumorlysesyndrom
TTP	Progressionsfreie Zeit (Time to Progression)
TT1R	Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to First Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis bzw. unerwünschte Ereignisse
VCD	Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response)
VMP	Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison
VRd	Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Zur besseren Lesbarkeit wird in diesem Dossier auf geschlechtsspezifische Endsilben verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Anschrift:	Lützowstraße 107 10785 Berlin Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Sanofi Winthrop Industrie
Anschrift:	82 avenue Raspail 94250 Gentilly Frankreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Isatuximab
Handelsname:	SARCLISA®
ATC-Code:	L01FC02
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42665
Pharmazentralnummer (PZN)	16007174 16007197
ICD-10-GM-Code	C90.00; C90.01
Alpha-ID	I21328

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
SARCLISA [®] ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	20.01.2025	C
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
SARCLISA® ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	30.05.2020
SARCLISA® ist indiziert in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).	15.04.2021

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	<ul style="list-style-type: none"> - Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason <i>oder</i> - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison <i>oder</i> - Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison <i>oder</i> - <u>Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</u> <i>oder</i> - Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison <i>oder</i> - Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 30. November 2023 fand ein Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2023-B-247 gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem G-BA statt. Der G-BA benannte als Ergebnis der Beratung für das Anwendungsgebiet (AWG)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

„Isatuximab (SARCLISA®) ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind“ folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT):

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Dara-Rd)
oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (Dara-VMP)
oder
- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)
oder
- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)
oder
- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (MPT)
oder
- Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) (VCD)

Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH folgt der Festlegung der zVT durch den G-BA. Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd) gegenüber der durch den G-BA bestimmten zVT Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd) geführt. Somit ist die vom G-BA bestimmte zVT vollständig umgesetzt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom (NDMM), die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet sind, erfolgte auf Basis der randomisierten, offenen, multizentrischen, parallelen, zweiarmigen Phase-III-Studie IMROZ. Da die IMROZ-Studie Isatuximab in der Vierfachkombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd) gegenüber der Dreifachkombination Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) untersucht, liegt für den Nachweis des Zusatznutzens von Isatuximab gegenüber der zVT eine hochwertige randomisierte, kontrollierte Studie vor.

Die IMROZ-Studie wird vorwiegend in Ländern durchgeführt, die im Hinblick auf ihre Gesellschaftssysteme, Kultur und Ethnologie zu den Ländern der westlichen Welt zählen. Mehr als zwei Drittel der randomisierten Patienten waren kaukasischer Abstammung. Daher werden die dargestellten Studienergebnisse als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar angesehen.

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Isa-VRd gegenüber VRd wurden die Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie IMROZ (Evidenzstufe Ib) in allen patientenrelevanten Zusatznutzenkategorien – Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit – betrachtet.

Im Rahmen des Dossiers wurde neben der Gesamtpopulation der IMROZ-Studie eine zusätzliche Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ analog zum Verfahren von Daratumumab im AWG des NDMM, die nicht für eine ASZT geeignet war, definiert und entsprechende Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Diese Teilpopulation zeigt über alle Endpunkte hinreichend vergleichbare Ergebnisse mit der Gesamtpopulation, sodass ein relevanter Einfluss durch die Änderung der Kriterien für die Nichteignung einer ASZT auf die Ergebnisse der IMROZ-Studie ausgeschlossen werden kann. Entsprechend erfolgte die Ableitung des Zusatznutzens für Isatuximab im Folgenden anhand der Gesamtpopulation der IMROZ-Studie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse und eine Ableitung des Zusatznutzens auf Endpunktebene ist in Tabelle 1-7 dargestellt.

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Isa-VRd vs. VRd für patientenrelevante Endpunkte

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Isa-VRd vs. VRd	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
OS	HR = 0,78 [0,55; 1,10] Mediane nicht erreicht ^c	Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität (schwere / schwerwiegende Morbidität)		
PFS (nach IRC)	HR = 0,60 [0,44; 0,81] Median nicht erreicht vs. 54,3 Monate	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
TTP	HR = 0,41 [0,29; 0,60] Median nicht erreicht vs. 59,7 Monate	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
ORR (sCR, CR, VGPR oder PR)	RR = 0,90 [0,48; 1,69]	Zusatznutzen nicht belegt
TT1R	HR = 0,85 [0,69; 1,03] 1,5 Monate vs. 1,5 Monate	Zusatznutzen nicht belegt
DOR	HR = 0,58 [0,42; 0,80] Median nicht erreicht vs. 58,3 Monate	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
MRD-Negativitätsrate Sensitivität 10 ⁻⁵ – ITT-Population	RR = 1,34 [1,11; 1,63]	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)^a		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte		
Finanzielle Schwierigkeiten	HR = 0,45 [0,26; 0,79] Mediane nicht erreicht ^c	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Fatigue	HR = 0,69 [0,48; 0,98] 65,4 Monate vs. 62,0 Monate	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Dyspnoe	HR = 0,49 [0,30; 0,79] Mediane nicht erreicht ^c	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Schlafstörungen	HR = 0,52 [0,34; 0,79] Median nicht erreicht vs. 62,1 Monate	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Diarrhö	HR = 0,51 [0,35; 0,74] 63,6 Monate vs. 59,1 Monate	Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ^b		
Schmerzen	HR = 0,75 [0,59; 0,95] 6,5 Monate vs. 4,2 Monate	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Dyspnoe	HR = 0,69 [0,54; 0,88] 9,5 Monate vs. 4,7 Monate	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Isa-VRd vs. VRd	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
EQ-5D-VAS		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	HR = 0,61 [0,38; 0,98] Mediane nicht erreicht	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte ^b	HR = 0,77 [0,60; 0,999] 19,4 Monate vs. 7,6 Monate ^c	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)^a		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte		
Physisches Empfinden	HR = 0,62 [0,41; 0,91] Median nicht erreicht vs. 63,1 Monate	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Emotionales Empfinden	HR = 0,59 [0,36; 0,95] Mediane nicht erreicht ^c	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen)^a		
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte		
Zukunftsperspektive	HR = 0,60 [0,38; 0,95] Mediane nicht erreicht ^c	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Körperbild	HR = 0,60 [0,39; 0,91] 67,0 Monate vs. Median nicht erreicht	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte ^b		
Zukunftsperspektive	HR = 0,76 [0,60; 0,98] 8,4 Monate vs. 4,3 Monate	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
Sicherheit und Verträglichkeit		
Gesamtraten		Kein größerer oder geringerer Nutzen belegt ^d
Jegliche UE	HR = 1,06 [0,88; 1,29] 0,2 vs. 0,2 Monate	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	HR = 1,10 [0,90; 1,35] 1,9 vs. 2,0 Monate	
SUE	HR = 0,91 [0,72; 1,14] 15,2 vs. 10,2 Monate	
UE, die zum Therapieabbruch führten	HR = 0,74 [0,50; 1,08] Mediane nicht erreicht ^c	
Jegliche UE nach SOC^a		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	HR = 1,90 [1,38; 2,61] 44,1 Monate vs. Median nicht erreicht	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	HR = 0,68 [0,49; 0,95] Mediane nicht erreicht ^c	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Isa-VRd vs. VRd	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	HR = 0,73 [0,55; 0,97] Median nicht erreicht vs. 33,0 Monate	
Jegliche UE nach PT^a		
Knochenschmerzen	HR = 0,37 [0,17; 0,80] Mediane nicht erreicht ^c	
Dehydratation	HR = 0,21 [0,07; 0,64] Mediane nicht erreicht ^c	
Osteoarthritis	HR = 0,39 [0,17; 0,89] Mediane nicht erreicht ^c	
Virale Infektion der oberen Atemwege	HR = 0,42 [0,18; 1,00] Mediane nicht erreicht ^c	
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	HR = 21,48 [5,25; 87,80] Mediane nicht erreicht ^c	
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC^a		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	HR = 0,53 [0,30; 0,94] Mediane nicht erreicht ^c	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	HR = 0,50 [0,27; 0,93] Mediane nicht erreicht ^c	
SUE nach SOC^a		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	HR = 0,42 [0,19; 0,96] Mediane nicht erreicht ^c	

a: In der vorliegenden Tabelle werden für die Endpunkte der EORTC-Fragebögen sowie die Auswertungen der Sicherheit und Verträglichkeit nach SOC/PT nur statistisch signifikante Domänen/Terme dargestellt. Die komplette Darstellung kann dem jeweiligen Endpunktkapitel in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1) entnommen werden.

b: Die Ergebnisse der Responderanalysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung werden ergänzend zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

c: Der Median wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts in keinem der beiden Studienarme erreicht.

d: Für die Endpunkte UE, SUE und Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) nach SOC und PT ergeben sich einzelne signifikante Vor- und Nachteile, die sich jedoch nicht auf den Zusatznutzen auswirken.

CR: Komplette Remission (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR: Dauer des Ansprechens (Duration of Response); 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 Myeloma Module 20; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PR: Partielle Remission (Partial Response); PT: Preferred Term nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; sCR: Stringente komplette Remission (Stringent Complete Response); SOC: System Organ Class nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTP: Progressionsfreie Zeit (Time to Progression); TT1R: Zeit bis zum ersten Ansprechen (Time to First Response); UE: Unerwünschtes Ereignis; VGPR: Sehr

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer [95 %-KI] / mediane Zeit bis zum Ereignis Isa-VRd vs. VRd	Aussagesicherheit und Ausmaß des Zusatznutzens
gute partielle Remission (Very Good Partial Response); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.		

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgte für alle Patienten auf Basis der Gesamtpopulation (Hauptanalyse) der IMROZ-Studie, welche den deutschen Versorgungskontext adäquat abbildet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 in Modul 4). Subgruppeneffekte wurden gemäß den Vorgaben in der Verfahrensordnung des G-BA in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.2) dargestellt, jedoch konnten keine endpunktübergreifenden und relevanten Effektmodifikationen festgestellt werden. Bei den vereinzelt beobachteten Subgruppeneffekten kann nicht abschließend bestimmt werden, ob es sich um eine tatsächliche Effektmodifikation oder um ein falsch positives Ergebnis des Interaktionstests handelt. Somit wurden die Subgruppenanalysen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Für den Endpunkt OS zeigt sich in der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 bezüglich des Hazard Ratio (HR) eine positive Tendenz zugunsten von Isa-VRd im Vergleich zur zVT VRd. Der Median wurde zu diesem Zeitpunkt in beiden Studienarmen noch nicht erreicht und das Cox-Proportional-Hazards-Modell zeigt keine statistische Signifikanz (HR = 0,78; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,55; 1,10]). Ein **Zusatznutzen** für die Nutzenkategorie Mortalität ist somit **nicht belegt**.

Morbidität

Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens von Isatuximab für die Nutzenkategorie Morbidität erfolgte anhand der patientenrelevanten Endpunkte Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS), Progressionsfreie Zeit (Time to Progression, TTP), Therapieansprechen (inkl. Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD)-Negativität), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) Symptomskalen sowie der EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale (EQ5D VAS).

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunkts PFS der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 verdeutlichen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Verzögerung der Krankheitsprogression bei den Patienten im Isa-VRd-Arm gegenüber denjenigen im VRd-Arm (HR = 0,60; 95 %-KI [0,44; 0,81]). Für das PFS liegt nur ein signifikanter Subgruppeneffekt vor (zytogenetische Abnormalität), der zugunsten von Isa-VRd ausfällt. Es liegt somit keine eindeutige Tendenz vor, sodass eine relevante Effektmodifikation ausgeschlossen werden kann und die Ableitung des Zusatznutzens für alle Patienten über die Hauptanalyse erfolgte. Insgesamt zeigt sich für den patientenrelevanten Endpunkt PFS somit eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Progressionsfreie Zeit (TTP)

Die Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunkts TTP der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 verdeutlichen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Verlängerung der TTP bei den Patienten im Isa-VRd-Arm gegenüber denjenigen im VRd-Arm (HR = 0,41; 95 %-KI [0,29; 0,60]). Insgesamt zeigt sich für den patientenrelevanten Endpunkt TTP somit eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Therapieansprechen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens hinsichtlich des Therapieansprechens wurden die Endpunkte Gesamtansprechrates (Overall Response Rate, ORR), Zeit bis zum ersten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ansprechen (Time to First Response, TT1R), Dauer des Ansprechens (Duration of Response; DOR) und MRD-Negativitätsrate herangezogen.

Für die Endpunkte ORR und TT1R zeigt sich in der IMROZ-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse des Endpunkts DOR der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 verdeutlichen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Verlängerung der DOR bei den Patienten im Isa-VRd-Arm gegenüber denjenigen im VRd-Arm (HR = 0,58, 95 %-KI [0,42; 0,80]). Für den patientenrelevanten Endpunkt MRD-Negativitätsrate zeigt sich in der IMROZ-Studie auf Basis der Intention-to-treat (ITT)-Population und einer Sensitivität von 10^{-5} ein statistisch signifikanter Vorteil für Isa-VRd gegenüber VRd (Relatives Risiko (RR) = 1,34; 95 %-KI [1,11; 1,63]). Dieser statistisch signifikante Effekt zeigt sich auch in allen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der Patientenpopulation mit einer sehr guten partiellen Remission (Very Good Partial Response, VGPR) oder besser sowie des höheren Sensitivitätslevels von 10^{-6} , wodurch die Hauptanalyse bestätigt wird (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3.3). Die Studienergebnisse zum Datenschnitt vom 26. September 2023 verdeutlichen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der höheren MRD-Negativitätsrate bei den Patienten im Isa-VRd-Arm gegenüber denjenigen im VRd-Arm über alle Analysen hinweg.

Insgesamt zeigt sich für den patientenrelevanten Endpunkt Therapieansprechen somit auf Basis der deutlich verlängerten DOR sowie der signifikant höheren MRD-Negativitätsrate eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen

Die Betrachtung der Auswirkung der Behandlung auf die Krankheitssymptomatik, gemessen über die Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) und des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20 (EORTC QLQ-MY20), umfasst sowohl Responderanalysen (Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference, MCID) ≥ 10 Punkte) der Zeit bis zur ersten Verschlechterung als auch der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.

Für den patientenrelevanten Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 in insgesamt 5 Domänen (Finanzielle Schwierigkeiten, Fatigue, Dyspnoe, Schlafstörungen und Diarrhö) ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Isa-VRd hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ≥ 10 Punkte.

Für die weiteren Domänen des EORTC QLQ-C30 Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust und Obstipation sowie die Domänen des EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome und behandlungsbedingte UE zeigt sich für die Zeit bis zur dauerhaften

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verschlechterung ≥ 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die HR zeigen aber eine positive Tendenz zugunsten von Isa-VRd.

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte des patientenrelevanten Endpunktes Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 in insgesamt 2 Domänen (Schmerzen und Dyspnoe) ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Isa-VRd.

Für die weiteren Domänen des EORTC QLQ-C30 Finanzielle Schwierigkeiten, Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö sowie die Domänen des EORTC QLQ-MY20 Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die HR zeigen aber eine positive Tendenz zugunsten von Isa-VRd.

In der Erstlinientherapie ist eine anhaltende und tiefe Remission und die Erhaltung des Gesundheitszustands laut Fachgruppen eines der wichtigsten Therapieziele. Für Patienten hat daher in der Erstlinientherapie eine verzögerte dauerhafte Verschlechterung der Symptomatik eine besondere Relevanz. Daher erfolgte die Ableitung des Zusatznutzens für Isatuximab im Folgenden anhand der Auswertungen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung. Für die Endpunkte zur Krankheitssymptomatik liegen mehrere Subgruppeneffekte vor, von denen einige zugunsten und einige zuungunsten von Isatuximab ausfallen. Eine eindeutige Tendenz hinsichtlich der Subgruppeneffekte konnte jedoch nicht festgestellt werden, sodass eine relevante Effektmodifikation ausgeschlossen werden kann und die Ableitung des Zusatznutzens für alle Patienten über die Hauptanalyse erfolgte.

Insgesamt bedeutet dies für die Patienten eine wesentliche Abschwächung schwerwiegender Symptome und eine spürbare Linderung der Erkrankung. Für den patientenrelevanten Endpunkt EORTC QLQ-C30 zeigt sich hinsichtlich der Krankheitssymptome eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

EQ-5D VAS

Für den patientenrelevanten Endpunkt EQ-5D VAS zeigt sich in der IMROZ-Studie für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 15 Punkte ein statistisch signifikanter Vorteil für Isa-VRd gegenüber VRd (HR = 0,61, 95 %-KI [0,38; 0,98]). Die Studienergebnisse zum Datenschnitt vom 26. September 2023 verdeutlichen eine statistisch signifikante, später eintretende dauerhafte Verschlechterung des Gesundheitszustandes bei den Patienten im Isa-VRd-Arm gegenüber denjenigen im VRd-Arm.

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte zeigt sich in der IMROZ-Studie ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil für Isa-VRd gegenüber VRd (HR = 0,77, 95 %-KI [0,60; 0,999]). Die Studienergebnisse zum Datenschnitt vom 26. September 2023

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

verdeutlichen eine statistisch signifikante, später eintretende erste Verschlechterung des Gesundheitszustandes bei den Patienten im Isa-VRd-Arm gegenüber denjenigen im VRd-Arm.

Die Ableitung des Zusatznutzens für Isatuximab für den Endpunkt EQ-5D VAS erfolgte analog zum Endpunkt EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) anhand der Responderanalyse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung. Für die EQ-5D VAS liegt nur ein signifikanter Subgruppeneffekt für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor (Leberstatus), der zugunsten von Isa-VRd ausfällt. Es liegt somit keine eindeutige Tendenz vor, sodass eine relevante Effektmodifikation ausgeschlossen werden kann und die Ableitung des Zusatznutzens für alle Patienten über die Hauptanalyse erfolgte.

Insgesamt zeigt sich für die Patienten eine Verringerung von schwerwiegenden Symptomen der Erkrankung und somit für den patientenrelevanten Endpunkt des EQ-5D VAS hinsichtlich des Gesundheitszustandes eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität***EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen***

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der patientenrelevanten Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, zeigt sich in der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 in 2 Domänen (Physisches Empfinden und Emotionales Empfinden) ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Isa-VRd hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ≥ 10 Punkte.

Für die weiteren Domänen des EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, Kognitives Empfinden und Soziale Funktion zeigt sich für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ≥ 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die HR zeigen aber eine positive Tendenz zugunsten von Isa-VRd.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der patientenrelevanten Funktionsskalen des EORTC QLQ-MY20, zeigt sich in der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 ebenfalls in 2 Domänen (Zukunftsperspektive und Körperbild) ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Isa-VRd hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ≥ 10 Punkte.

Hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte zeigt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der patientenrelevanten Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, in der IMROZ-Studie zum Datenschnitt vom 26. September 2023 in einer Domäne des EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive) ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Isa-VRd.

Für die weiteren Domänen des EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitsstatus, Physisches Empfinden, Rollenfunktion, Kognitives Empfinden, Emotionales Empfinden und Soziale Funktion sowie des EORTC QLQ-MY20 Körperbild zeigt sich für die Zeit bis zur ersten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verschlechterung ≥ 10 Punkte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die HR zeigen aber eine positive Tendenz zugunsten von Isa-VRd.

Die Ableitung des Zusatznutzens für Isatuximab für die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erfolgte analog zu den Symptomskalen anhand der Auswertungen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.

Für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen mehrere Subgruppeneffekte vor, von denen einige zugunsten und einige zuungunsten von Isa-VRd ausfallen. Eine eindeutige Tendenz hinsichtlich der Subgruppeneffekte konnte jedoch nicht festgestellt werden, sodass eine relevante Effektmodifikation ausgeschlossen werden kann und die Ableitung des Zusatznutzens für alle Patienten über die Hauptanalyse erfolgte.

Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist, neben der Verlängerung der Überlebenszeit, eines der herausragenden Therapieziele. Dies wurde auch in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren anerkannt. Unter Isa-VRd konnten schwerwiegende Symptome verringert und die Lebensqualität verbessert werden. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Funktionsskalen der patientenrelevanten Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, zeigt sich gegenüber der zVT eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit auch gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 AM-NutzenV ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen**.

Sicherheit und Verträglichkeit

Für die Sicherheits- und Verträglichkeitsendpunkte jegliche unerwünschte Ereignisse (UE), schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grad ≥ 3), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch führten, zeigt sich in der IMROZ-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Bei der Betrachtung nach System Organ Class nach MedDRA (SOC) und Preferred Term nach MedDRA (PT) zeigt sich ebenfalls ein ausgeglichenes Bild. Bei UE jeglichen Schweregrades war die Zeit bis zum ersten Auftreten in der jeweiligen SOC statistisch signifikant länger zugunsten von Isa-VRd für die SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und die SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums sowie für die PT Knochenschmerzen, Dehydratation, Osteoarthritis und Virale Infektion der oberen Atemwege. Nur für die SOC Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen und die PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion liegt ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von VRd vor. Für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) liegen hingegen statistisch signifikante Vorteile für Isa-VRd in der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SUE und schwere UE) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (schwere UE) vor. Für die Endpunkte zur Sicherheit und Verträglichkeit liegen mehrere Subgruppeneffekte vor, von denen einige zugunsten und einige zuungunsten von Isa-VRd ausfallen. Eine eindeutige Tendenz hinsichtlich der Subgruppeneffekte konnte jedoch nicht festgestellt werden, sodass die Ableitung des Zusatznutzens für alle Patienten über die Hauptanalyse erfolgte. Trotz des Vergleichs einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vierfachkombination mit einer Dreifachkombination zeigt sich somit ein insgesamt ausgeglichenes und gutes Verträglichkeitsprofil mit Vorteilen für Isa-VRd in einzelnen SUE und schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3). In der Gesamtbetrachtung der Kategorie Sicherheit und Verträglichkeit ergibt sich daher **kein Hinweis für einen geringeren oder größeren Nutzen**.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Zusammenfassend zeigt sich für Isa-VRd im Vergleich zu VRd eine bisher nicht erreichte, deutlich verbesserte Wirksamkeit in Form von statistisch signifikanten Vorteilen in den Endpunkten PFS, TTP, DOR und MRD-Negativitätsrate, repräsentiert durch ein beträchtlich verlängertes PFS, eine erheblich verlängerte TTP sowie eine beträchtlich verlängerte Dauer und Tiefe des Ansprechens. Dies spiegelt sich auch in den vielen signifikanten Vorteilen von Isa-VRd hinsichtlich der durch den Patienten selbst bewerteten Symptomatik, des Gesundheitszustandes sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Zudem zeigt sich trotz des Vergleichs einer Vierfachkombination mit einer Dreifachkombination ein ausgeglichenes und gutes Verträglichkeitsprofil, sogar mit einzelnen Vorteilen für Isa-VRd.

In der Gesamtschau ergibt sich unter Berücksichtigung der Abschwächung schwerwiegender Symptome, der für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung sowie des guten Verträglichkeitsprofils somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Isa-VRd gegenüber der zVT.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von Isatuximab in dem zu bewertenden AWG umfasst Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

Das Multiple Myelom ist eine maligne, hämatologische, seltene Krebserkrankung, die trotz großer Fortschritte in der Behandlung weiterhin als nicht heilbar gilt und durch eine unkontrollierte Vermehrung von monoklonalen Plasmazellen im Knochenmark gekennzeichnet ist. Beim Multiplen Myelom kommt es zu einer unkontrollierten Proliferation der Myelomzellen, die zur Verdrängung der normalen Hämatopoese im Knochenmark und zur Überproduktion von monoklonalen Immunglobulinen (Ig) bzw. von Immunglobulin-Fragmenten führt. Diese sind als Paraproteine (monoklonale Proteine / M-Proteine) bzw. als M-Gradient oder als klonal vermehrte Leichtketten in Serum und/oder Urin nachweisbar. Die schwerwiegenden und zu Beginn der Erkrankung oft unspezifischen Symptome werden insbesondere durch folgende Beeinträchtigungen verursacht: Verdrängung der normalen Hämatopoese, Knochenzerstörung, oft einhergehend mit Knochenschmerzen, wiederkehrende Infekte, hohe Konzentration an Ig und sekundäre Immundefekte.

Die zunehmend starken Beeinträchtigungen führen dazu, dass Patienten in ihren Alltagsaktivitäten erheblich eingeschränkt sind und im Verlauf der Erkrankung zunehmend unselbstständig und pflegebedürftig werden. Patienten mit NDMM, die für eine ASZT nicht geeignet sind, haben außerdem eine verkürzte Lebenserwartung gegenüber transplantationsgeeigneten Patienten mit NDMM, auch wenn in den letzten Jahren durch die Etablierung neuer Therapieoptionen ein längeres Gesamtüberleben der Patienten mit Multiplem Myelom erreicht werden konnte.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie

dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Als Erstlinienbehandlung empfiehlt die S3-Leitlinie „Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) eine ASZT. Viele Patienten mit NDMM kommen aufgrund ihres allgemeinen Gesundheitszustandes, ihres Alters und/oder bestehender Komorbiditäten für eine Hochdosischemotherapie mit anschließender ASZT allerdings nicht in Frage. Durch die demographische Entwicklung in Deutschland, die eine zunehmend ältere Bevölkerung zur Folge hat, ist zudem ein Anstieg der Patienten mit NDMM wahrscheinlich. In Zukunft werden immer mehr Menschen ein Alter erreichen, in dem eine ASZT nicht mehr möglich ist. Dies unterstreicht die Notwendigkeit effektiver Therapieoptionen in der Erstlinie für Patienten, die für eine solche Transplantation nicht in Frage kommen. Insgesamt steigt dadurch auch der Bedarf an wirksamen Erstlinientherapien, die über die bisherigen Therapieoptionen hinausgehen.

Das primäre Therapieziel bei Patienten mit NDMM besteht zunächst im Erreichen eines best- und schnellstmöglichen Ansprechens bei gleichzeitig tiefer und langanhaltender Remission, einer zügigen Symptomkontrolle sowie einer Normalisierung Myelom-bedingter Komplikationen. Mit dem Fortschreiten der Erkrankung nimmt außerdem die Lebensqualität der betroffenen Patienten aufgrund von krankheits- und/oder therapieassoziierten Morbiditäten ab. Die Behandlung der Krankheit durch eine Reduzierung der Myelomzellen führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität und einer Linderung von Symptomen. Das Erreichen einer langanhaltenden Remission, idealerweise in der Erstlinientherapie, ist daher von großer Bedeutung, um die Lebensqualität der Patienten nicht durch Rezidivtherapien weiter zu beeinträchtigen und sich durch die Krankheitsprogression ergebende Verschlechterungen der Lebensqualität möglichst frühzeitig zu stoppen. Das langfristige Therapieziel bei Patienten mit NDMM ist die Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens (PFS) sowie des Gesamtüberlebens (OS) durch das Erreichen eines best- und schnellstmöglichen Ansprechens bei gleichzeitig tiefer und langanhaltender Remission. In diesem Zusammenhang gewinnt die MRD-Negativität als Therapieziel zunehmend an Bedeutung, da sie mit einem längeren OS und einem langanhaltenden Therapieansprechen assoziiert ist. Die Erkrankung zeichnet sich zudem durch eine hohe Rezidivrate von ca. 90 % aus, wobei die Wirksamkeit von Arzneimitteln mit jeder Rezidivtherapie aufgrund der Entwicklung von Resistenzen abnimmt. Daher ist der Einsatz einer wirksamen Erstlinientherapie von besonderer Relevanz.

Patienten mit NDMM, die für eine ASZT nicht geeignet sind, sollen laut Leitlinie eine kontinuierliche Therapie bis zum Krankheitsprogress erhalten, sofern die Nebenwirkungen als vertretbar eingestuft werden, da für kontinuierliche Therapien ein deutlicher Vorteil für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben gezeigt werden konnte.

Die bisherigen Standardtherapien zur Erstlinienbehandlung für Patienten mit NDMM, die für eine ASZT nicht geeignet sind, bestehen aus den Dreifach- bzw. Vierfachkombinationen VRd, Dara-VMP, VMP, MPT, Dara-Rd oder VCD (nur für Patientinnen und Patienten mit einer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).

Insgesamt besteht aufgrund der geringen Überlebenszeit, den krankheitsbedingten und patientenindividuellen Komorbiditäten und der sich dabei verschlechternden Lebensqualität bei der im Dossier betrachteten Patientenpopulation ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Arzneimitteln, die über die bisherigen Therapieoptionen hinausgehen.

Mit dem Anti-CD-38-Antikörper Isatuximab steht eine neue, wirksame Therapie mit gut beherrschbarem Verträglichkeitsprofil für Erwachsene mit NDMM, die für eine ASZT nicht geeignet sind, zur Verfügung. Anti-CD38-Antikörper stellen gegenüber den bis zu ihrer Einführung empfohlenen Therapieoptionen einen überlegenen Wirkmechanismus dar.

Isatuximab ist der erste Anti-CD38-Antikörper, der in der Erstlinientherapie mit der in der Praxis breit angewendeten und als sicher geltenden Kombination Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) zugelassen ist. Der Anti-CD-38 Antikörper Daratumumab steht bisher in der Erstlinie für ASZT nicht geeignete Patienten nur in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Rd) und Bortezomib, Melphalan und Prednison (VMP) zur Verfügung. Isatuximab hat im Gegensatz zu Daratumumab einen anderen Wirkmechanismus und bindet an ein anderes, sehr spezifisches Epitop, wodurch eine Kaskade verschiedener Mechanismen in Gang gesetzt wird, die letztlich auch zum direkten Absterben der Myelomzellen (direkte Apoptose) führen kann.

Die Vierfachkombination Isa-VRd zeigt eine klinisch relevante Überlegenheit gegenüber der Dreifachkombination VRd bei der Verlängerung der Lebenserwartung, der Tiefe und Dauer des Therapieansprechens, der MRD-Negativität, der Verbesserung der Lebensqualität und Symptome sowie der Verträglichkeit der Therapie. Damit stellt Isatuximab als monoklonaler Anti-CD38-Antikörper in Kombination mit VRd eine neue, wirksame und gut verträgliche Therapieoption für Erwachsene mit NDMM, die für eine ASZT nicht geeignet sind, dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	3.315–3.489
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	SARCLISA [®] ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	beträchtlich	3.315–3.489
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
C	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	<u>1. Jahr:</u> 81.984,52 € - 81.988,42 € <u>1. Folgejahr:</u> 49.722,92 € - 49.725,57 € <u>ab 2. Folgejahr:</u> 34.202,87 € - 34.204,68 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patienten-gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
C	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ^b	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzell-	<u>1. Jahr:</u> 139.388,73 € - 139.391,80 € <u>Folgejahre:</u> 75.584,99 € - 75.586,80 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patienten-gruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz- bezeichnung			
C	eine autologe Stammzell- transplantation nicht geeignet sind.	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ^b	transplantation nicht geeignet sind.	<u>1. Jahr:</u> 134.428,68 € - 134.431,88 € <u>Folgejahre:</u> 76.200,56 € - 76.202,37 €
C		Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		<u>1. Jahr:</u> 9.584,61 € <u>Folgejahre:</u> 642,32 €
C		Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison		<u>1. Jahr:</u> 14.684,56 € <u>Folgejahre:</u> -
C		Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison		<u>1. Jahr:</u> 31.060,01 € <u>Folgejahr:</u> 10.317,87 €
C		Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ^c		<u>1. Jahr:</u> 22.904,55 € <u>Folgejahre:</u> -
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Berechnungen der Gesamtjahrestherapiekosten von Daratumumab beziehen sich auf die Kosten der subkutanen Anwendung.</p> <p>c: Nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Dosierung und Art der Anwendung

Prämedikation

Prävention von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Um das Risiko und Ausmaß von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zu verringern, sollten vor der SARCLISA-Infusion folgende Arzneimittel als Begleitmedikation angewendet werden:

- 40 mg Dexamethason oral oder intravenös (oder 20 mg oral oder intravenös bei Patienten ≥ 75 Jahre): bei Anwendung in Kombination mit Isatuximab und Pomalidomid.
- 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.
- 20 mg Dexamethason (intravenös an den Tagen der Infusion von Isatuximab und oral an den anderen Tagen): bei Anwendung in Kombination mit Isatuximab, Bortezomib und Lenalidomid.
- 650 mg bis 1.000 mg Paracetamol oral (oder Äquivalent).
- H₂-Antagonisten (50 mg Ranitidin i. v. oder Äquivalent [z. B. Cimetidin]) oder orale Protonenpumpenhemmer (z. B. Omeprazol, Esomeprazol).
- 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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 Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion 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 3 oder Grad 4 oder eine febrile Neutropenie und/oder neutropenische Infektion auf, ist die Anwendung von SARCLISA bis zur Erholung aufzuschieben oder zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Prävention von Infektionen

Eine antibakterielle und antivirale Prophylaxe (wie z. B. Herpes-zoster-Prophylaxe) gemäß den Therapieleitlinien sollte während der Behandlung erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Dosierung

Die empfohlene Dosis SARCLISA beträgt 10 mg/kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd) oder in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (Isa-Kd) oder in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd).

Die Dosierungsschemata für SARCLISA sind in Tabelle 1-13 und Tabelle 1-14 aufgeführt:

Tabelle 1-13: SARCLISA-Dosierungsschema in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason

Zyklus	Dosierungsschema
Zyklus 1 (28-Tage-Zyklus)	Tag 1, 8, 15 und 22 (wöchentlich)
Zyklus 2 und danach (28-Tage-Zyklen)	Tag 1, 15 (alle 2 Wochen)

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: SARCLISA-Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason

Zyklus	Dosierungsschema
Zyklus 1 (42-Tage-Zyklus)	Tag 1, 8, 15, 22 und 29
Zyklus 2 bis 4 (42-Tage-Zyklen)	Tag 1, 15 und 29 (alle 2 Wochen)
Zyklus 5 bis 17 (28-Tage-Zyklen)	Tag 1 und 15 (alle 2 Wochen)
Zyklus 18 und danach (28-Tage-Zyklen)	Tag 1 (alle 4 Wochen)

Von Zyklus 1 bis 4 besteht jeder Behandlungszyklus aus 42 Tagen und ab Zyklus 5 aus 28 Tagen. Die Behandlung wird so lange fortgesetzt, bis es zu einer Krankheitsprogression oder zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität kommt.

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

Versäumte Dosis

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 Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei Patienten auftreten (siehe „Art der Anwendung“ unten), bei einer Neutropenie vom Grad 3 oder 4, bei einer febrilen Neutropenie und/oder einer neutropenischen Infektion (siehe „Behandlung von Neutropenien“ oben).

Für die anderen mit SARCLISA angewendeten Arzneimittel sind die entsprechenden aktuellen Fachinformationen zurate 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 klinischen Daten wird bei Patienten mit leichter bis schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich terminaler Niereninsuffizienz, keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Außerhalb der zugelassenen Indikationen wurde SARCLISA bei Kindern im Alter von 28 Tagen bis unter 18 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer akuter lymphatischer oder myeloischer Leukämie untersucht, die Wirksamkeit wurde jedoch nicht nachgewiesen. Zurzeit verfügbare Daten sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 der Fachinformation angegeben.

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 1-15 angegebenen Infusionsgeschwindigkeit intravenös anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die schrittweise Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit ist nur in Betracht zu ziehen, wenn keine Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Tabelle 1-15: Infusionsgeschwindigkeiten bei Anwendung von SARCLISA

	Verdünnungs- volumen	Initiale Geschwindig- keit	Reaktion im Zusammen- hang mit einer Infusion bleibt aus	Steigerung der Geschwindigkeit	Maximale Geschwindig- keit
Erste Infusion	250 ml	25 ml/Stunde	Über 60 Minuten	Um 25 ml/Stunde alle 30 Minuten	150 ml/Stunde
Zweite Infusion	250 ml	50 ml/Stunde	Über 30 Minuten	Um 50 ml/Stunde für 30 Minuten, dann Erhöhung um 100 ml/Stunde	200 ml/Stunde
Weitere Infusionen	250 ml	200 ml/Stunde	-	-	200 ml/Stunde

Anpassungen der Anwendung sind vorzunehmen, wenn Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei Patienten auftreten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation):

- Bei Patienten, bei denen eine Intervention erforderlich ist (mittelschwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad 2), ist eine vorübergehende

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 wieder aufgenommen werden. Treten nach 30 Minuten keine erneuten Symptome auf, kann die Infusionsgeschwindigkeit auf die Anfangsgeschwindigkeit erhöht und anschließend wie in Tabelle 1-15 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.
- Bei Überempfindlichkeitsreaktionen oder bei Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad ≥ 3 ist die Behandlung mit SARCLISA dauerhaft abzusetzen.

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.

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

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 sowie bei 24,0 % der in der IMROZ-Studie mit Isa-VRd behandelten Patienten wurden Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, meistens leicht oder mittelschwer, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In ICARIA-MM traten alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion während der ersten SARCLISA-Infusion auf und bildeten sich bei 98 % der Infusionen am selben Tag zurück. Die häufigsten Symptome dieser Reaktionen waren Dyspnoe, Husten, Schüttelfrost und Übelkeit. Die häufigsten schweren Anzeichen und Symptome waren Hypertonie, Dyspnoe und Bronchospasmus. In IKEMA traten die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion in 99,2 % der Fälle am Tag der Infusion auf. Bei den mit Isa-Kd behandelten Patienten trat die Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion bei 94,4 % der hiervon betroffenen Patienten im ersten Behandlungszyklus auf. Alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bildeten sich zurück. Die häufigsten Symptome dieser Reaktionen waren Husten, Dyspnoe, nasale Kongestion, Erbrechen und Übelkeit. Die häufigsten schweren Anzeichen und Symptome waren Hypertonie und Dyspnoe. In IMROZ

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

traten die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bei allen Patienten am Tag der Infusion überwiegend während der ersten SARCLISA-Infusion auf und bildeten sich bei 97,3 % der Patienten am selben Tag zurück. Alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bildeten sich zurück. Die häufigsten Symptome dieser Reaktionen waren Dyspnoe und Schüttelfrost. Das häufigste schwere Anzeichen und Symptom war Hypertonie (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Allerdings wurden auch schwerwiegende Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, einschließlich schwerer anaphylaktischer Reaktionen, nach der Anwendung von SARCLISA beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Um das Risiko und Ausmaß von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion 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 wurde eine Neutropenie bei 96,1 % der Patienten in Form von auffälligen Laborwerten und bei 46,7 % der Patienten als Nebenwirkung⁽¹⁾ berichtet, 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 wurde eine Neutropenie bei 54,8 % der Patienten in Form von auffälligen Laborwerten und bei 4,5 % der Patienten als Nebenwirkung⁽¹⁾ berichtet, 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. Bei mit Isa-VRd behandelten Patienten wurde eine Neutropenie bei 87,5 % der Patienten in Form von auffälligen Laborwerten und bei 30 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet, wobei eine Neutropenie vom Grad 3-4 bei 54,4 % der Patienten als auffälliger Laborwert (35,7 % mit Grad 3 und 18,6 % mit Grad 4) und bei 30 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet wurde. Neutropenische Komplikationen wurden bei 12,5 % der Patienten beobachtet, darunter febrile Neutropenie bei 2,3 % und neutropenische Infektionen bei 10,6 % der Patienten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 antibakterielle und antivirale Prophylaxe (wie z. B. Herpes-zoster-Prophylaxe) gemäß den Therapieleitlinien sollte während der Behandlung erwogen werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Sekundäre Primärtumore

In ICARIA-MM wurden sekundäre Primärtumore (*second primary malignancies*, SPMs) bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 52,44 Monaten bei 10 Patienten (6,6 %), die mit Isa-Pd behandelt wurden, und bei 3 Patienten (2 %), die Pd erhielten, berichtet. Bei den SPMs handelte es sich bei sechs mit Isa-Pd und drei mit Pd behandelten Patienten um Hautkrebs, bei 3 mit Isa-Pd behandelten Patienten handelte es sich um andere solide Tumore als Hautkrebs (wobei ein Patient zusätzlich Hautkrebs hatte) und bei einem mit Isa-Pd behandelten Patienten um hämatologische Tumore (myelodysplastisches Syndrom) (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten setzten die Behandlung nach der Resektion des neuen Tumors fort, bis auf zwei mit Isa-Pd behandelte Patienten. Ein Patient entwickelte ein Melanom mit Metastasen und der andere Patient ein myelodysplastisches Syndrom. In der IKEMA-Studie wurden SPMs bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 56,61 Monaten bei 18 Patienten (10,2 %), die mit Isa-Kd behandelt wurden, und bei 10 Patienten (8,2 %), die Kd erhielten, berichtet. Bei den SPMs handelte es sich bei 13 Patienten (7,3 %), die mit Isa-Kd behandelt wurden, und bei 4 Patienten (3,3 %), die mit Kd behandelt wurden, um Hautkrebs. Bei 7 (4,0 %) der mit Isa-Kd behandelten Patienten und 6 (4,9 %) der mit Kd behandelten Patienten handelte es sich um andere solide Tumore als Hautkrebs und bei einem mit Kd behandelten Patienten (0,8 %) um hämatologische Tumore (akute myeloische Leukämie). Bei einem Patienten (0,6 %) im Isa-Kd-Arm war die Ätiologie des SPM unbekannt. Zwei Patienten (1,1 %) 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

3 Monaten nach Behandlungsbeginn andere solide Tumore als Hautkrebs diagnostiziert. In der IMROZ-Studie wurden SPMs bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 59,73 Monaten bei 42 Patienten (16,0 %), die mit Isa-VRd behandelt wurden (0,041 Ereignisse pro Patientenjahr), und bei 16 Patienten (8,8 %), die VRd erhielten (0,026 Ereignisse pro Patientenjahr), berichtet. Bei den SPMs handelte es sich bei 22 Patienten (8,4 %), die mit Isa-VRd behandelt wurden, und bei 7 Patienten (3,9 %), die mit VRd behandelt wurden, um Hautkrebs. Bei 17 (6,5 %) der mit Isa-VRd behandelten Patienten und 7 (3,9 %) der mit VRd behandelten Patienten handelte es sich um andere solide Tumore als Hautkrebs. Bei 3 (1,1 %) mit Isa-VRd behandelten Patienten und 2 (1,1 %) Patienten, die VRd erhielten, handelte es sich um hämatologische Tumore. Patienten mit Hautkrebs setzten die Behandlung nach der Resektion des Hautkrebses fort, bis auf jeweils einen Patienten in den beiden Behandlungsgruppen. SPMs mit Todesfolge wurden bei 6 Patienten (2,3 %), die mit Isa-VRd behandelt wurden (neuroendokrines Hautkarzinom, malignes Melanom, Plattenepithelkarzinom der Haut, Plattenepithelkarzinom der Lunge, Kolorektalkarzinom und rektales Adenokarzinom), und bei 2 Patienten (1,1 %), die VRd erhielten (Metastasen im Peritoneum und Adenokarzinom des Kolons), berichtet. Die Gesamtinzidenz von SPMs über alle mit SARCLISA behandelten Patienten beträgt 6,0 %. Ärzte sollen 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.

Tumorlysesyndrom

Bei Patienten, die Isatuximab erhalten haben, wurde über Fälle von Tumorlysesyndrom (TLS) berichtet. Die Patienten sollen engmaschig überwacht und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Interferenz mit serologischen Untersuchungen (indirekter Antiglobulin-Test)

Isatuximab bindet an CD38 (*cluster of differentiation 38*), das sich auf Erythrozyten befindet. Dies kann zu einem falsch positiven indirekten Antiglobulin-Test (indirekter Coombs-Test) führen. Diese Interferenz mit dem indirekten Coombs-Test kann für mindestens 6 Monate nach der letzten Infusion von SARCLISA bestehen bleiben. 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).

Interferenz mit der Bestimmung des kompletten Ansprechens

Isatuximab ist ein monoklonaler IgG-Kappa-Antikörper, der sowohl durch Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) als auch durch Immundefixationsassays (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 Myelom-M-Proteins 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 Pomalidomid oder Carfilzomib oder Bortezomib oder Lenalidomid 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 Immunfixationstests

Isatuximab kann durch Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) und Immunfixationsassays (IFE) detektiert werden, die zur Überwachung krankheitsbedingter monoklonaler Immunglobuline (M-Protein) angewendet 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). Bei Patienten mit persistierendem, sehr gutem partiellen Ansprechen, bei denen eine Interferenz mit Isatuximab vermutet wird, ist die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendung eines validierten Isatuximab-spezifischen IFE-Assays in Erwägung zu ziehen, um Isatuximab von verbleibendem endogenem M-Protein im Patientenserum zu unterscheiden und somit die Bestimmung eines vollständigen Ansprechens zu ermöglichen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung***

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 zurate 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. Ermüdung/Fatigue und Schwindelgefühl wurden von Patienten berichtet, die SARCLISA anwendeten, was beim Führen eines Kraftfahrzeugs oder Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen ist. Hinsichtlich der anderen mit SARCLISA angewendeten Arzneimittel sind die entsprechenden aktuellen Fachinformationen zurate zu ziehen.

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)-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**Anwendung**

- Die Infusionslösung muss durch intravenöse Infusion mittels intravenösem Infusionsbesteck (aus PE, PVC mit oder ohne DEHP, Polybutadien [PBD] oder Polyurethan [PU]) mit einem 0,22-µm-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