

**Dokumentvorlage, Version vom
04.04.2024**

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Isatuximab (SARCLISA®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 3 C

*Isatuximab in Kombination mit Bortezomib,
Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des
neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei
Erwachsenen, die für eine autologe
Stammzelltransplantation nicht geeignet sind*

**Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung**

Stand: 05.02.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	24
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	57
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	84
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	88
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	90
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	91
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	93
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	93
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	105
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	106
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	106
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	108
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	108
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	109
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	110
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	113

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: IMWG-Kriterien zur Diagnosestellung des Multiplen Myeloms	19
Tabelle 3-2: Kriterien zur Einleitung einer Therapie des Multiplen Myeloms	20
Tabelle 3-3: Revised International Staging System	21
Tabelle 3-4: Prognose nach International Staging System und Revised International Staging System	21
Tabelle 3-5: Prognostische Relevanz ausgewählter genetischer Marker	23
Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische und Gesamtinzidenz ICD-10 C90, Fallzahlen und standardisierte Neuerkrankungsraten	28
Tabelle 3-7: Geschlechtsspezifische 5- und 10-Jahresprävalenz ICD-10 C90	29
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	30
Tabelle 3-9: Herleitung der GKV-Zielpopulation.....	34
Tabelle 3-10: Übersicht über die methodischen Limitationen der Berechnung der GKV-Zielpopulation	35
Tabelle 3-11: Prognose der Inzidenz ICD-10 C90.....	36
Tabelle 3-12: Prognose der 5- bzw. 10-Jahresprävalenz ICD-10 C90.....	37
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	78
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	79
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	84
Tabelle 3-21: SARCLISA-Dosierungsschema in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason	94
Tabelle 3-22: SARCLISA-Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason.....	95
Tabelle 3-23: Infusionsgeschwindigkeiten bei Anwendung von SARCLISA.....	96

Tabelle 3-24: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan.... 107

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 110

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Phasen des Krankheitsverlaufs beim Multiplen Myelom.....	16
Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland, 2019–2020 je 100.000 Einwohner)	28
Abbildung 3-3: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHG	Anti-Human-Globulin
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
CD38	Cluster of Differentiation 38
CR	Komplette Remission (Complete Response)
CRAB	Kalzium, Niere, Anämie, Knochen (Calcium, Renal, Anemia, Bone)
CT	Computertomographie
Dara-Rd	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
Dara-VMP	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison
DEHP	Bis(2-ethylhexyl)phthalat
del	Deletion
DFL	Durchstechflasche
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGVS	Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DRST	Deutsches Register für Stammzelltransplantation
DTT	Dithiothreitol
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EHA	European Hematology Association
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	Europäische Gesellschaft für Medizinische Onkologie (European Society for Medical Oncology)
ETFE	Ethylen-Tetrafluorethylen-Copolymer

EU	Europäische Union
EVA	Ethylenvinylacetat
FB	Festbetrag
FDG-PET	Fluor-desoxyglucose-Positronenemissionstomographie
FLC	Freie Leichtkette (Free Light Chain)
FTA	Filmtablette
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HBc-Antigen	Hepatitis B-core-Antigen
HBs-Antigen	Hepatitis B-surface-Antigen
HBV	Hepatitis B-Virus
HKP	Hartkapsel
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision)
IFE	Immunfixationsassay
Ig	Immunglobulin
IMWG	International Myeloma Working Group
IRC	Independent Response 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
ISS	International Staging System
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
Konz.z.Her.e.Inf.-L	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
L-LDH	L-Lactatdehydrogenase

MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)
MM	Multiples Myelom
MPR	Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison
MPT	Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NDMM	Neu diagnostiziertes Multiples Myelom
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PBD	Polybutadien
PE	Polyethylen
PES	Polyethersulfon
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
Plv.z.Her.e.Inj.-Lsg	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung
p.o.	Peroral
PO	Polyolefin
PP	Polypropylen
PU	Polyurethan
PVC	Polyvinylchlorid
PZN	Pharmazentralnummer
R-ISS	Revised International Staging System
RKI	Robert Koch-Institut
s.c.	Subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SLiM	Sixty Percent Bone Marrow Plasma Cells, Light Chain Ratio, Magnetic Resonance Imaging
SMM	Smoldering Multiples Myelom (Smoldering Multiple Myeloma)
SPE	Serum-Protein-Elektrophorese
SPM	Sekundäre Primärtumore (second primary malignancies)
St	Stück
t	Translokation
TAB	Tabletten

TLS	Tumorlysesyndrom
VCD	Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason
VerfO	Verfahrensordnung
VMP	Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison
VRd	Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
Wirkstoffgl.	Wirkstoffgleich
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
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.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder

3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Dieses Dokument bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet (AWG): Isatuximab (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. Die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegt (G-BA 2023):

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison
oder
- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison
oder
- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison
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)

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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 AWG „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 zVT (G-BA 2023):

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison
oder
- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison
oder
- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison
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)

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.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Der Erstellung des Abschnitts 3.1 wurde die finale Niederschrift zum Beratungsgespräch zugrunde gelegt (G-BA 2023).

Das vorliegende AWG ist der aktuellen Fachinformation von Isatuximab mit Stand Januar 2025 entnommen (Sanofi 2025).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-247. Data on File.
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025. Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2025.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Anwendungsgebiet von Isatuximab (SARCLISA®)

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 (Sanofi 2025).

Definition des Multiplen Myeloms

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 (AWMF 2022). 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 (AWMF 2022; Heider 2021). 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 (AWMF 2022; Fairfield 2016). Gemäß Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) gehört das Multiple Myelom zu den B-Zell-Lymphomen (Gerecke 2016).

Das Multiple Myelom ist im Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision, ICD-10)-Katalog als C90.0 kodiert und gehört zur Gruppe C90 Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen. Innerhalb der Gruppe C90 ist das Multiple Myelom abzugrenzen von der Plasmazellenleukämie (C90.1), dem extramedullären Plasmozytom (C90.2) und dem solitären Plasmozytom (C90.3).

Ursache und Pathogenese

Die Ursache des Multiplen Myeloms ist bisher ungeklärt. Die Erkrankung zeichnet sich durch eine genetische und klinische Heterogenität aus (AWMF 2022). Als Risikofaktoren konnten ionisierende Strahlung und Stoffe, die in der Petrochemie und bei der Gummiverarbeitung eingesetzt werden, identifiziert werden (van de Donk 2021). Persönliche und familiäre Merkmale, die ein erhöhtes Risiko für das Multiple Myelom darstellen, sind vermehrte Fälle von Autoimmunkrankheiten in der Familie, Adipositas und chronische Infektionen. Auch Alter, Geschlecht und ethnische Faktoren haben einen Einfluss auf die Krankheitsentstehung (AWMF 2022; Hemminki 2012; Marinac 2020; Wallin 2011).

Dem Multiplen Myelom geht meistens eine Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS) als asymptomatische, prämaligene Vorstufe voraus (siehe Abbildung 3-1) (AWMF 2022). In dem Stadium der MGUS besteht ein erhöhtes Risiko, an einem Multiplen Myelom zu erkranken. Die Progressionsrate von einer MGUS zum Multiplen Myelom beträgt ca. 1 % pro Jahr, variiert aber je nach Subtyp (AWMF 2022). Die Prävalenz des MGUS in der Altersgruppe zwischen 45 und 75 Jahren wird in Deutschland mit 3,5 % beziffert (Eisele 2012). Eine weitere Vorstufe des Multiplen Myeloms ist das Smoldering Multiple Myelom (Smoldering Multiple Myeloma, SMM), das üblicherweise mit Knochenschmerzen einhergeht. Die Progressionsrate vom MGUS zum Multiplen Myelom beträgt in den ersten 5 Jahren nach Diagnose ca. 10 % pro Jahr und nimmt in den Folgejahren auf 3 % bzw. 1 % ab (Rajkumar 2022). Typischerweise ist zum Zeitpunkt der Diagnose des Multiplen Myeloms der M-Proteingehalt im Serum und/oder Urin erhöht. Weiterhin sind zum Zeitpunkt der Diagnose in der Regel Endorganschäden gemäß der CRAB (Kalzium, Niere, Anämie, Knochen / Calcium, Renal, Anemia, Bone)-Kriterien nachweisbar. Zudem ist bei Diagnose oftmals ein erhöhter Anteil klonaler Plasmazellen im Knochenmark, ein abnormaler freier Leichtkettenquotient > 100 oder ein Herdbefund > 1 in der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) kennzeichnend. Letztere Kriterien werden als SLiM (Sixty Percent Bone Marrow Plasma Cells, Light Chain Ratio, Magnetic Resonance Imaging)-Kriterien bezeichnet. Es entwickeln sich zwar nur wenige MGUS- und SMM-Fälle zu einem Multiplen Myelom, dennoch weisen an MGUS oder SMM erkrankte Patienten ein erhöhtes Risiko auf, ein manifestes Multiples Myelom zu entwickeln. Die Phasen des Multiplen Myeloms sind zudem durch periodisches Therapieansprechen und Krankheitsprogressionen gekennzeichnet (siehe Abbildung 3-1).

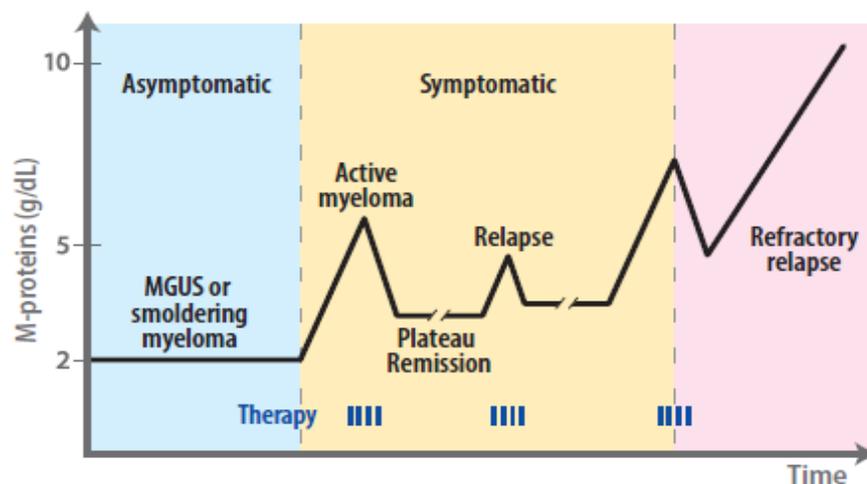


Abbildung 3-1: Phasen des Krankheitsverlaufs beim Multiplen Myelom

MGUS: Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance).

Quelle: Durie 2023

Das Multiple Myelom ist charakterisiert durch eine Akkumulation genetischer Veränderungen in Plasmazellen. Dabei kann es zu Translokationen (Verlagerung von Genabschnitten) oder Deletionen (Verlust von Genabschnitten) kommen. Primäre genetische Veränderungen des Multiplen Myeloms umfassen Trisomien und IgH-Translokationen. Sekundäre genetische Veränderungen beinhalten: Deletionen (del(1p), del(13), del(17p)), RAS-Mutationen und Translokation unter Beteiligung des Transkriptionsfaktors MYC. Die genetische Heterogenität beeinflusst das klinische Bild, den Krankheitsverlauf, das Therapieansprechen und die Prognose (AWMF 2022; Kortüm 2016). In Folge genetischer Veränderungen werden Onkogene aktiviert und die Apoptose inhibiert, so dass eine unkontrollierte Vermehrung von Myelomzellen im Knochenmark induziert wird. Die Ansammlung von malignen Myelomzellen im Knochenmark resultiert vor allem in einer variablen Anämie, Knochenschmerzen aufgrund von Knochendestruktion, einer Hyperkalzämie und einer Verschlechterung der Nierenfunktion.

Im Zuge der Erkrankung wird das Immunsystem geschwächt, so dass Infektionen die Hauptursachen für Morbidität und Mortalität darstellen. Infektionen können aber auch das Tumorwachstum fördern und die Chemosensitivität herabsetzen bis hin zur Chemoresistenz. Die Interaktion zwischen malignen Zellen und der Mikroumgebung des Knochenmarks über Zytokine und direkte Zellkontakte nimmt eine exponierte Rolle bei der Entstehung und Progression des Multiplen Myeloms ein (Pratt 2007). Die Krankheitsprogression geht mit einer zunehmenden Minderung der Lebensqualität und einem tödlichen Verlauf einher.

Im Rahmen der unkontrollierten Proliferation der Plasmazellen können im Verlauf der Erkrankung auch Zellklone mit unterschiedlichen genetischen Modifikationen entstehen. Diese können aufgrund ihres veränderten Genprofils unterschiedlich gut auf therapeutische Maßnahmen reagieren. Das Therapieprinzip sollte jedoch unabhängig von der klonalen

Heterogenität wirksam sein, so dass alle Myelomzellen gleichermaßen pharmakologisch erreicht werden können.

Natürlicher Verlauf

Da die Symptome des Multiplen Myeloms unspezifisch und vielgestaltig sind, erfolgt die Diagnosestellung oftmals zu einem späten Zeitpunkt der Erkrankung (Gerecke 2016). Etwa 25 % der Patienten sind bei Diagnosestellung beschwerdefrei (Friese 2009; Kyle 2003). Zu Beginn der Erkrankung treten diffuse Symptome wie osteolytische Knochenschmerzen (ca. 60 %), Fatigue (ca. 40 %), Leistungsminderung, Hyperkalzämie und in Folge dessen Infektneigung (ca. 10 - 20 %) sowie Gewichtsverlust (ca. 25 %) als dominierende Symptome auf (AWMF 2022). Die Fatigue ist dabei meist eine Begleiterscheinung der Anämie, die bei etwa 75 % der Patienten auftritt. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium treten pathologische Frakturen, Blutungen, Nierenfunktionsbeeinträchtigung bis hin zu Nierenversagen, schwerwiegende Infektionen und neurologische Ausfälle auf (Melton 2005; Mohty 2010; Nucci 2009). Am häufigsten betroffen sind die Niere, das Herz, der Gastrointestinaltrakt, die Leber sowie das autonome und periphere Nervensystem (AWMF 2022). Diese starken Beeinträchtigungen führen dazu, dass Patienten in ihren Alltagsaktivitäten erheblich eingeschränkt sind und im Verlauf der Erkrankung zunehmend unselbstständig und pflegebedürftig werden.

Diagnose

Die Diagnose des Multiplen Myeloms basiert auf den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) (Rajkumar 2014). Demnach erfolgt anhand des Isotyps des gebildeten monoklonalen Ig und der dazugehörigen Ig-Leichtkette die Einteilung des Multiplen Myeloms nach Paraproteintypen. Hierbei machen IgG- und IgA-Myelome ca. 80 % der Erkrankung aus. Die restlichen 20 % werden als Leichtkettenmyelome klassifiziert, die aus unvollständigen Ig (Leichtketten) bestehen (Kyle 2003). Patienten mit Multiplem Myelom mit einem IgD-, IgE- oder IgM-Myelom und asekretorischen Myelomzellen stellen hingegen eine seltene Ausprägung dar (Durie 2023).

Entscheidend für die Diagnosestellung des Multiplen Myeloms ist vor allem der Nachweis der CRAB-Merkmale und ein Plasmazellanteil im Knochenmark von $\geq 10\%$ (siehe Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2). Hyperkalzämie und erhöhte Serumkreatininwerte sind ebenfalls häufige Befunde. Diese findet man bei jeweils 15 % bzw. 20 % der Patienten. Anhand einer Anamnese und körperlichen Untersuchung werden Symptome und Beschwerden des Patienten identifiziert. Im Rahmen einer Labordiagnostik erfolgt der Nachweis von monoklonalen Proteinen mit Hilfe einer Protein-Elektrophorese (Sensitivität von bis zu 97 %) in Kombination mit einer Immunfixations-Elektrophorese und einem zusätzlichen serumfreien Leichtketten- (Free Light Chain, FLC)-Assay oder einer 24-Stunden-Sammelurinanalyse. Anhand weiterführender labordiagnostischer Verfahren werden weitere Serum-Untersuchungen durchgeführt (Gesamteiweiß-, Albumin- und β 2-Mikroglobulin-Anteil), ein Differenzialblutbild erstellt und eine Knochenmarksuntersuchung durchgeführt (siehe Tabelle 3-1 (AWMF 2022)).

Zusätzliche bildgebende Untersuchungen werden eingesetzt, um krankheitsbedingte Schäden und Beeinträchtigungen zu identifizieren. Osteolytische Knochenläsionen können mithilfe einer Ganzkörper-Computertomographie (CT), einer Positronenemissionstomographie (PET) oder eines Fluordesoxyglukose-(FDG)-PET-CTs oder mindestens einer Ganzkörper-Röntgenaufnahme nachgewiesen werden. Zur Diagnosesicherung dient eine MRT, um fokale Knochenmarksläsionen zu erkennen (Rajkumar 2022). Bei 80 % der Patienten lassen sich osteolytische Skelettläsionen nachweisen (Dao 2022).

In der nachfolgenden Tabelle 3-1 werden die IMWG-Kriterien zur Diagnosestellung des Multiplen Myeloms zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 3-1: IMWG-Kriterien zur Diagnosestellung des Multiplen Myeloms

Kriterium	Nachweisgrenze
Klonale Plasmazellen im Knochenmark	≥ 10 %
und/oder	
Monoklonales Protein im Serum	nachweisbar
und/oder	
Monoklonales Protein im Urin	nachweisbar
und	
Endorganschäden ^a	
Hyperkalzämie	Serum-Kalzium > 0,25 mmol/l (> 1 mg/dl) oberhalb des oberen Normwertes oder > 2,5 mmol/l (> 11 mg/dl)
Niereninsuffizienz	Kreatinin-Clearance < 40 ml/min oder Serum-Kreatinin > 177 µmol/l (> 2 mg/dl)
Anämie	Hämoglobinkonzentration > 20 g/l unterhalb des unteren Normwertes oder < 100 g/l
Diffuse Knochendestruktion	≥ 1 osteolytische Läsionen (Nachweis durch Röntgen, CT oder PET-CT)
oder	
Biomarker ^b	
Klonale Plasmazellinfiltration im Knochenmark	≥ 60 %
Ratio der beteiligten und nicht-beteiligten freien Leichtketten (FLC-Ratio)	≥ 100
Fokale Läsion (Nachweis durch MRT)	> 1 fokale Läsion > 1 cm in der MRT-Bildgebung
a: nach CRAB-Kriterien.	
b: nach SliM-Kriterien.	
CRAB: Kalzium, Niere, Anämie, Knochen (Calcium, Renal, Anemia, Bone); CT: Computertomographie; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); IMWG: International Myeloma Working Group; MRT: Magnet-Resonanz-Tomographie; PET-CT: Positronemissionstomographie-Computertomographie; SliM: Sixty Percent Bone Marrow Plasma Cells, Light Chain Ratio, Magnetic Resonance Imaging.	
Quellen: AWMF 2022; Rajkumar 2022	

Therapiebeginn, Stadieneinteilung und Prognose

Therapiebeginn

Die Therapieeinleitung beim Multiplen Myelom beruht auf den SliM-CRAB-Kriterien der IMWG, die durch radiologische und serologische Parameter erweitert werden (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Kriterien zur Einleitung einer Therapie des Multiplen Myeloms

Kriterium	Definition
CRAB	
Hyperkalzämie (C)	Calcium > 2,75 mmol/l (> 10,5 mg/dl) oder > 0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes
Niereninsuffizienz (R)	Kreatinin \geq 2,0 mg/dl (> 173 μ mol/l) oder GFR < 40 ml/min ^a
Anämie (A)	Hämoglobin < 10,0 g/l (< 6,21 mmol/l) oder \geq 2,0 g/l (> 1,24 mmol/l) unterhalb des unteren Normwertes
Knochenbeteiligung (B)	Nachweis mindestens einer ossären Läsion in der Bildgebung
Myelom-definierte Biomarker^b	
Knochenmarksinfiltration	Klonaler Plasmazellgehalt im Knochenmark > 60 % (zytologisch und histologisch)
Freie Leichtketten	Freier Leichtkettenquotient im Serum > 100 (betroffene / nicht betroffene Leichtkette)
Fokale Läsionen im MRT	> 1 fokale Läsion > 1 cm in der MRT-Bildgebung
<p>a: Der Kreatinin-Grenzwert dient lediglich als Richtwert; bei einer eindeutigen durch pathogene Leichtketten verursachten Nierenfunktionseinschränkung ist ein früher Therapiebeginn indiziert.</p> <p>b: SLiM-Kriterien.</p> <p>CRAB: Kalzium, Niere, Anämie, Knochen (Calcium, Renal, Anemia, Bone); GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; MRT: Magnet-Resonanz-Tomographie; SLiM: Sixty Percent Bone Marrow Plasma Cells, Light Chain Ratio, Magnetic Resonance Imaging.</p> <p>Quelle: AWMF 2022</p>	

Die Behandlung des Multiplen Myeloms kann bereits bei Erfüllung eines CRAB-Kriteriums initiiert werden (AWMF 2022). Eine weitere Therapieindikation stellt das Zutreffen eines der SLiM-Kriterien dar, die für Patienten mit hohem Risiko für Endorganschäden zur Vermeidung derselben entwickelt wurden. Es sind jedoch auch weitere Behandlungsindikationen definiert, wie (AWMF 2022):

- B-Symptomatik
- Rezidivierende Infekte
- Hyperviskositätssyndrom
- Tumorschmerzen
- Leichtketten-Amyloidose
- Symptome, deren Nicht-Behandlung zu einer weiteren Verschlechterung der Symptomatik bzw. Organfunktion führt, wie z.B. eine paraneoplastische Polyneuropathie.

Stadieneinteilung und Prognose

Eine Klassifikation bzw. Stadieneinteilung dient einer besseren Abschätzung der Prognose sowie zur Identifikation von prädiktiven Therapiemarkern. Im Jahr 2005 wurde das

International Staging System (ISS) durch die IMWG publiziert (Greipp 2005). Demnach werden Patienten mit Multiplem Myelom anhand des Serum- β 2-Mikroglobulin- und des Serumalbumin-Gehalts in 3 prognostische Subgruppen eingeteilt. Im Jahr 2016 erfolgte eine Erweiterung der ISS-Klassifikation (Revised ISS, R-ISS) um die L-Lactatdehydrogenase (L-LDH) und zytogenetischen Aberrationen als prognostische Faktoren (Palumbo 2015). Die Stadieneinteilung kann nachfolgend Tabelle 3-3 entnommen werden.

Tabelle 3-3: Revised International Staging System

R-ISS Stadium	Kriterien
I	Serum- β 2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l <u>und</u> Serumalbumin \geq 3,5 g/dl <u>und</u> Keine chromosomale Anomalie mit hohem Risiko (del(17p) und/oder t(4;14) und/oder (14;16)) <u>und</u> L-LDH unterhalb des oberen Normalwertes
II	Weder R-ISS Stadium I noch Stadium III
III	Serum- β 2-Mikroglobulin > 5,5 mg/l <u>und</u> Chromosomale Anomalie mit hohem Risiko (del(17p) und/oder t(4;14) und/oder t(14;16)) <u>oder</u> L-LDH oberhalb des oberen Normalwertes
del: Deletion; L-LDH: L-Lactatdehydrogenase; R-ISS: Revised International Staging System; t: Translokation. Quellen: AWMF 2022; Palumbo 2015	

Internationales Staging System

Eine Zusammenfassung prognostischer Daten auf Basis von ISS und R-ISS ist in Tabelle 3-4 dargestellt. Demnach reduzieren sich mit höherem Stadium die Überlebenszeit, -rate und die progressionsfreie Überlebensrate.

Tabelle 3-4: Prognose nach International Staging System und Revised International Staging System

	ISS, IMWG 2005	R-ISS, IMWG 2015	
	Überlebenszeit (Median, Monate)	Überlebensrate (5 Jahre, %)	Progressionsfreie Überlebensrate (5 Jahre, %)
Stadium I	62	82	55
Stadium II	44	62	36
Stadium III	29	40	24
IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: International Staging System; R-ISS: Revised International Staging System. Quellen: AWMF 2022; Greipp 2005; Palumbo 2015			

Minimal Residual Disease

Trotz einer kompletten Remission (CR, Complete Response) gemäß aktueller IMWG-Kriterien, kann bei einem Großteil der Patienten eine minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) mittels molekulargenetischer Methoden, Durchflusszytometrie, MRT oder PET nachgewiesen werden (Davies 2017).

Die Bedeutung der Beurteilung der MRD bei Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplem Myelom hat in den letzten Jahren immer stärker zugenommen. Das Erreichen einer MRD-Negativität im Knochenmark ist einer der stärksten Prognosefaktoren beim Multiplen Myelom (Avet-Loiseau 2020; Oliva 2020). Eine Meta-Analyse von Munshi et al. hat eindrücklich gezeigt, dass MRD-Negativität bei Patienten, die eine CR erreichen, einen klar nachweisbaren Einfluss sowohl auf das progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival; PFS) als auch auf das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) hat. Der Einfluss der MRD auf das OS wurde bei 12 durch eine systematische Literaturanalyse ermittelten Studien mit insgesamt 1.100 Patienten überprüft. Dabei konnte gezeigt werden, dass die MRD-Negativität bei Patienten mit einer CR zu einem OS-Vorteil von im Median 16 Monaten führt (98 Monate vs. 82 Monate). Die dazugehörige HR beträgt 0,57 [95 %-KI 0,46; 0,71] (Munshi 2020). Folglich werden MRD-Tests routinemäßig in klinischen Studien durchgeführt und bereits jetzt als prädiktiver Faktor verstärkt in der Standardversorgung eingesetzt. Dementsprechend überprüft die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) in Form einer aktualisierten Leitlinie, die Verwendung von MRD als Endpunkt in klinischen Studien (EMA 2022). Im Versorgungsalltag hingegen stellt die MRD-Bestimmung gemäß der Leitlinien der European Hematology Association (EHA) und der European Society for Medical Oncology (ESMO) sowie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) derzeit noch keine Standarduntersuchung bei der Therapieentscheidung des Multiplen Myeloms dar (AWMF 2022; Kumar 2016; Moreau 2017; Romano 2019). Gleichwohl wird dies diskutiert und es wird wissenschaftlich untersucht, inwieweit MRD-Analysen zukünftig zu einer verbesserten Diagnostik und erweiterten Therapieindividualisierung von Patienten mit Multiplem Myelom beitragen können. Bereits jetzt wird die MRD-Analyse verstärkt eingesetzt und hat sich im Vergleich zu anderen prognostischen Faktoren als überlegen und einer der wichtigsten Prädiktoren des klinischen Ergebnisses erwiesen (Kortüm 2016; Kostopoulos 2020).

Genetische Marker mit prognostischer Aussagekraft

Eine Zusammenfassung der prognostischen Relevanz von genetischen Hochrisiko-Markern ist Tabelle 3-5 zu entnehmen. Weitere Marker wie Hyperdiploidie (günstig), t(14:20) und gain(1q21) (ungünstig) sowie andere genetische Modifikationen und Prognose-Scores werden auf Grundlage von Genexpressionsprofilen als prognostisch relevant eingestuft (Chesi 2013; Palumbo 2015). Allerdings können genetische Marker derzeit nicht prädiktiv für eine spezifische Therapie herangezogen werden (AWMF 2022).

Tabelle 3-5: Prognostische Relevanz ausgewählter genetischer Marker

Hochrisiko	Standardrisiko
del(17p)	Alle anderen
t(4;14)	
t(14;16)	
del: Deletion; t: Translokation. Quelle: DGHO 2024	

Therapie

Bei der Entscheidung für eine Erstlinientherapie wird zunächst die Eignung bzw. Nichteignung des Patienten für eine ASZT geprüft. Die Wahl der Erstlinientherapie soll grundsätzlich in Abhängigkeit von Komorbiditäten, dem allgemeinen Gesundheitszustand und dem Patientenwunsch erfolgen. Sofern eine solche Eignung festgestellt wird, wird diese auch zumeist als Erstlinientherapie, einschließlich einer Hochdosistherapie, durchgeführt. Bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom (NDMM), die für eine ASZT nicht geeignet sind, werden laut aktueller Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) Dreifach- bzw. Vierfachkombinationen empfohlen (AWMF 2022).

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. Das langfristige Therapieziel bei Patienten mit NDMM ist die Verlängerung des PFS sowie des OS durch das Erreichen eines best- und schnellstmöglichen Ansprechens bei gleichzeitig tiefer und langanhaltender Remission (AWMF 2022).

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

Als Standardtherapien zur Erstlinienbehandlung für Patienten mit NDMM, die für eine ASZT nicht geeignet sind, sollen laut aktuellen Leitlinienempfehlungen der AWMF, DGHO und EHA-ESMO Dreifach- bzw. Vierfachkombinationen (AWMF 2022; DGHO 2024; Dimopoulos 2021) eingesetzt werden, die auf einem Immunmodulator und/oder Proteasominhibitor basieren. Dazu zählen als Therapien der ersten Wahl vor allem:

- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd)
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison (Dara-VMP)
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Dara-Rd)

Darüber hinaus werden in Leitlinien auch noch andere zugelassene Therapieoptionen aufgeführt, die jedoch als nachrangige Therapieoptionen gelten (Dimopoulos 2021):

- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison (VMP)
- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (MPT)
- Lenalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison (MPR)
- Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCD)

Zielpopulation

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason sind Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine ASZT nicht geeignet sind (Sanofi 2025). 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 peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie).

Für die beschriebene Zielpopulation besteht trotz der jüngsten erzielten Therapiefortschritte weiterhin ein großer therapeutischer Bedarf an neuen Therapien, die durch das Erreichen eines tiefen und langanhaltenden Ansprechens zu einer Langzeitremission und somit zu einem längeren OS führen. Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason stellt daher eine wichtige neue Therapieoption zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, dar (Sanofi 2025).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf

Das Multiple Myelom ist trotz großer Fortschritte in der Behandlung nicht heilbar (AWMF 2022). Patienten mit NDMM, die für eine ASZT nicht geeignet sind, haben eine verkürzte

Lebenserwartung gegenüber transplantationsgeeigneten Patienten mit NDMM, auch wenn in den letzten Jahren durch die Etablierung neuer Therapieoptionen ein längeres OS der Patienten mit Multiplem Myelom erreicht werden konnte (Rajkumar 2016).

Verlängerung der Lebenserwartung sowie ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen

Als Erstlinienbehandlung wird von den Leitlinien ASZT empfohlen. 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. Die Erkrankung zeichnet sich durch eine hohe Rezidivrate von ca. 90 % aus, wobei die Wirksamkeit von Arzneimitteln mit jeder Rezidivtherapie aufgrund der Entwicklung von Resistenzen abnimmt (AWMF 2022). Daher ist der Einsatz einer wirksamen Erstlinientherapie von besonderer Relevanz. Trotz der therapeutischen Fortschritte der jüngeren Vergangenheit, die Art und Umfang der Behandlungsoptionen für Patienten mit NDMM stetig erweiterten, besteht hier weiterhin ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf.

Da das Multiple Myelom nicht heilbar ist, liegt der Fokus der Behandlung auch auf einer möglichst langanhaltenden Remission. Besonders wichtig ist dabei ein schnelles, effektives, tiefes und vor allem langanhaltendes Ansprechen. In diesem Zusammenhang gewinnt die MRD-Negativität als Therapieziel zunehmend an Bedeutung. Die MRD-Negativität ist ein Zustand, in dem bei Patienten nach intensiver Therapie keine Krebszellen mehr nachweisbar sind. Die aktuellen IMWG-Kriterien definieren MRD-Negativität als weniger als eine Tumorzelle unter 100.000 Knochenmarkzellen (10^{-5}) bei einem Patienten, der die Kriterien für eine CR erfüllt (Kumar 2016). MRD-Negativität wird mit einem längeren OS und einem langanhaltenden Therapieansprechen assoziiert (Landgren 2016; Munshi 2017).

Im Jahr 2020 betrug das mediane Alter, in dem Männer in Deutschland an NDMM erkrankten, 74 Jahre, während es bei Frauen im Durchschnitt bei 72 Jahren lag (RKI 2023). Die 5-Jahres-Überlebensrate für Männer über 70 Jahre liegt bei 44 %. Bei Frauen derselben Altersgruppe liegt diese bei 46 % (RKI 2023). Durch die demographische Entwicklung in Deutschland, die eine zunehmend ältere Bevölkerung zur Folge hat, ist auch 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 nach wirksamen Erstlinientherapien, die über die bisherigen Therapieoptionen hinausgehen.

Lebensqualität und Sicherheit

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung nimmt die Lebensqualität der betroffenen Patienten aufgrund von krankheits- und/oder therapieassoziierten Morbiditäten ab. Daher ist der Erhalt der Lebensqualität eines der zentralen Therapieziele beim Multiplen Myelom (AWMF 2022). Bei der Erstdiagnose sind die meisten Patienten bereits von Symptomen des Multiplen Myeloms betroffen, was mit einer geringeren Lebensqualität im Vergleich zur Gesamtbevölkerung einhergeht und sich mit zunehmender Krankheitsprogression weiter verschlechtert (AWMF 2022; Robinson 2016).

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 (AWMF 2022).

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.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Isatuximab

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 zugelassen ist. Der Anti-CD-38 Antikörper Daratumumab steht bisher in der Erstlinie für ASZT nicht geeignete Patienten nur in Kombination mit Rd und 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 (Bannas 2018; Richardson 2018).

Im Rahmen der IMROZ-Studie wurde Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der von AWMF und EHA-ESMO als Erstlinienbehandlung empfohlenen Therapiekombination Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason untersucht. In der Studie konnte gezeigt werden, dass Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason den hohen Bedarf für eine hochwirksame und gut verträgliche Therapie bei Erwachsenen mit NDMM, die für eine ASZT nicht geeignet sind, decken kann.

Die Vierfachkombination Isatuximab mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zeigte in der IMROZ-Studie eine klinisch relevante Überlegenheit gegenüber der Dreifachkombination VRd bzgl. der Verlängerung der Lebenserwartung, der Tiefe und Dauer des Therapieansprechens, der MRD-Negativität, der Verbesserung der Lebensqualität und Symptome, sowie Verträglichkeit der Therapie (siehe Modul 4 sowie Facon 2024). Damit stellt Isatuximab als monoklonaler Anti-CD38-Antikörper in Kombination mit VRd eine neue, wirksame Therapieoption für Erwachsene mit NDMM, die für eine ASZT nicht geeignet sind, dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Als allgemein akzeptierte Datenquellen für die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz von Krebserkrankungen in Deutschland gelten die Zahlen des Robert Koch-Instituts (RKI) und des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD). In den vom RKI regelmäßig veröffentlichten Berichten „Krebs in Deutschland“ sowie in der ZfKD-Datenbank werden Daten zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz auf Ebene der ICD-10 C90: Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen berichtet. Dies umfasst die Diagnosen Multiples Myelom (ICD-10 C90.0), Plasmazellenleukämie (ICD-10 C90.1), Extramedulläres Plasmozytom (ICD-10 C90.2) und Solitäres Plasmozytom (ICD-10 C90.3). Dies führt dazu, dass die Angaben des RKI und ZfKD zur Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms geringfügig überschätzt sind. Im Folgenden werden der aktuellste RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ und die Datenbank des ZfKD herangezogen (RKI 2023; ZfKD 2024a, 2024b, 2024c, 2024d).

Inzidenz des MM

Gemäß den Daten des RKI lag die Gesamtanzahl der Neuerkrankungen im Jahr 2020 bei 6.710 Patienten, davon 3.010 Frauen und 3.700 Männer (siehe Tabelle 3-6) (RKI 2023). Die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate im Jahr 2020 lag bei Frauen bei 3,7/100.000 bzw. bei Männern bei ca. 5,5/100.000 (RKI 2023). Die Angaben zur Inzidenz und zu den altersstandardisierten Erkrankungsraten für die Jahre 2011–2019 sind der ZfKD Datenbank entnommen (ZfKD 2024c, 2024d).

Tabelle 3-6: Geschlechtsspezifische und Gesamtinzidenz ICD-10 C90, Fallzahlen und standardisierte Neuerkrankungsraten

Jahr	Fallzahlen			Standardisierte Neuerkrankungsrate ^a	
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen
2011	3.792	3.109	6.901	6,5	4,2
2012	3.778	3.082	6.860	6,4	4,1
2013	3.774	3.085	6.859	6,2	4,1
2014	3.777	3.166	6.943	6,1	4,1
2015	4.063	3.290	7.353	6,5	4,2
2016	4.204	3.204	7.408	6,5	4,0
2017	3.971	3.184	7.155	6,1	4,1
2018	3.770	2.931	6.701	5,7	3,7
2019	3.741	2.949	6.690	5,6	3,6
2020	3.700	3.010	6.710	5,5	3,7

a: Altersstandardisiert nach altem Europastandard (Europabevölkerung 1976), pro 100.000 Einwohner.
 ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision
 Quellen: RKI 2023; ZfKD 2024c, 2024d

Die Neuerkrankungsraten beim Multiplen Myelom weisen geschlechts- und altersspezifische Unterschiede auf. Das Multiple Myelom betrifft Männer häufiger als Frauen und die Inzidenz steigt mit höherem Alter deutlich an (RKI 2023). Die meisten Erkrankungsfälle in beiden Geschlechtern sind in der Altersgruppe 70–79 Jahre vorzufinden (AWMF 2022; ZfKD 2024c, 2024d). Die höchste Neuerkrankungsrate liegt sowohl bei Männern wie auch bei Frauen in der Altersgruppe 80–84 Jahre (RKI 2023).

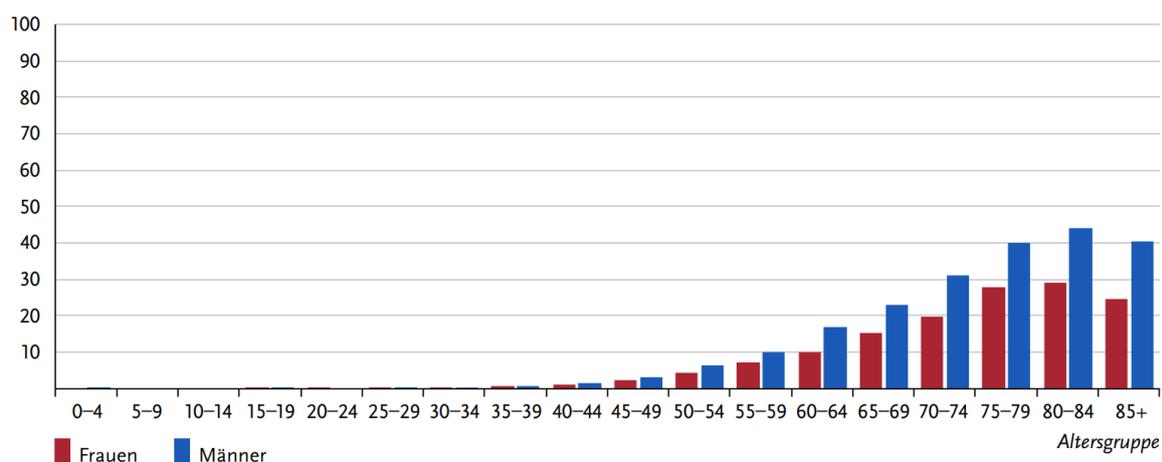


Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland, 2019–2020 je 100.000 Einwohner)

Quelle: RKI 2023

In nahezu allen Altersgruppen ist eine höhere Neuerkrankungsrate von Männern gegenüber Frauen nachweisbar (siehe Abbildung 3-2). Das mittlere Sterbealter wird im Jahr 2020 mit ca. 80 Jahren bei Frauen und ca. 77 Jahren bei Männern angegeben (RKI 2023).

Prävalenz des Multiplen Myeloms

Das ZfKD und das RKI machen Angaben zur 5- bzw. 10-Jahresprävalenz. Beide Prävalenzen beruhen auf den Neuerkrankungen abzüglich der Sterbefälle in diesem Zeitraum. Patienten, die zu Beginn des Zeitraums bereits erkrankt waren, werden nicht berücksichtigt. Die Prävalenzangaben stellen daher tendenziell eine Unterschätzung dar.

Für die 5-Jahresprävalenz werden aus der ZfKD-Datenbank Angaben für die Jahre von 2011–2019 herangezogen. Zu der 10-Jahresprävalenz werden in der ZfKD-Datenbank Angaben für die Jahre von 2011–2019 gemacht (siehe Tabelle 3-7). Die Daten für das Jahr 2020 werden dem aktuellen RKI-Bericht über Krebs in Deutschland entnommen (RKI 2023).

Tabelle 3-7: Geschlechtsspezifische 5- und 10-Jahresprävalenz ICD-10 C90

Jahr	5-Jahresprävalenz			10-Jahresprävalenz		
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt
2011	10.682	9.096	19.778	14.404	12.195	26.599
2012	11.085	9.353	20.438	15.083	12.602	27.685
2013	11.300	9.434	20.734	15.639	12.773	28.412
2014	11.482	9.575	21.057	16.067	13.235	29.302
2015	11.944	9.879	21.823	16.782	13.770	30.552
2016	12.333	9.849	22.182	17.472	14.032	31.504
2017	12.384	9.888	22.272	17.773	14.318	32.091
2018	12.480	9.861	22.341	17.980	14.386	32.366
2019	12.383	9.529	21.912	17.996	14.164	32.160
2020	12.700	9.900	22.600	18.800	15.000	33.800

ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision
 Quellen: RKI 2023; ZfKD 2024a, 2024b

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Isatuximab (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.	3.778–3.976	3.315–3.489 ^a
<p>a: Der Anteil der Personen in der GKV beträgt basierend auf 74,2 Millionen Versicherten in der GKV im Jahr 2023 (BMG 2023, S. 62) und einer Gesamtbevölkerung von 84,6 Millionen im Jahr 2023 (Destatis 2024, S. 1) 87,75 %.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.</p> <p>Quelle: Eigene Berechnungen gemäß Sanofi 2024</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-1 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Die Zielpopulation für Isatuximab ist gemäß AWG durch folgende Charakteristika gekennzeichnet (Sanofi 2025).

- Vorliegen eines symptomatischen Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0),
- neu diagnostiziert,
- für eine ASZT nicht geeignet.

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden epidemiologische Daten des ZfKD und des RKI herangezogen. Die einzelnen Schritte zur Herleitung der GKV-Zielpopulation sind in Abbildung 3-3 und in Tabelle 3-9 dargestellt.

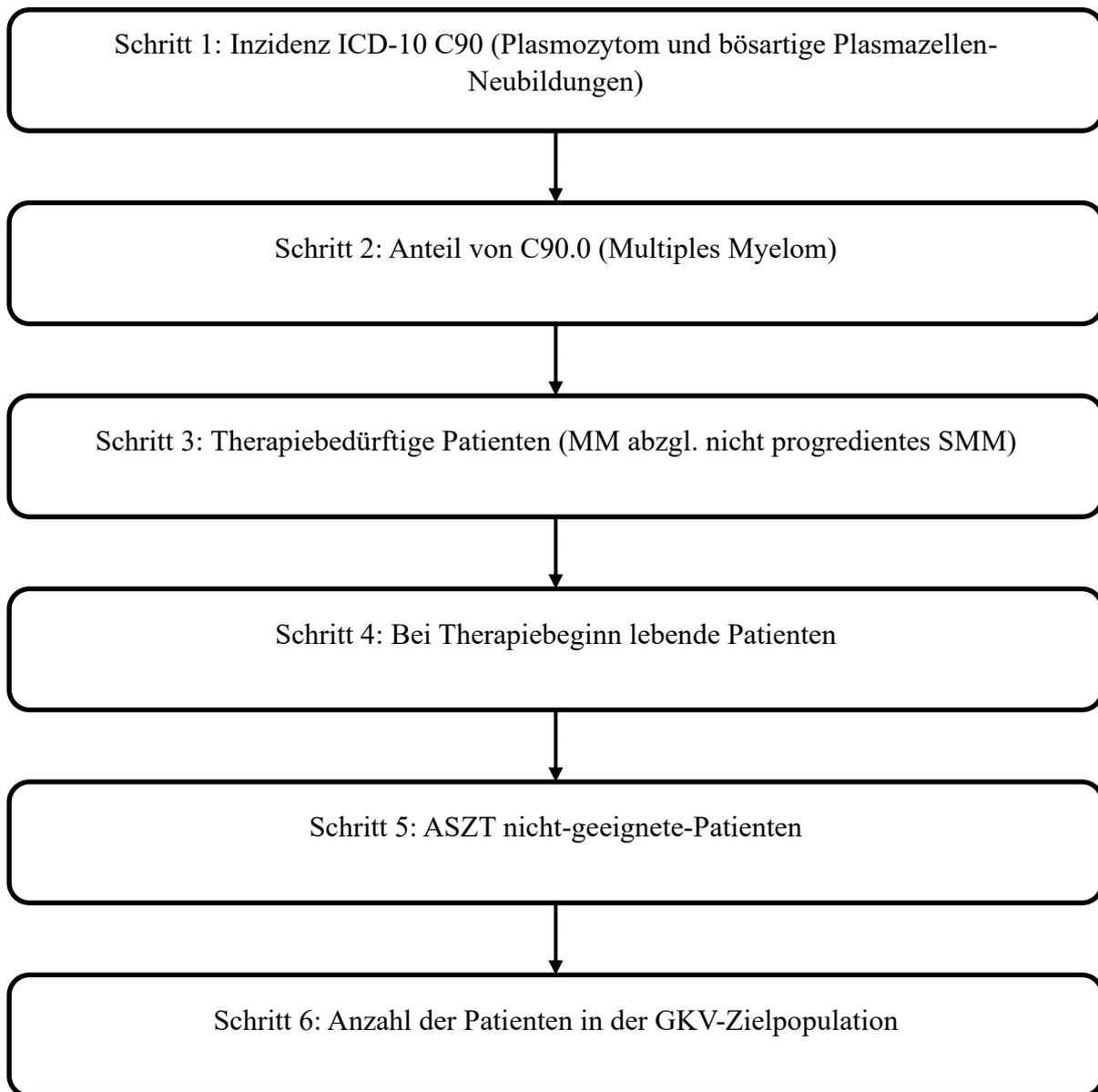


Abbildung 3-3: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision; MM: Multiples Myelom; SMM: Smoldering Multiples Myelom

Quelle: Eigene Abbildung

Schritt 1: Neuerkrankungen von ICD-10 C90

Als Grundlage für die Berechnung der Zielpopulation wird die Inzidenz des Multiplen Myeloms im Jahr 2020 herangezogen. Dies sind die aktuellsten für Deutschland verfügbaren

Daten und sind dem Bericht Krebs in Deutschland 2019/2020 entnommen (RKI 2023, S. 130). Die darin angegebenen Fallzahlen sind unter der ICD-10 C90 (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) Diagnose zusammengefasst und beziehen sich sowohl auf Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche. Die Fallzahlen für Kinder und Jugendliche sind jedoch vernachlässigbar gering (unter 20 Fälle) und werden daher im Folgenden nicht explizit ausgeschlossen. Im Jahr 2020 wurden bei Frauen 3.010 Neuerkrankungen und bei Männern 3.700 Neuerkrankungen dokumentiert. Die Inzidenz liegt somit bei 6.710 Patienten.

Schritt 2: Anteil des Multiplen Myeloms (C90.0) an C90

Die Diagnose ICD-10 C90 beinhaltet neben der Diagnose Multiples Myelom (C90.0) zusätzlich die Diagnosen Plasmazellenleukämie (C90.1), Extramedulläres Plasmozytom (C90.2) sowie Solitäres Plasmozytom (C90.3). Daher muss als weiterer Berechnungsschritt der Anteil des Multiplen Myeloms an der C90-Diagnose identifiziert werden.

Einige Landeskrebsregister schlüsseln diese Unterdiagnose in ihren Datensätzen auf (Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Saarland und Schleswig-Holstein). Der Anteil der C90.0-Diagnosen an den C90-Diagnosen wurde für jedes Bundesland berechnet und anschließend gewichtet gemittelt (Sanofi 2024). Insgesamt 95,5 % der C90-Diagnosen entfallen in diesen Bundesländern unter die Diagnose Multiples Myelom C90.0 (Krebsregister Bremen 2024; Krebsregister Hamburg 2024; Krebsregister Niedersachsen 2024; Krebsregister Saarland 2024; Krebsregister Schleswig Holstein 2024; Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen 2024). Es ist davon auszugehen, dass dieser Anteil auf das gesamte Bundesgebiet übertragen werden kann, da keine Erkenntnisse zu regionalen Unterschieden vorliegen und die zur Berechnung eingeschlossenen Fallzahlen 40,7 % der Gesamtneuerkrankungen im Jahr 2020 abbilden. Unter Berücksichtigung des berechneten Anteils liegt die Anzahl der Patienten mit einem NDMM im Jahr 2020 bei 6.408 (6.710 x 95,5 %).

Schritt 3: Anteil der therapiebedürftigen Patienten (Multiples Myelom abzgl. nicht-progredientes Smoldering Multiples Myelom)

Nicht alle Patienten mit der Diagnose ICD-10 C90.0 sind therapiebedürftig. Bei einigen Patienten liegt lediglich die Vorstufe SMM vor. Diese Vorstufe kann zur Entwicklung eines Multiplen Myeloms führen, dies ist jedoch nicht immer der Fall. Diese Patienten sind in diesem Fall nicht therapiebedürftig und werden deswegen in der Berechnung der Zielpopulation nicht berücksichtigt.

In vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im gleichen AWG wurde für den Anteil der SMM-Patienten an der C90.0-Population oft eine Spanne von 8 %–15 % angenommen (IQWiG 2018, S. 56-59; IQWiG 2020, S. 46-49; Janssen-Cilag GmbH 2018, S. 37-38; Janssen-Cilag GmbH 2020, S. 42-43). Für eine sachgemäße Berechnung darf jedoch nicht die gesamte Anteilsspanne abgezogen werden, da bei einigen Patienten von einer Krankheitsentwicklung auszugehen ist. Aus diesem Grund ist der erwartete Anteil an Patienten abzuziehen, die ein nicht-progredientes SMM aufweisen.

Der Anteil dieser Patienten liegt zwischen 3,74 % und 7,02 % (Janssen-Cilag GmbH 2021, S. 31-33). Diese Zahlen wurden früheren Nutzenbewertungsverfahren entnommen und basieren

auf Patientendaten der Mayo-Klinik. Unter der Berücksichtigung dieser Spanne verbleiben nach diesem Berechnungsschritt 5.958 - 6.168 (6.408 - (6.408 x 3,74 %) bzw. 6.408 - (6.408 x 7,02 %)) Patienten in der Zielpopulation.

Schritt 4: Anteil der Patienten, die zu Therapiebeginn leben

Es ist davon auszugehen, dass ein Teil der Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom bereits vor Beginn der Therapie verstirbt und deswegen von der Berechnung ausgeschlossen werden muss. Aufgrund fehlender Angaben aus der Literatur wird ein Anteil von 6,54 %, die zu Therapiebeginn verstorben sind, auf Basis von Krankenkassendaten aus der Nutzenbewertung von Daratumumab im selben AWG herangezogen (Janssen-Cilag GmbH 2020, S. 43; Janssen-Cilag GmbH 2021, S. 34). Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation liegt somit nach diesem Berechnungsschritt zwischen 5.568 und 5.765 (5.958 x 93,46 % bzw. 6.168 x 93,46 %).

Schritt 5: Anteil der Patienten, der nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist

Die Datengrundlage für diesen Berechnungsschritt bildet der Jahresbericht 2022 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantation (DRST) (DRST 2022, S. 21). In diesem Bericht werden unter anderem die jährlichen autologen Ersttransplantationen nach verschiedenen Indikationen aufgeschlüsselt. Mit Hilfe der Anzahl der Stammzelltransplantationen für die Behandlung eines Multiplen Myeloms kann der Anteil der Patienten mit einer ASZT ermittelt werden. Es wird die Annahme getroffen, dass der Anteil der nicht-transplantierten Patienten dem Anteil der Patienten entspricht, der nicht für eine ASZT geeignet ist.

Für die weitere Berechnung wird daher der Anteil der durchgeführten ASZT an der Gesamtzahl der neu diagnostizierten Patienten herangezogen. Hierzu wird für die Jahre 2011–2020 die Anzahl der neu diagnostizierten Patienten ermittelt. Anhand der anschließenden Bestimmung des gewichteten Mittels der Anteile der Jahre in diesem Zeitraum kann ein aussagekräftiger Wert zu Patienten, die eine ASZT erhalten, ermittelt werden.

Der Anteil an Patienten mit NDMM, die eine ASZT erhalten haben, liegt nach eigener Berechnung auf Basis der Daten des DRST bei 31,04 %–32,14 % (Tabelle 3-9). Der Anteil der Patienten mit NDMM, die für eine ASZT nicht geeignet sind, liegt dementsprechend zwischen 67,86 %–68,96 %. Damit verbleiben 3.778–3.976 Patienten (5.568 x 67,86 % bzw. 5.765 x 68,96 %) in der Zielpopulation.

Schritt 6: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Anzahl der Patienten der Zielpopulation, die in der GKV versichert sind, wird über den Anteil der GKV-Versicherten im Jahr 2023 berechnet. Dafür wird der Quotient aus der Anzahl der Versicherten in der GKV und der Anzahl der in Deutschland lebenden Menschen gebildet. In Deutschland lebten im September 2023 84.607.000 Menschen. Davon waren 74.242.677 Menschen in der GKV versichert (BMG 2023, S. 62; Destatis 2024, S. 1). Der Anteil der Bevölkerung, der in der GKV versichert ist, beträgt somit 87,75 % (74.242.677/84.607.000 x 100).

Somit beträgt die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt 3.315–3.489 Patienten (3.778 x 87,75 % bzw. 3.976 x 87,75 %). Diese Größenordnung der GKV-Zielpopulation stimmt mit den G-BA-Beschlüssen aus bisherigen Verfahren (G-BA 2019, S. 6; G-BA 2022, S. 9; G-BA 2024, S. 14) überein.

Tabelle 3-9: Herleitung der GKV-Zielpopulation

#	Berechnungsschritt	Anteil	Min	Max	Quelle
1	Anzahl der neuerkrankten Patienten (ICD-10 C90) in 2020	100 %	6.710		(RKI 2023, S. 130)
2	Anteil des MM (C90.0) an ICD-10 C90	95,50 %	6.408		(Krebsregister Bremen 2024; Krebsregister Hamburg 2024; Krebsregister Niedersachsen 2024; Krebsregister Saarland 2024; Krebsregister Schleswig Holstein 2024; Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen 2024)
3	Anteil der therapiebedürftigen Patienten (MM abzgl. nicht progredientes SMM, 3,74 % - 7,02 %)	92,98 % - 96,26 %	5.958	6.168	(IQWiG 2018, S. 56-59; IQWiG 2020, S. 46-49; Janssen-Cilag GmbH 2018, S. 37-38; Janssen-Cilag GmbH 2020, S. 42-43; Janssen-Cilag GmbH 2021, S. 31-33).
4	Anteil der Patienten, die zu Therapiebeginn leben (Therapiebedürftige Patienten abzgl. der Patienten, die vor Therapiebeginn versterben, 6,54 %)	93,46 %	5.568	5.765	(Janssen-Cilag GmbH 2020, S. 43; Janssen-Cilag GmbH 2021, S. 34)
5	Anteil der Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	67,86 %–68,96 %	3.778	3.976	(DRST 2022, S. 21)
6	GKV-Zielpopulation	87,75 %	3.315	3.489	(BMG 2023, S. 62; Destatis 2024, S. 1)
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision; MM: Multiples Myelom, SMM: Smoldering Multiples Myelom. Quelle: Eigene Berechnungen gemäß Sanofi 2024					

Methodische Limitationen

Nachfolgend werden die methodischen Limitationen der Berechnung der GKV-Zielpopulation dargestellt.

Tabelle 3-10: Übersicht über die methodischen Limitationen der Berechnung der GKV-Zielpopulation

Limitationen	
1	<p>Inzidenz des C90</p> <p>Für die Berechnung wird auf Daten des RKI und des ZfKD zurückgegriffen, deren aktuelle Daten die Jahre 2019 bzw. 2020 sind. Das Jahr 2020 entstammt dem RKI-Bericht, da die ZfKD-Datenbank nur Datenpunkte bis 2019 darstellt (Stand Oktober 2024). Dies führt dazu, dass die Inzidenzzahl, die für die Berechnung der Zielpopulation verwendet wird, nicht aus der gleichen Quelle wie die Daten für die Vorjahre stammt, die zur Berechnung genutzt wird. Insgesamt sollte dies aber einen begrenzten Effekt auf die Aussagekraft der Berechnung haben, da das RKI sich bei seinen Berichten zu Krebs in Deutschland in der Regel auf Daten des ZfKD bezieht.</p>
2	<p>Anteil der Patienten mit ICD-10 C90 Diagnose</p> <p>Nicht alle Bundesländer weisen in ihren öffentlich verfügbaren Datenbanken die ICD-10-Diagnose C90 in die entsprechenden Untertypen aus. Daher kann nicht vollends nachvollzogen werden, inwieweit die hier herangezogenen Werte repräsentativ sind. Da allerdings nichts bzgl. lokalen Häufungen von Multiplen Myelom-Fällen in bestimmten Bundesländern bekannt ist, kann davon ausgegangen werden, dass der berechnete Anteil an C90.0-Diagnosen auf das gesamte Bundesgebiet ausgeweitet werden kann.</p>
3	<p>Anteil nicht-progredientes SMM</p> <p>Die Anteile in Berechnungsschritt 3 werden bisherigen Multiplen Myelom-Verfahren entnommen. Die dort aufgeführten Anteile beruhen auf einer Kassendatenanalyse. Die Ergebnisse und verwendeten Methoden dieser Analyse sind nicht öffentlich einsehbar, zusätzlich liegt die Anfertigung der Analyse schon einige Jahre in der Vergangenheit. Die Anteile werden dennoch für die Verwendung genutzt, da nicht von einer Veränderung im üblichen Krankheitsverlauf des SMM in den letzten Jahren auszugehen ist.</p>
4	<p>Anteil der Patienten, die vor Therapiebeginn leben</p> <p>Für den Anteil der Patienten, die vor Therapiebeginn leben, wird auf die genannte, nicht öffentlich einsehbare Kassendatenanalyse Bezug genommen. Auch hier ist nicht mit einer Veränderung des Anteils in den letzten Jahren zu rechnen. Insgesamt sollte die Nutzung dieses Anteils keine große Ungenauigkeit in die Berechnung einbringen.</p>
5	<p>Anteil der ASZT nicht-geeigneten Patienten</p> <p>Bei der Berechnung des Anteils der Patienten, der nicht für eine ASZT geeignet ist, wird die Annahme getroffen, dass jeder Patient, der für eine ASZT geeignet ist, diese Behandlung auch erhält. Auch wenn es im Versorgungsalltag Patienten gibt, für die aus verschiedenen Gründen eine ASZT nicht in Frage kommt, ist von einem kleinen Anteil auszugehen. Die Berechnung des Anteils an ASZT ungeeigneten Patienten ist daher dennoch plausibel. Die Höhe des Anteils liegt in der gleichen Größenordnung, die schon in anderen Verfahren in diesem Anwendungsgebiet akzeptiert wurde.</p>
6	<p>GKV-Zielpopulation</p> <p>Der Berechnung der GKV-Zielpopulation werden Daten aus September 2023 zugrunde gelegt und insgesamt als plausibel eingeschätzt. Die Größenordnung der GKV-Zielpopulation stimmt mit vorangegangenen Verfahren im Multiplen Myelom überein.</p>
<p>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision; RKI: Robert Koch-Institut; SMM: Smoldering Multiples Myelom; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten.</p>	

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Änderung der Inzidenz bis zum Jahr 2030

Die Berechnung der Inzidenz- und Prävalenzentwicklung für die nächsten 5 Jahre basiert auf der Annahme einer gleichbleibenden jährlichen Veränderungsrate, welche linear in die Zukunft fortgeschrieben wird. Dieser Ansatz wurde auch in bisherigen Dossiers zum Multiplen Myelom gewählt. Zur Berücksichtigung der Unsicherheit werden die Zahlen des ZfKD und RKI zwischen den Jahren 2011–2020 bzw. 2016–2020 verwendet (RKI 2023; ZfKD 2024c).

Für die Inzidenzentwicklung ergibt sich eine mittlere jährliche Veränderungsrate von -0,31 % bzw. -2,44 % für die Gesamtpopulation (siehe Tabelle 3-11). Bei getrennter Betrachtung der Geschlechter ergibt sich für weibliche Patienten eine Veränderungsrate von -0,36 % bzw. -1,55 % und für männliche Patienten ein Wert von -0,27 % bzw. -3,14 % (Sanofi 2024).

Somit ergibt sich für das Jahr 2030 eine prognostizierte Inzidenz von 5.239–6.503 Patienten (siehe Tabelle 3-11 (Sanofi 2024)). Für die Herleitung der Zahlen wird jeweils mit dem ungerundeten Wert der Veränderungsrate gerechnet.

Grundsätzlich besteht bei der Prognose der Inzidenz eine Unsicherheit, die zu einer Überschätzung der Minderungsrate führen kann. Die Unsicherheiten ergeben sich aus den jährlichen Schwankungen in den vom ZfKD berichteten Neuerkrankungen, die sich auch in den Anpassungen der Prognose des RKI niederschlagen.

Tabelle 3-11: Prognose der Inzidenz ICD-10 C90

	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
-2,44 %	6.546	6.386	6.230	6.078	5.929	5.784	5.643	5.505	5.370	5.239
-0,31 %	6.689	6.668	6.647	6.626	6.605	6.584	6.563	6.543	6.523	6.503
Mittlere jährliche Veränderungsrate der Inzidenz:										
(2016 – 2020): $\sqrt[4]{\frac{\text{Inzidenz 2020}}{\text{Inzidenz 2016}}} - 1 = \sqrt[4]{\frac{6.710}{7.408}} - 1 = -2,44 \%$										
(2011 – 2020): $\sqrt[9]{\frac{\text{Inzidenz 2020}}{\text{Inzidenz 2011}}} - 1 = \sqrt[9]{\frac{6.710}{6.901}} - 1 = -0,31 \%$										
ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision										
Quellen: RKI 2023; ZfKD 2024c; Eigene Berechnungen gemäß Sanofi 2024										

Änderung der 5- und 10-Jahresprävalenz bis zum Jahr 2030

Die Prävalenzentwicklung in den nächsten 5 Jahren wird auf Basis der 5- und der 10-Jahresprävalenz berechnet. Basierend auf den Angaben zu den 5-Jahresprävalenzen zwischen 2016 und 2020 bzw. 2011 und 2020 ergibt sich eine jährliche mittlere Steigerungsrate von 0,47 % bzw. 1,49 %. Basierend auf den Angaben zu den 10-Jahresprävalenzen zwischen

2016 und 2020 bzw. 2011 und 2020 ergibt sich eine jährliche mittlere Steigerungsrate von 1,77 % bzw. 2,70 % (RKI 2023; ZfKD 2024a, 2024b).

Basis für die Prognose bis 2030 sind die aus der ZfKD-Datenbank entnommenen Zahlen zur 5- und 10-Jahresprävalenz für die Jahre 2011–2019 (ZfKD 2024a, 2024b). Die entsprechenden Zahlen für das Jahr 2020 werden dem RKI-Bericht aus dem Jahr 2023 entnommen (RKI 2023). Somit ergibt sich für das Jahr 2030 eine prognostizierte 5-Jahresprävalenz von 23.680–26.210 Patienten bzw. eine prognostizierte 10-Jahresprävalenz von 40.297–44.110 Patienten (siehe Tabelle 3-12). Für die Herleitung der Zahlen wird jeweils mit dem ungerundeten Wert der Steigerungsrate gerechnet.

Tabelle 3-12: Prognose der 5- bzw. 10-Jahresprävalenz ICD-10 C90

Jahre	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
Steigerung	5-Jahresprävalenz, prognostiziert									
0,47 %	22.706	22.812	22.919	23.026	23.134	23.242	23.351	23.460	23.570	23.680
1,49 %	22.937	23.279	23.627	23.980	24.338	24.701	25.070	25.444	25.824	26.210
Steigerung	10-Jahresprävalenz, prognostiziert									
1,77 %	34.400	35.010	35.631	36.263	36.906	37.561	38.227	38.905	39.595	40.297
2,70 %	34.712	35.648	36.610	37.598	38.612	39.654	40.724	41.823	42.951	44.110
Mittlere jährliche Steigerungsrate 5-Jahres-Prävalenz:										
(2016–2020): $\sqrt[4]{\frac{5\text{-J.-Prävalenz 2020}}{5\text{-J.-Prävalenz 2016}}} - 1 = \sqrt[4]{\frac{22.600}{22.182}} - 1 = 0,47 \%$										
(2011–2020): $\sqrt[9]{\frac{5\text{-J.-Prävalenz 2020}}{5\text{-J.-Prävalenz 2011}}} - 1 = \sqrt[9]{\frac{22.600}{19.778}} - 1 = 1,49 \%$										
Mittlere jährliche Steigerungsrate 10-Jahres-Prävalenz:										
(2016–2020): $\sqrt[4]{\frac{10\text{-J.-Prävalenz 2020}}{10\text{-J.-Prävalenz 2011}}} - 1 = \sqrt[4]{\frac{33.800}{31.504}} - 1 = 1,77 \%$										
(2011–2020): $\sqrt[9]{\frac{10\text{-J.-Prävalenz 2020}}{10\text{-J.-Prävalenz 2011}}} - 1 = \sqrt[9]{\frac{33.800}{26.599}} - 1 = 2,70 \%$										
ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision										
Quellen: RKI 2023; ZfKD 2024a, 2024b; Eigene Berechnungen gemäß Sanofi 2024										

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Isatuximab	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
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: Eigene Berechnungen gemäß Sanofi 2024			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die gesamte Population im vorliegenden AWG von Isatuximab besteht ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen mit Ausmaß beträchtlich.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Isatuximab beträgt 3.315–3.489 Patienten und wurde in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum

der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Beschreibung des Krankheitsbildes und therapeutischen Bedarfs in Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2 wurde medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur herangezogen. Informationen zu einzelnen Wirkstoffen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (AbZ 2024; Baxter 2024; BMS 2023; Janssen 2024a, 2024b; medac 2021). Zudem wurden internationale und national anerkannte Leitlinien herangezogen (AWMF 2022; DGHO 2024; Dimopoulos 2021).

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz des Multiplen Myeloms in Deutschland in Abschnitt 3.2.3 wurde eine orientierende bibliographische Recherche in MEDLINE via PubMed durchgeführt. Die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz basieren auf dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ des RKI und der Datenbank des ZfKD (RKI 2023; ZfKD 2024a, 2024b, 2024c, 2024d).

Zur Herleitung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt und die identifizierten Publikationen im Abschnitt 3.2.4 beschrieben. Zudem erfolgte eine Einordnung der Patientenzahlen zu früheren Beschlüssen des G-BA. Die Angaben zum Anteil der GKV-Versicherten basieren auf Daten zur deutschen Bevölkerung des Statistischen Bundesamts und Daten zur Anzahl an GKV-Versicherten vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG 2023; Destatis 2024; Janssen-Cilag GmbH 2020, 2021).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbZ-Pharma GmbH (AbZ) 2024. *Fachinformation Lenalidomid AbZ Hartkapseln: Stand: März 2024*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023565/Lenalidomid%20AbZ%20Hartkapseln>, abgerufen am: 09.12.2024.

2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) 2022. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf, abgerufen am: 09.12.2024.
3. Avet-Loiseau H., Ludwig H., Landgren O. et al. 2020. *Minimal Residual Disease Status as a Surrogate Endpoint for Progression-free Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Studies: A Meta-analysis*. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 20 (1), S. e30-e37.
4. Bannas P. und Koch-Nolte F. 2018. *Perspectives for the Development of CD38-Specific Heavy Chain Antibodies as Therapeutics for Multiple Myeloma*. *Frontiers in immunology* 9 (2559), S. 1–6.
5. Baxter Oncology GmbH (Baxter) 2024. *Fachinformation Endoxan: Stand: April 2024*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000728>, abgerufen am: 09.12.2024.
6. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2023. *Fachinformation Thalidomid BMS® 50 mg Hartkapsel: Stand: Juli 2023*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/011019>, abgerufen am: 09.12.2024.
7. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2023. *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar-November 2023: Ergebnisse der GKV-Statistik KM1*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2023.pdf, abgerufen am: 09.12.2024.
8. Chesi M. und Bergsagel P. L. 2013. *Molecular pathogenesis of multiple myeloma: basic and clinical updates*. *International journal of hematology* 97 (3), S. 313–323.
9. Dao A., McDonald M. M., Savage P. B. et al. 2022. *Preventing osteolytic lesions and osteomyelitis in multiple myeloma*. *Journal of bone oncology* 37, S. 100460.
10. Davies F. E. 2017. *Is molecular remission the goal of multiple myeloma therapy?* *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2017 (1), S. 205–211.
11. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2024. *Multiples Myelom - Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 09.12.2024.
12. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen (DRST) 2022. *Jahresbericht 2022*. Verfügbar unter: <https://drst.de/drst/download/jb2022.pdf>, abgerufen am: 09.12.2024.
13. Dimopoulos M. A., Moreau P., Terpos E. et al. 2021. *Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†*. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 32 (3), S. 309–322.

14. Durie B. G. M. 2023. *International Myeloma Foundation: Concise Review of Relapsed and Refractory Myeloma: September 2023 Edition*. Verfügbar unter: <https://www.myeloma.org/resource-library/concise-review>, abgerufen am: 09.12.2024.
15. Eisele L., Dürig J., Hüttmann A. et al. 2012. *Prevalence and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and light-chain MGUS in Germany*. *Annals of hematology* 91 (2), S. 243–248.
16. European Medicines Agency (EMA) 2022. *Reflection paper on the use of measurable residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-measurable-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies_en.pdf, abgerufen am: 09.12.2024.
17. Facon T., Dimopoulos M.-A., Leleu X. P. et al. 2024. *Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma*. *The New England journal of medicine* 0 (0), S. 0.
18. Fairfield H., Falank C., Avery L. et al. 2016. *Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments*. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1364 (1), S. 32–51.
19. Friese C. R., Abel G. A., Magazu L. S. et al. 2009. *Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma*. *Leukemia & lymphoma* 50 (3), S. 392–400.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *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: neu diagnostiziertes Multiples Myelom)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3724/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_BAnz.pdf, abgerufen am: 09.12.2024.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Daratumumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5337/2022-03-18_AM-RL-XII_Daratumumab_D-736_BAnz.pdf, abgerufen am: 09.12.2024.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6611/2024-05-16_AM-RL-XII_Daratumumab_D-1014_BAnz.pdf, abgerufen am: 09.12.2024.

23. Gerecke C., Fuhrmann S., Striffler S. et al. 2016. *The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma*. Deutsches Arzteblatt international 113 (27-28), S. 470–476.
24. Greipp P. R., San Miguel J., Durie B. G. M. et al. 2005. *International staging system for multiple myeloma*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 23 (15), S. 3412–3420.
25. Heider M., Nickel K., Högner M. et al. 2021. *Multiple Myeloma: Molecular Pathogenesis and Disease Evolution*. Oncology research and treatment 44 (12), S. 672–681.
26. Hemminki K., Liu X., Försti A. et al. 2012. *Effect of autoimmune diseases on incidence and survival in subsequent multiple myeloma*. Journal of hematology & oncology 5, S. 59.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. *Daratumumab (multiples Myelom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2624/2018-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab-D-403.pdf, abgerufen am: 09.12.2024.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. *Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) –: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3517/2020-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-521.pdf, abgerufen am: 09.12.2024.
29. Janssen-Cilag GmbH 2018. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Daratumumab (Darzalex®) Modul 3A*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2622/2018-09-28_Modul3A_Daratumumab.pdf, abgerufen am: 09.12.2024.
30. Janssen-Cilag GmbH 2020. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Daratumumab (Darzalex®) Modul 3A*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3508/2020-02-14_Modul3A_Daratumumab.pdf, abgerufen am: 09.12.2024.
31. Janssen-Cilag GmbH 2021. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Daratumumab (Darzalex®) Modul 3A*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5160/2021_09_30_Modul3A_Daratumumab.pdf, abgerufen am: 09.12.2024.
32. Janssen-Cilag International NV (Janssen) 2024a. *Fachinformation DARZALEX® 1.800 mg Injektionslösung: Stand: Oktober 2024*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023056>, abgerufen am: 09.12.2024.
33. Janssen-Cilag International NV (Janssen) 2024b. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: Oktober 2024*. Verfügbar unter: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Germany/SMPC/DE-PL-0009.pdf>, abgerufen am: 09.12.2024.
34. Kortüm K. M., Mai E. K., Hanafiah N. H. et al. 2016. *Targeted sequencing of refractory myeloma reveals a high incidence of mutations in CRBN and Ras pathway genes*. Blood 128 (9), S. 1226–1233.

35. Kostopoulos I. V., Ntanasis-Stathopoulos I., Gavriatopoulou M. et al. 2020. *Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Current Landscape and Future Applications With Immunotherapeutic Approaches*. *Frontiers in oncology* 10, S. 860.
36. Krebsregister Bremen 2024. *Datenbankabfrage Krebsregister Bremen*. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/database/age>, abgerufen am: 22.07.2024.
37. Krebsregister Hamburg 2024. *Datenbankabfrage Krebsregister Hamburg*. Verfügbar unter: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/age>, abgerufen am: 12.01.2024.
38. Krebsregister Niedersachsen 2024. *Datenbankabfrage ICD-10 C90 und C90.0*. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/timeline>, abgerufen am: 12.01.2024.
39. Krebsregister Saarland 2024. *Datenbankabfrage Inzidenz ICD-10 C90 und C90.0*. Verfügbar unter: <https://krebsregister.saarland.de/daten-auswertungen-veroeffentlichungen/datenbank/>, abgerufen am: 12.01.2024.
40. Krebsregister Schleswig Holstein 2024. *Datenbankabfrage Inzidenz ICD-10 C90 und C90.0*. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte-2>, abgerufen am: 12.01.2024.
41. Kumar S., Paiva B., Anderson K. C. et al. 2016. *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*. *The Lancet. Oncology* 17 (8), S. e328-e346.
42. Kyle R. A., Gertz M. A., Witzig T. E. et al. 2003. *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. *Mayo Clinic proceedings* 78 (1), S. 21–33.
43. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen 2024. *Datenbankabfrage ICD-10 C90 und C90.0*. Verfügbar unter: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/timeline>, abgerufen am: 12.01.2024.
44. Landgren O., Devlin S., Boulad M. et al. 2016. *Role of MRD status in relation to clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients: a meta-analysis*. *Bone marrow transplantation* 51 (12), S. 1565–1568.
45. Marinac C. R., Ghobrial I. M., Birmann B. M. et al. 2020. *Dissecting racial disparities in multiple myeloma*. *Blood cancer journal* 10 (2), S. 19.
46. medac 2021. *Fachinformation Bortezomib medac 2,5 mg: Stand: November 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de/fi/detail/022998, abgerufen am: 09.12.2024.
47. Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P. et al. 2017. *Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 28 (suppl_4), S. iv52-iv61.
48. Munshi N. C., Avet-Loiseau H., Anderson K. C. et al. 2020. *A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma*. *Blood advances* 4 (23), S. 5988–5999.

49. Munshi N. C., Avet-Loiseau H., Rawstron A. C. et al. 2017. *Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis*. JAMA oncology 3 (1), S. 28–35.
50. Oliva S., D'Agostino M., Boccadoro M. et al. 2020. *Clinical Applications and Future Directions of Minimal Residual Disease Testing in Multiple Myeloma*. Frontiers in oncology 10 (2020 Jan 31), S. 1.
51. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S. et al. 2015. *Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 33 (26), S. 2863–2869.
52. Pratt G., Goodyear O. und Moss P. 2007. *Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma*. British journal of haematology 138 (5), S. 563–579.
53. Rajkumar S. V. 2016. *Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma*. American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting 35, S. e418-23.
54. Rajkumar S. V. 2022. *Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management*. American journal of hematology 97 (8), S. 1086–1107.
55. Rajkumar S. V., Dimopoulos M. A., Palumbo A. et al. 2014. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. The Lancet. Oncology 15 (12), S. e538-e548.
56. Richardson P. G., Attal M., Campana F. et al. 2018. *Isatuximab plus pomalidomide/dexamethasone versus pomalidomide/dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA Phase III study design*. Future oncology (London, England) 14 (11), S. 1035–1047.
57. Robert Koch-Institut (RKI) 2023. *Krebs in Deutschland für 2019/2020*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 28.01.2025.
58. Robinson D., Esseltine D.-L., Regnault A. et al. 2016. *The influence of baseline characteristics and disease stage on health-related quality of life in multiple myeloma: findings from six randomized controlled trials*. British journal of haematology 174 (3), S. 368–381.
59. Romano A., Palumbo G. A., Parrinello N. L. et al. 2019. *Minimal Residual Disease Assessment Within the Bone Marrow of Multiple Myeloma: A Review of Caveats, Clinical Significance and Future Perspectives*. Frontiers in oncology 9, S. 699.
60. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2024. *Berechnungen zur GKV-Zielpopulation für neudiagnostizierte MM-Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind*.
61. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025. *Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2025*.

62. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2024. *Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) 2023*. Verfügbar unter:
<https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#651186>, abgerufen am: 09.12.2024.
63. van de Donk N. W. C. J., Pawlyn C. und Yong K. L. 2021. *Multiple myeloma*. Lancet (London, England) 397 (10272), S. 410–427.
64. Wallin A. und Larsson S. C. 2011. *Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies*. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 47 (11), S. 1606–1615.
65. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2024a. *Datenbankabfrage: 10-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland*. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html, abgerufen am: 15.02.2024.
66. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2024b. *Datenbankabfrage: 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland 2011 - 2019*. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html, abgerufen am: 15.02.2024.
67. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2024c. *Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland 2011-2019*. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html, abgerufen am: 15.02.2024.
68. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2024d. *Datenbankabfrage: Inzidenzraten, altersstandardisiert in Deutschland 2011-2019*. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html, abgerufen am: 15.02.2024.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-14: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason					
Isatuximab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Kontinuierlich, 10 mg/kg KG i.v. <i>Induktionsphase:</i> Zyklus 1: Tag 1, 8, 15, 22 und 29 eines 42-Tage-Zyklus Zyklus 2-4: Tag 1, 15 und 29 eines 42-Tage-Zyklus <i>Erhaltungsphase:</i> Zyklus 5-17: Tag 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus ab Zyklus 18: Tag 1 eines 28-Tage-Zyklus	<u>1. Jahr:</u> <i>Induktionsphase:</i> 4 <i>Erhaltungsphase:</i> 7 <u>1. Folgejahr:</u> 13 <u>ab 2. Folgejahr:</u> 13	<u>1. Jahr:</u> <i>Induktionsphase:</i> 5 (Zyklus 1) 3 (Zyklus 2-4) <i>Erhaltungsphase:</i> 2 (Zyklus 5-11) <u>1. Folgejahr:</u> 2 (Zyklus 12-17) 1 (Zyklus 18-24) <u>ab 2. Folgejahr:</u> 1 (ab Zyklus 25)	<u>1. Jahr:</u> 28 <u>1. Folgejahr:</u> 19 <u>ab 2. Folgejahr:</u> 13
Bortezomib		42-Tage-Zyklus über 4 Zyklen, 1,3 mg/m ² KOF s.c. <i>Induktionsphase:</i> Zyklus 1-4: Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 eines 42-Tage-Zyklus <i>Erhaltungsphase:</i> -	<u>1. Jahr:</u> 4 <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 8 <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 32 <u>Folgejahre:</u> -
Lenalidomid		Kontinuierlich, 25 mg/Tag p.o. <i>Induktionsphase:</i> Zyklus 1-4:	<u>1. Jahr:</u> <i>Induktionsphase:</i> 4 <i>Erhaltungsphase:</i>	<u>1. Jahr:</u> <i>Induktionsphase:</i> 28 <i>Erhaltungsphase:</i>	<u>1. Jahr:</u> 259 <u>Folgejahre:</u> 273

		Tag 1–14 und 22–35 eines 42-Tage-Zyklus <i>Erhaltungsphase:</i> ab Zyklus 5: Tag 1–21 eines 28-Tage-Zyklus	7 <u>Folgejahre:</u> 13	21 <u>Folgejahre:</u> 21	
Dexamethason		Kontinuierlich, 20 mg/Tag p.o. <i>Induktionsphase:</i> Zyklus 1-4: Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32, 33 eines 42-Tage-Zyklus <i>Erhaltungsphase:</i> ab Zyklus 5: Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage- Zyklus	<u>1. Jahr:</u> <i>Induktionsphase:</i> 4 <i>Erhaltungsphase:</i> 7 <u>1. Folgejahr:</u> 13 <u>ab 2. Folgejahr:</u> 13	<u>1. Jahr:</u> ^a <i>Induktionsphase:</i> 12 (Zyklus 1) 14 (Zyklus 2–4) <i>Erhaltungsphase:</i> 2 (Zyklus 5–11) <u>1. Folgejahr:</u> ^a 2 (Zyklus 12–17) 3 (Zyklus 18–24) <u>ab 2. Folgejahr:</u> ^a 3 (ab Zyklus 25)	<u>1. Jahr:</u> ^a 68 <u>1. Folgejahr:</u> ^a 33 <u>ab 2. Folgejahr:</u> ^a 39
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison					
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Kontinuierlich, 16 mg/kg KG i.v. oder 1.800 mg s.c., Zyklus 1: 1x wöchentlich eines 42-Tage- Zyklus Zyklus 2-9: 1x alle 3 Wochen eines 42-Tage- Zyklus ab Zyklus 10: 1x alle 4 Wochen eines 28-Tage- Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 9 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>1. Jahr:</u> 6 (Zyklus 1) 2 (Zyklus 2–9) <u>Folgejahre:</u> 1 (ab Zyklus 10)	<u>1. Jahr:</u> 22 <u>Folgejahre:</u> 13
Bortezomib		über 9 Zyklen, 1,3 mg/m ² KOF s.c. Zyklus 1: Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 eines 42-Tages-	<u>1. Jahr:</u> 9 <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 8 (Zyklus 1) 4 (Zyklus 2–9) <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 40 <u>Folgejahre:</u> -

		Zyklus Zyklen 2-9: Tag 1, 8, 22, 29 eines 42-Tages- Zyklus			
Melphalan		über 9 Zyklen, 9 mg/m ² KOF p.o. Zyklen 1-9: 1x täglich, Tag 1– 4 eines 42-Tages- Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 9 <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 4 <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 36 <u>Folgejahre:</u> -
Prednison		über 9 Zyklen, 60 mg/m ² KOF p.o. Zyklen 1–9: 1x täglich, Tag 2– 4 eines 42-Tages- Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 9 <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 3 <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 27 <u>Folgejahre:</u> -
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzell- transplantation nicht geeignet sind	Kontinuierlich, 16 mg/kg KG i.v. <i>oder</i> 1.800mg s.c. Zyklus 1–2: 1x wöchentlich, 28-Tage-Zyklus Zyklus 3–6: 1x alle 2 Wochen eines 28-Tage- Zyklus ab Zyklus 7: 1x alle 4 Wochen eines 28-Tage- Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>1. Jahr:</u> 4 (Zyklus 1–2) 2 (Zyklus 3–6) 1 (Zyklus 7–13) <u>Folgejahre:</u> 1	<u>1. Jahr:</u> 23 <u>Folgejahre:</u> 13
Lenalidomid		Kontinuierlich, 25 mg/Tag p.o. 1x täglich, Tag 1– 21 eines 28-Tage- Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>1. Jahr:</u> 21 <u>Folgejahre:</u> 21	<u>1. Jahr:</u> 273 <u>Folgejahre:</u> 273
Dexamethason		Kontinuierlich, 40 mg/Tag p.o. 1x täglich, Tag 1, 8, 15, 22 eines 28- Tage-Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 13 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>1. Jahr:</u> ^b 0 (Zyklus 1–2) 2 (Zyklus 3–6) 3 (Zyklus 7–13) <u>Folgejahre:</u> ^b 3	<u>1. Jahr:</u> ^b 29 <u>Folgejahre:</u> ^b 39
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					

Bortezomib	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	über 8 Zyklen, 1,3 mg/m ² KOF s.c. Zyklus 1–8: Tag 1, 4, 8, 11 eines 21-Tage-Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 8 <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 4 <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 32 <u>Folgejahre:</u> -
Lenalidomid		Kontinuierlich, 25 mg/Tag p.o. Zyklus 1–8: Tag 1–14 eines 21-Tage-Zyklus ab Zyklus 9: Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 15 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>1. Jahr:</u> 14 (Zyklus 1–8) 21 (Zyklus 9–15) <u>Folgejahre:</u> 21 (ab Zyklus 16)	<u>1. Jahr:</u> 259 <u>Folgejahre:</u> 273
Dexamethason		Über 8 Zyklen, 20 mg/Tag p.o. Zyklus 1–8: 20 mg, Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus Kontinuierlich, 40 mg/Tag p.o. ab Zyklus 9: Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 15 <u>Folgejahre:</u> 13	<u>1. Jahr:</u> 8 (Zyklus 1–8) 4 (Zyklus 9–15) <u>Folgejahre:</u> 4 (ab Zyklus 16)	<u>1. Jahr:</u> 92 <u>Folgejahre:</u> 52
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Bortezomib	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Über 9 Zyklen, 1,3 mg/m ² KOF i.v. oder s.c. Zyklus 1–4: Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 eines 42-Tage-Zyklus Zyklus 5–9: Tag 1, 8, 22, 29 eines 42-Tage-Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 9 <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 8 (Zyklus 1–4) 4 (Zyklus 5–9) <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 52 <u>Folgejahre:</u> -
Melphalan		Über 9 Zyklen, 9 mg/m ² KOF p.o. Zyklus 1-9: Tag 1–4 eines 42-Tage-Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 9 <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 4 <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 36 <u>Folgejahre:</u> -

Prednison		Über 9 Zyklen, 60 mg/m ² KOF p.o. Zyklus 1–9: Tag 1–4 eines 42-Tage-Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 9 <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 4 <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 36 <u>Folgejahre:</u> -
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Thalidomid	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Bis zu 12 Zyklen 200 mg p.o. Tag 1–42 eines 42-Tage-Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 9 <u>Folgejahr:</u> 3	<u>1. Jahr:</u> 42 <u>Folgejahr:</u> 42	<u>1. Jahr:</u> bis zu 378 <u>Folgejahr:</u> bis zu 126
Melphalan		Bis zu 12 Zyklen 0,25 mg/kg KG i.v. Tag 1–4 eines 42-Tage-Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 9 <u>Folgejahr:</u> 3	<u>1. Jahr:</u> 4 <u>Folgejahr:</u> 4	<u>1. Jahr:</u> bis zu 36 <u>Folgejahr:</u> bis zu 12
Prednison		Bis zu 12 Zyklen 2 mg/kg KG i.v. Tag 1–4 eines 42-Tage-Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 9 <u>Folgejahr:</u> 3	<u>1. Jahr:</u> 4 <u>Folgejahr:</u> 4	<u>1. Jahr:</u> bis zu 36 <u>Folgejahr:</u> bis zu 12
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason^c					
Bortezomib	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Kontinuierlich, 1,3 mg/m ² KOF i.v. oder s.c. Tag 1, 4, 8, 11 eines 21-Tage- Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 18 <u>Folgejahr:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 4 <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 72 <u>Folgejahre:</u> -
Cyclophosphamid		Kontinuierlich, 900 mg/m ² KOF i.v. Tag 1 eines 21- Tage-Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 18 <u>Folgejahr:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 18 <u>Folgejahre:</u> -
Dexamethason		Kontinuierlich, 40 mg p.o. Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21- Tage-Zyklus	<u>1. Jahr:</u> 18 <u>Folgejahr:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 8 <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 144 <u>Folgejahre:</u> -
<p>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</p> <p>a: An den Tagen der Isatuximab-Gabe wird die 20 mg Dexamethason-Dosis i.v. als Prämedikation angewendet.</p> <p>b: An den Tagen der Daratumumab-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation und 20 mg am Tag nach der Daratumumab-Gabe angewendet.</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.

KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; i.v.: Intravenös; p.o.: Peroral; s.c.: Subkutan.

Quellen: AbZ 2024; acis 2022; Aspen 2019; Baxter 2024; BMS 2023; Du Bois 1989; Janssen 2024a, 2024b; medac 2021; Sanofi 2025; TAD 2022a, 2022b

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-14 werden die Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason sowie der zVT aufgeführt. Die Angaben hierzu werden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (AbZ 2024; acis 2022; Aspen 2019; Baxter 2024; BMS 2023; Du Bois 1989; Janssen 2024a, 2024b; medac 2021; Sanofi 2025; TAD 2022a, 2022b). Bei einer kontinuierlichen Behandlung wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (52 Wochen) angenommen. Bei allen Therapieoptionen mit einer maximalen Therapiedauer laut Fachinformation wird die Gesamtdauer der Therapie angegeben. Die Anzahl an Behandlungstagen entspricht den Infusionstagen bzw. Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden.

Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason

Isatuximab

Die Behandlung mit Isatuximab erfolgt intravenös in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (KG) in 6- und 4-wöchigen Zyklen (Sanofi 2025).

In der Induktionsphase (4 Zyklen à 6 Wochen) wird Isatuximab in Zyklus 1 an den Tagen 1, 8, 15, 22 und 29 verabreicht (5 Behandlungstage/Zyklus). In den Zyklen 2–4 wird Isatuximab an den Tagen 1, 15 und 29 verabreicht (3 Behandlungstage/Zyklus). In der Erhaltungsphase wird Isatuximab an Tag 1 und 15 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht (2 Behandlungstage/Zyklus). Im 1. Behandlungsjahr fallen somit insgesamt 28 Behandlungstage an.

Ab Zyklus 18 wird Isatuximab einmal alle 4 Wochen gegeben (1 Behandlungstag/Zyklus). Im 1. Folgejahr fallen somit 19 Behandlungstage an. Ab dem 2. Folgejahr fallen 13 Behandlungstage an.

Bortezomib

Die Behandlung mit Bortezomib erfolgt subkutan in einer Dosis von 1,3 mg/m² Körperoberfläche (KOF) in 6-wöchigen Zyklen in der Induktionsphase über eine Dauer von 4 Zyklen (medac 2021).

Bortezomib wird an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32 eines 42-Tage-Zyklus verabreicht (8 Behandlungstage/Zyklus). Im 1. Behandlungsjahr fallen somit 32 Behandlungstage an.

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosis von 25 mg einmal täglich oral verabreicht (AbZ 2024).

In der Induktionsphase wird Lenalidomid an den Tagen 1–14 sowie 22–35 eines 42-Tage-Zyklus verabreicht (28 Behandlungstage/Zyklus). In der Erhaltungsphase wird Lenalidomid an den Tagen 1–21 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht (21 Behandlungstage/Zyklus).

Im 1. Behandlungsjahr fallen somit 259 Behandlungstage an. In den Folgejahren ergeben sich somit 273 Behandlungstage.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg intravenös an den Tagen der Infusion von Isatuximab und oral an den anderen Tagen verabreicht (Sanofi 2025; TAD 2022a).

In der Induktionsphase wird Dexamethason an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 und 33 eines 42-Tage-Zyklus verabreicht. An den Tagen der Isatuximab-Gabe wird die Gabe von Dexamethason als Prämedikation unter den zusätzlichen GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 berücksichtigt. In Zyklus 1 fallen daher 12 Behandlungstage an. In Zyklus 2–4 fallen jeweils 14 Behandlungstage pro Zyklus an.

In der Erhaltungstherapie wird Dexamethason an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht. An den Tagen der Isatuximab-Gabe wird die Gabe von Dexamethason als Prämedikation unter den zusätzlichen GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 berücksichtigt. In Zyklus 5–17 fallen daher jeweils 2 Behandlungstage pro Zyklus an, ab Zyklus 18 jeweils 3 Behandlungstage pro Zyklus.

Für Dexamethason als Kombinationspartner fallen im 1. Behandlungsjahr somit 68 Behandlungstage an. Im 1. Folgejahr fallen 33 Behandlungstage an. Ab dem 2. Folgejahr fallen 39 Behandlungstage an.

Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

Daratumumab

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt entweder intravenös in einer Dosierung von 16 mg/kg KG oder subkutan in einer Dosierung von 1.800 mg in 6- und 4-wöchigen Zyklen. Die Zyklen 1–9 sind 6-wöchig. Ab Zyklus 10 sind sie 4-wöchig (Janssen 2024a, 2024b).

In Zyklus 1 wird Daratumumab wöchentlich verabreicht (6 Behandlungstage/Zyklus). In den Zyklen 2–9 wird Daratumumab alle 3 Wochen verabreicht (2 Behandlungstage/Zyklus). Ab Zyklus 10 wird Daratumumab alle 4 Wochen verabreicht (1 Behandlungstag/Zyklus). Im 1. Behandlungsjahr fallen somit 22 Behandlungstage an. In den Folgejahren fallen 13 Behandlungstage an.

Bortezomib

Die Behandlung mit Bortezomib erfolgt subkutan in einer Dosis von 1,3 mg/m² KOF in 6-wöchigen Zyklen für eine Dauer von 9 Zyklen. In Zyklus 1 wird Bortezomib an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32 eines 42-Tage-Zyklus verabreicht (8 Behandlungstage/Zyklus). In den Zyklen 2–9 wird Bortezomib an den Tagen 1, 8, 22, und 29 eines 42-Tage-Zyklus verabreicht (4 Behandlungstage/Zyklus). Im 1. Behandlungsjahr fallen somit 40 Behandlungstage an (medac 2021).

Melphalan

Die Behandlung mit Melphalan erfolgt oral in einer Dosis von 9 mg/m² KOF in 6-wöchigen Zyklen für eine Dauer von 9 Zyklen. Die Gabe erfolgt täglich an den Tagen 1–4 eines jeden 42-Tage-Zyklus (4 Behandlungstage/Zyklus). Im 1. Behandlungsjahr fallen somit 36 Behandlungstage an (Aspen 2019).

Prednison

Die Behandlung mit Prednison erfolgt oral in einer Dosis von 60 mg/m² KOF in 6-wöchigen Zyklen für eine Dauer von 9 Zyklen. Prednison wird an den Tagen 2–4 eines jeden 42-Tage-Zyklus verabreicht (3 Behandlungstage/Zyklus). Für Prednison als Kombinationspartner fallen im 1. Behandlungsjahr somit 27 Behandlungstage an (acis 2022).

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Daratumumab

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt entweder intravenös in einer Dosierung von 16 mg/kg KG oder subkutan in einer Dosierung von 1.800 mg in 4-wöchigen Zyklen (Janssen 2024a, 2024b).

In Zyklus 1–2 wird Daratumumab wöchentlich verabreicht (4 Behandlungstage/Zyklus). In den Zyklen 3–6 wird Daratumumab alle 2 Wochen verabreicht (2 Behandlungstage/Zyklus). Ab Zyklus 7 wird Daratumumab alle 4 Wochen verabreicht (1 Behandlungstag/Zyklus). Im 1. Behandlungsjahr fallen somit 23 Behandlungstage an. In den Folgejahren fallen 13 Behandlungstage an.

Lenalidomid

Lenalidomid wird kontinuierlich in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral gegeben. Lenalidomid wird an den Tagen 1–21 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht (21 Behandlungstage/Zyklus). Pro Jahr fallen somit 273 Behandlungstage an (AbZ 2024).

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg einmal täglich oral verabreicht. Dexamethason wird an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht (4 Behandlungstage/Zyklus). An den Tagen der Daratumumab-Gabe wird die Gabe von Dexamethason als Prämedikation unter den zusätzlichen GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4

berücksichtigt. Für Dexamethason als Kombinationspartner fallen im 1. Behandlungsjahr somit 29 Behandlungstage an. In den Folgejahren fallen 39 Behandlungstage an (TAD 2022b).

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Bortezomib

Die Behandlung mit Bortezomib erfolgt subkutan in einer Dosis von 1,3 mg/m² KOF in 3-wöchigen Zyklen für eine Dauer von 8 Zyklen. Bortezomib wird an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus verabreicht (4 Behandlungstage/Zyklus). Im 1. Behandlungsjahr fallen somit 32 Behandlungstage an (medac 2021).

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosis von 25 mg einmal täglich oral verabreicht. In den Zyklen 1–8 wird Lenalidomid an den Tagen 1–14 eines 21-Tage-Zyklus verabreicht (14 Behandlungstage/Zyklus). Ab Zyklus 9 wird Lenalidomid an den Tagen 1–21 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht (21 Behandlungstage/Zyklus). Im 1. Behandlungsjahr fallen somit 259 Behandlungstage an (AbZ 2024). In den Folgejahren fallen 273 Behandlungstage an.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosis von 20 mg bzw. 40 mg einmal täglich oral verabreicht. In den Zyklen 1–8 wird Dexamethason als 20 mg Dosierung an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus verabreicht (8 Behandlungstage/Zyklus). Ab Zyklus 9 wird Dexamethason als 40 mg Dosierung an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht (4 Behandlungstage/Zyklus). Im 1. Behandlungsjahr fallen somit 92 Behandlungstage an (TAD 2022a, 2022b). In den Folgejahren fallen 52 Behandlungstage an.

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

Bortezomib

Die Behandlung mit Bortezomib erfolgt intravenös oder subkutan in einer Dosis von 1,3 mg/m² KOF in 6-wöchigen Zyklen für eine Dauer von 9 Zyklen. In den Zyklen 1–4 wird Bortezomib an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32 eines 42-Tage-Zyklus verabreicht (8 Behandlungstage/Zyklus). In den Zyklen 5–9 wird Bortezomib an den Tagen 1, 8, 22, und 29 eines 42-Tage-Zyklus verabreicht (4 Behandlungstage/Zyklus). Im 1. Behandlungsjahr fallen somit 52 Behandlungstage an (medac 2021).

Melphalan

Die Behandlung mit Melphalan erfolgt oral in einer Dosis von 9 mg/m² KOF in 6-wöchigen Zyklen für eine Dauer von 9 Zyklen. Die Gabe erfolgt täglich an den Tagen 1–4 eines 42-Tage-Zyklus (4 Behandlungstage/Zyklus). Im 1. Behandlungsjahr fallen somit 36 Behandlungstage an (Aspen 2019).

Prednison

Die Behandlung mit Prednison erfolgt oral in einer Dosis von 60 mg/m² KOF in 6-wöchigen Zyklen für eine Dauer von 9 Zyklen. Die Gabe erfolgt täglich an den Tagen 1–4 eines 42-Tage-Zyklus (4 Behandlungstage/Zyklus). Im 1. Behandlungsjahr fallen somit 36 Behandlungstage an (acis 2022).

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

Thalidomid

Die Behandlung mit Thalidomid erfolgt oral in einer Dosis von 200 mg einmal täglich in 6-wöchigen Zyklen für bis zu 12 Zyklen. Die Gabe erfolgt täglich an den Tagen 1–42 eines jeden 42-Tage-Zyklus (42 Behandlungstage/Zyklus). Im 1. Behandlungsjahr fallen somit bis zu 378 Behandlungstage an. Im 2. Behandlungsjahr fallen somit bis zu 126 Behandlungstage an (BMS 2023).

Melphalan

Die Behandlung mit Melphalan erfolgt oral in einer Dosis von 0,25 mg/kg KG in 6-wöchigen Zyklen für bis zu 12 Zyklen. In Anlehnung an die Vorgehensweise des G-BA wird die Dosis ohne Berücksichtigung der absoluten Neutrophilenzahl und Thrombozytenzahl berechnet (G-BA 2024). Die Gabe erfolgt einmal täglich an den Tagen 1–4 eines jeden 42-Tage-Zyklus (4 Behandlungstage/Zyklus). Im 1. Behandlungsjahr fallen somit bis zu 36 Behandlungstage an. Im 2. Behandlungsjahr fallen somit bis zu 12 Behandlungstage an (Aspen 2019).

Prednison

Die Behandlung mit Prednison erfolgt oral in einer Dosis von 2 mg/kg KG in 6-wöchigen Zyklen für bis zu 12 Zyklen. Die Gabe erfolgt einmal täglich an den Tagen 1–4 eines jeden 42-Tage-Zyklus (4 Behandlungstage/Zyklus). Im 1. Behandlungsjahr fallen somit bis zu 36 Behandlungstage an. Im 2. Behandlungsjahr fallen somit bis zu 12 Behandlungstage an (acis 2022).

Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason

Diese Kombination ist laut Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie nur geeignet für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie.

Bortezomib

Die Behandlung mit Bortezomib erfolgt subkutan in einer Dosis von 1,3 mg/m² KOF in 3-wöchigen Zyklen. Bortezomib wird an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus verabreicht (4 Behandlungstage/Zyklus). Im 1. Behandlungsjahr fallen somit 72 Behandlungstage an (Aspen 2019).

Cyclophosphamid

Die Behandlung mit Cyclophosphamid erfolgt intravenös in einer Dosis von 900 mg/m² KOF in 3-wöchigen Zyklen. Cyclophosphamid wird an Tag 1 eines 21-Tage-Zyklus verabreicht

(1 Behandlungstag/Zyklus). Im 1. Behandlungsjahr fallen somit 18 Behandlungstage an (Baxter 2024).

Dexamethason

Die Behandlung mit Dexamethason erfolgt oral in einer Dosis von 40 mg in 3-wöchigen Zyklen. Dexamethason wird an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21-Tage-Zyklus verabreicht (8 Behandlungstage/Zyklus). Im 1. Behandlungsjahr fallen somit 144 Behandlungstage an (TAD 2022b).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason				
Isatuximab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für	<u>1. Jahr:</u> 28 <u>1. Folgejahr:</u> 19	10 mg/kg KG i.v. 10 mg/kg x 77,7 kg = 777 mg	<u>1. Jahr:</u> 22.400 mg <u>1. Folgejahr:</u> 15.200 mg

	eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>ab 2. Folgejahr:</u> 13	3 DFL x 100 mg 1 DFL x 500 mg	<u>ab 2. Folgejahr:</u> 10.400 mg
Bortezomib		<u>1. Jahr:</u> 32 <u>Folgejahre:</u> -	1,3 mg/m ² s.c. 1,3 mg/m ² x 1,91 m ² = 2,5 mg 1 DFL x 2,5 mg	<u>1. Jahr:</u> 80 mg <u>Folgejahre:</u> -
Lenalidomid		<u>1. Jahr:</u> 259 <u>Folgejahre:</u> 273	25 mg p.o. 1 HKP zu 25 mg	<u>1. Jahr:</u> 6.475 mg <u>Folgejahre:</u> 6.825 mg
Dexamethason		<u>1. Jahr:</u> 68 <u>1. Folgejahr:</u> 33 <u>ab 2. Folgejahr:</u> 39	20 mg p.o. 1 TAB zu 20 mg	<u>1. Jahr:</u> ^a 1.360 mg <u>1. Folgejahr:</u> ^a 660 mg <u>ab 2. Folgejahr:</u> ^a 780 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison				
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>1. Jahr:</u> 22 <u>Folgejahre:</u> 13	<i>Intravenös</i> 16 mg/kg KG x 77,7 kg = 1.243,2 mg 3 DFL x 400 mg 1 DFL x 100 mg	<i>Intravenös</i> <u>1. Jahr:</u> 28.600 mg <u>Folgejahre:</u> 16.900 mg
			<i>Subkutan</i> 1.800 mg 1 DFL x 1.800 mg	<i>Subkutan</i> <u>1. Jahr:</u> 39.600 mg <u>Folgejahre:</u> 23.400 mg
Bortezomib		<u>1. Jahr:</u> 40 <u>Folgejahre:</u> -	1,3 mg/m ² KOF x 1,91m ² = 2,5 mg 1 DFL x 2,5 mg	<u>1. Jahr:</u> 100 mg <u>Folgejahre:</u> -
Melphalan		<u>1. Jahr:</u> 36 <u>Folgejahre:</u> -	9 mg/m ² KOF x 1,91m ² = 17,2 mg 9 FTA zu je 2 mg	<u>1. Jahr:</u> 648 mg <u>Folgejahre:</u> -
Prednison		<u>1. Jahr:</u> 27 <u>Folgejahre:</u> -	60 mg/m ² KOF x 1,91 m ² = 114,6 mg 6 TAB zu je 20 mg	<u>1. Jahr:</u> 3.240 mg <u>Folgejahre:</u> -

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>1. Jahr:</u> 23	Intravenös 16 mg/kg KG x 77,7 kg = 1.243,2 mg	Intravenös <u>1. Jahr:</u> 29.900 mg
		<u>Folgejahre:</u> 13	3 DFL x 400 mg 1 DFL x 100 mg	<u>Folgejahre:</u> 16.900 mg
			Subkutan 1.800 mg 1 DFL x 1.800 mg	Subkutan <u>1. Jahr:</u> 41.400 mg <u>Folgejahre:</u> 23.400 mg
Lenalidomid		<u>1. Jahr:</u> 273	25 mg p.o. 1 HKP zu 25 mg	<u>1. Jahr:</u> 6.825 mg <u>Folgejahre:</u> 6.825 mg
Dexamethason		<u>1. Jahr:</u> 29	40 mg p.o. 1 TAB zu 40 mg	<u>1. Jahr:</u> ^b 1.160 mg <u>Folgejahre:</u> ^b 1.560 mg
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>1. Jahr:</u> 32	1,3 mg/m ² KOF x 1,91 m ² = 2,5 mg	<u>1. Jahr:</u> 80 mg
		<u>Folgejahre:</u> -	1 DFL x 2,5 mg	<u>Folgejahre:</u> -
Lenalidomid		<u>1. Jahr:</u> 259	25 mg p.o. 1 HKP zu 25 mg	<u>1. Jahr:</u> 6.475 mg <u>Folgejahre:</u> 6.825 mg
Dexamethason		<u>1. Jahr:</u> 92	<u>1. Jahr:</u> Zyklus 1–8: 20 mg 1 TAB zu 20 mg ab Zyklus 9: 40 mg 1 TAB zu 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 2.400 mg <u>Folgejahre:</u> 2.080 mg
		<u>Folgejahre:</u> 52	<u>Folgejahre:</u> 40 mg 1 TAB zu 40 mg	
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Bortezomib	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen	<u>1. Jahr:</u> 52	1,3 mg/m ² KOF x 1,91 m ² = 2,5 mg 1 DFL x 2,5 mg	<u>1. Jahr:</u> 130 mg

	Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>Folgejahre:</u> -		<u>Folgejahre:</u> -
Melphalan		<u>1. Jahr:</u> 36	9 mg/m ² KOF x 1,91 m ² = 17,2 mg	<u>1. Jahr:</u> 648 mg
		<u>Folgejahre:</u> -	9 FTA zu je 2 mg	<u>Folgejahre:</u> -
Prednison		<u>1. Jahr:</u> 36	60 mg/m ² KOF x 1,91 m ² = 114,6 mg	<u>1. Jahr:</u> 4.320 mg
		<u>Folgejahre:</u> -	6 TAB zu je 20 mg	<u>Folgejahre:</u> -
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Thalidomid	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>1. Jahr:</u> bis zu 378	200 mg pro Tag p.o. 4 HKP zu je 50 mg	<u>1. Jahr:</u> bis zu 75.600 mg
		<u>Folgejahr:</u> bis zu 126		<u>Folgejahr:</u> bis zu 25.200 mg
Melphalan		<u>1. Jahr:</u> bis zu 36	0,25 mg/kg KG x 77,7 kg = 19,4 mg	<u>1. Jahr:</u> bis zu 720 mg
		<u>Folgejahr:</u> bis zu 12	10 FTA zu je 2 mg	<u>Folgejahr:</u> bis zu 240 mg
Prednison		<u>1. Jahr:</u> bis zu 36	2 mg/kg KG x 77,7 kg = 155,4 mg	<u>1. Jahr:</u> bis zu 5.760 mg
		<u>Folgejahr:</u> bis zu 12	8 TAB zu je 20 mg	<u>Folgejahr:</u> bis zu 1.920 mg
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason^c				
Bortezomib	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>1. Jahr:</u> 72	1,3 mg/m ² KOF x 1,91 m ² = 2,5 mg	<u>1. Jahr:</u> 180 mg
		<u>Folgejahre:</u> -	1 DFL x 2,5 mg	<u>Folgejahre:</u> -
Cyclophosphamid		<u>1. Jahr:</u> 18	900 mg/m ² KOF x 1,91 m ² = 1.719 mg	<u>1. Jahr:</u> 36.00 mg
		<u>Folgejahre:</u> -	1 DFL x 2.000 mg	<u>Folgejahre:</u> -
Dexamethason		<u>1. Jahr:</u> 144	40 mg 1 TAB zu 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 5.760 mg
		<u>Folgejahre:</u> -		<u>Folgejahre:</u> -
<p>a: An den Tagen der Isatuximab-Gabe wird die 20 mg Dexamethason-Dosis i.v. als Prämedikation angewendet.</p> <p>b: An den Tagen der Daratumumab-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation und 20 mg am Tag nach der Daratumumab-Gabe angewendet.</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>				

DFL: Durchstechflasche; FTA: Filmtablette; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; i.v.: Intravenös; HKP: Hartkapsel; p.o.: Peroral; s.c.: Subkutan, TAB: Tablette.

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Angaben zum Verbrauch basieren auf den Angaben der jeweiligen Fachinformation. Das Statistische Bundesamt legt auf Basis des Mikrozensus 2021 für Erwachsene ein mittleres KG von 77,7 kg und eine mittlere Körpergröße von 172,5 cm zugrunde (Destatis 2023). Hieraus lässt sich anhand der Dubois-Formel eine durchschnittliche KOF von 1,91 m² berechnen (Du Bois 1989). Das durchschnittliche KG von Patienten mit Multiplem Myelom in der Versorgungsrealität kann von dem für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogenen KG abweichen.

Bei einer kontinuierlichen Behandlung wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen. Bei allen Therapieoptionen mit einer maximalen Therapiedauer laut Fachinformation wird die Gesamtdauer der Therapie angegeben. Der Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr multipliziert mit dem Verbrauch pro Gabe anhand der empfohlenen Dosierung.

Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason

Isatuximab

Isatuximab wird in einer Dosierung von 10 mg/kg KG intravenös verabreicht. Bei einem mittlerem KG von 77,7 kg ergeben sich 777 mg Verbrauch pro Gabe (Sanofi 2025). Diese Menge kann aus 3 x 100 mg und 1 x 500 mg Durchstechflaschen (DFL) entnommen werden (800 mg pro Gabe). Bei 28 Behandlungstagen im 1. Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 22.400 mg (Sanofi 2025). Im 1. Folgejahr werden bei 19 Behandlungstagen 15.200 mg verbraucht. Ab dem 2. Folgejahr werden bei 13 Behandlungstagen pro Jahr 10.400 mg verbraucht (Sanofi 2025).

Bortezomib

Bortezomib wird subkutan in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF verabreicht. Bei einer KOF von 1,91 m² ergeben sich 2,5 mg. Diese Menge kann aus 1 x 2,5 mg DFL entnommen werden. Bei 32 Behandlungstagen im 1. Jahr ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 80 mg (medac 2021).

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosis von 25 mg pro Tag oral als HKP verabreicht. Bei 259 Behandlungstagen im 1. Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 6.475 mg. Bei 273 Behandlungstagen in den Folgejahren ergibt sich ein Verbrauch von 6.825 mg.

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosis von 20 mg pro Tag oral als TAB gegeben. Bei 68 Behandlungstagen im 1. Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 1.360 mg. Im 1. Folgejahr ergibt sich bei 33 Behandlungstagen ein Verbrauch von 660 mg, und ab dem 2. Folgejahr mit 39 Behandlungstagen ein Verbrauch von 780 mg (TAD 2022a).

Es fällt kein regelhafter Verwurf von mehr als 20 % für eine Patientengruppe an, da Isa-VRd abhängig vom Körpergewicht gegeben wird.

Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

Daratumumab

Daratumumab kann intravenös oder subkutan verabreicht werden. Bei der intravenösen Gabe beträgt die Dosis 16 mg/kg KG. Bei einem mittlerem KG von 77,7 kg ergeben sich 1.243 mg Verbrauch pro Gabe. Diese Menge kann aus 3 x 400 mg und 1 x 100 mg DFL entnommen werden (1.300 mg pro Gabe). Bei 22 Behandlungstagen im 1. Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 28.600 mg. In den Folgejahren ergibt sich bei 13 Behandlungstagen ein Verbrauch von je 16.900 mg.

Daratumumab wird bei subkutaner Gabe in einer Dosierung von 1.800 mg verabreicht. Bei 22 Behandlungstagen im 1. Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 39.600 mg. Bei 13 Behandlungstagen in den Folgejahren ergibt sich ein Verbrauch von 23.400 mg (Janssen 2024a, 2024b).

Bortezomib

Bortezomib wird subkutan in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF verabreicht. Bei einer KOF von 1,91 m² ergeben sich 2,5 mg. Diese Menge kann aus 1 x 2,5 mg DFL entnommen werden. Bei 40 Behandlungstagen im 1. Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 100 mg (medac 2021).

Melphalan

Melphalan wird in einer Dosierung von 9 mg/m² KOF p.o. verabreicht. Bei einer KOF von 1,91 m² ergeben sich 17,2 mg. Das entspricht 9 Filmtabletten (FTA) zu je 2 mg. Bei 36 Behandlungstagen im 1. Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 648 mg (Aspen 2019).

Prednison

Prednison wird in einer Dosierung von 60 mg/m² KOF p.o. gegeben. Bei einer KOF von 1,91 m² ergeben sich 114,6 mg. Das entspricht 6 TAB zu je 20 mg. Bei 27 Behandlungstagen im 1. Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 3.240 mg (acis 2022).

Bei Anwendung dieses Regimes wird von einer dauerhaften Daratumumab Therapie ausgegangen. Für die Wirkstoffe Bortezomib, Melphalan und Prednison ist eine Begrenzung der Behandlungsdauer vorgesehen.

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason***Daratumumab***

Daratumumab wird intravenös in einer Dosierung von 16 mg/kg KG verabreicht. Bei einem mittleren Körpergewicht von 77,7 kg ergeben sich 1.243 mg Verbrauch pro Gabe. Diese Menge kann aus 3 x 400 mg und 1 x 100 mg DFL entnommen werden (1.300 mg pro Gabe). Bei 23 Behandlungstagen im 1. Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 29.900 mg. In den Folgejahren ergibt sich bei 13 Behandlungstagen ein Verbrauch von je 16.900 mg.

Daratumumab wird subkutan in einer Dosierung von 1.800 mg verabreicht. Bei 23 Behandlungstagen im 1. Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 41.400 mg. Bei 13 Behandlungstagen in den Folgejahren ergibt sich ein Verbrauch von je 23.400 mg (Janssen 2024a, 2024b).

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosis von 25 mg pro Tag oral als HKP verabreicht. Bei 273 Behandlungstagen im 1. Jahr und in den Folgejahren ergibt sich ein Verbrauch von je 6.825 mg (AbZ 2024).

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosis von 40 mg pro Tag oral als Tablette gegeben. Bei 29 Behandlungstagen im 1. Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 1.160 mg. In den Folgejahren ergibt sich bei 39 Behandlungstagen ein Verbrauch von je 1.560 mg (TAD 2022b).

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason***Bortezomib***

Bortezomib wird in einer Dosierung von 1,3 mg/m² KOF verabreicht. Bei einer KOF von 1,91 m² ergeben sich 2,5 mg. Diese Menge kann aus 1 x 2,5 mg DFL entnommen werden. Bei 32 Behandlungstagen im 1. Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 80 mg (medac 2021).

Lenalidomid

Lenalidomid wird in einer Dosis von 25 mg pro Tag als HKP oral verabreicht. Bei 259 Behandlungstagen im 1. Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 6.475 mg. In den Folgejahren ergibt sich bei 273 Behandlungstagen ein Verbrauch von je 6.825 mg (AbZ 2024).

Dexamethason

Dexamethason wird in den Zyklen 1–8 in einer Dosierung von 20 mg pro Tag, und ab Zyklus 9 in einer Dosierung von 40 mg pro Tag oral als Tablette gegeben. Bei insgesamt 92 Behandlungstagen im 1. Jahr (64 Behandlungstage zu 20 mg und 28 Behandlungstage zu 40 mg) ergibt sich ein Verbrauch von 2.400 mg. In den Folgejahren ergibt sich bei 52 Behandlungstagen zu 40 mg ein Verbrauch von je 2.080 mg (TAD 2022a, 2022b).

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison***Bortezomib***

Bortezomib wird in einer Dosierung von $1,3 \text{ mg/m}^2$ KOF verabreicht. Bei einer KOF von $1,91 \text{ m}^2$ ergeben sich 2,5 mg. Diese Menge kann aus 1 x 2,5 mg DFL entnommen werden. Bei 52 Behandlungstagen im 1. Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 130 mg (medac 2021).

Melphalan

Melphalan wird in einer Dosierung von 9 mg/m^2 KOF p.o. verabreicht. Bei einer KOF von $1,91 \text{ m}^2$ ergeben sich 17,2 mg. Das entspricht 9 FTA zu je 2 mg. Bei 36 Behandlungstagen im 1. Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 648 mg (Aspen 2019).

Prednison

Prednison wird in einer Dosierung von 60 mg/m^2 KOF p.o. gegeben. Bei einer KOF von $1,91 \text{ m}^2$ ergeben sich 114,6 mg. Das entspricht 6 TAB zu je 20 mg. Bei 36 Behandlungstagen im 1. Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 4.320 mg (acis 2022).

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison***Thalidomid***

Thalidomid wird in einer Dosierung von 200 mg p.o. täglich gegeben. Das entspricht 4 HKP zu je 50 mg. Bei bis zu 378 Behandlungstagen im 1. Jahr ergibt sich ein Verbrauch von bis zu 75.600 mg. Im Folgejahr ergibt sich bei bis zu 126 Behandlungstagen ein Verbrauch von bis zu 25.200 mg (BMS 2023).

Melphalan

Melphalan wird in einer Dosierung von $0,25 \text{ mg/kg KG}$ täglich gegeben. Bei einem mittleren Gewicht von 77,7 kg entspricht dies 19,4 mg. Das entspricht 10 FTA zu je 2 mg. Bei bis zu 36 Behandlungstagen im 1. Jahr ergibt sich ein Verbrauch von bis zu 720 mg. Im Folgejahr ergibt sich bei bis zu 12 Behandlungstagen ein Verbrauch von bis zu 240 mg (Aspen 2019).

Prednison

Prednison wird in einer Dosierung von 2 mg/kg KG p.o. verabreicht. Bei einem mittleren Körpergewicht von 77,7 kg ergeben sich 155,4 mg Verbrauch pro Gabe. Das entspricht 8 TAB zu je 20 mg. Bei bis zu 36 Behandlungstagen im 1. Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 5.760 mg. Im Folgejahre ergibt sich bei bis zu 12 Behandlungstagen ein Verbrauch von 1.920 mg (acis 2022).

Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason***Bortezomib***

Bortezomib wird in einer Dosierung von $1,3 \text{ mg/m}^2$ KOF verabreicht. Bei einer KOF von $1,91 \text{ m}^2$ ergeben sich 2,5 mg. Diese Menge kann aus 1 x 2,5 mg DFL entnommen werden. Bei 72 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Verbrauch im 1. Jahr von 180 mg (medac 2021).

Cyclophosphamid

Cyclophosphamid wird in einer Dosierung von 900 mg/m² KOF verabreicht. Bei einer KOF von 1,91 m² ergeben sich 1.719 mg. Diese Menge kann aus 1 x 2000 mg DFL entnommen werden. Bei 18 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Verbrauch im 1. Jahr von 36.000 mg (Baxter 2024).

Dexamethason

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg pro Tag oral gegeben. Bei 144 Behandlungstagen pro Jahr ergibt sich ein Verbrauch im 1. Jahr von 5.760 mg (TAD 2022b).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Isatuximab (SARCLISA® 20mg/ml)	AVP: 333,96 € (100 mg, Infusionslösungskonzentrat, N1, 1 St)	314,10 € [2,00 € ^a ; 17,86 € ^b]

Konz.z.Her.e.Inf.-L.) PZN: 16007174		
Isatuximab (SARCLISA® 20mg/ml Konz.z.Her.e.Inf.-L.) PZN: 16007197	AVP: 1.621,58 € (500 mg, Infusionslösungskonzentrat, N1, 1 St)	1.530,26 € [2,00 € ^a ; 89,32 € ^b]
Bortezomib (BORTEZOMIB medac 2,5 mg Plv.z.Her.e.Inj.- Lsg.Dsfl.) PZN: 14290869	AVP: 185,37 € (2,5 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, N1, 1 St)	175,11 € [2,00 € ^a ; 8,26 € ^b]
Lenalidomid (LENALIDOMID AbZ 25 mg Hartkapseln) PZN: 18372860	FB: 117,32 € (25 mg, Hartkapseln, N3, 63 St)	106,94 [2,00 € ^a ; 8,38 € ^c]
Dexamethason (DEXAMETHASON TAD® 20 mg Tabletten) PZN: 13721936	FB: 118,88 € (20 mg, Tabletten, N3, 50 St)	108,37 € [2,00 € ^a ; 8,51 € ^c]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Bortezomib (BORTEZOMIB medac 2,5 mg Plv.z.Her.e.Inj.- Lsg.Dsfl.) PZN: 14290869	AVP: 185,37 € (2,5 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, N1, 1 St)	175,11€ [2,00 € ^a ; 8,26 € ^b]
Cyclophosphamid (ENDOXAN 1 g Pulver z.Herst.e.Injektionslösung) PZN: 06317577	AVP: 142,80 € (1.000 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, N2, 6 St)	133,52 € [2,00 € ^a ; 7,28 € ^b]
Daratumumab (DARZALEX® 1.800 mg Injektionslösung Durchstechfl.) PZN: 16354059	AVP: 5.809,87 € (1.800 mg, Injektionslösung, N1, 1 St)	5.807,87 € [2,00 € ^a ; 0,00 €]
Daratumumab (DARZALEX® 20 mg/ml 100mg/5ml Konz.z.Her.e.Inf.-L.) PZN: 11564467	AVP: 467,73 € (100 mg, Infusionslösungskonzentrat, N1, 1 St)	465,73 € [2,00 € ^a ; 0,00 €]
Daratumumab (DARZALEX® 20 mg/ml 400mg/20ml Konz.z.Her.e.Inf.-L.) PZN: 11564473	AVP: 1.827,57 € (400 mg, Infusionslösungskonzentrat, N1, 1 St)	1.825,57 € [2,00 € ^a ; 0,00 €]
Dexamethason (DEXAMETHASON TAD® 40 mg Tabletten) PZN: 13721965	FB: 188,03 € (40 mg, Tabletten, N2, 50 St)	172,05 € [2,00 € ^a ; 13,98 € ^c]
Dexamethason (DEXAMETHASON TAD® 20 mg Tabletten) PZN: 13721936	AVP: 118,88 € (20 mg, Tabletten, N3, 50 St)	108,37 € [2,00 € ^a ; 8,51 € ^c]

20 mg Tabletten) PZN: 13721936		
Lenalidomid (LENALIDOMID AbZ 25 mg Hartkapseln) PZN: 18372860	FB: 117,32 € (25 mg, Hartkapseln, N3, 63 St)	106,94 € [2,00 € ^a ; 8,38 € ^c]
Melphalan (ALKERAN 2 mg Filmtabletten) PZN: 00461132	AVP: 54,22€ (2 mg, Filmtabletten, k.A., 50 St)	49,84€ [2,00 € ^a ; 2,38€ ^b]
Prednison (PREDNISON acis 20 mg Tabletten) PZN: 02173466	FB: 29,29 € (20 mg, Tabletten, N3, 100 St)	25,87 € [2,00 € ^a ; 1,42 € ^c]
Thalidomid (THALIDOMID BMS® 50 mg Hartkapseln) PZN: 16880629	AVP: 600,91 € (50 mg, Hartkapseln, N1, 28 St)	565,19 € [2,00 € ^a ; 33,72 € ^b]
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 2 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel.</p> <p>b: Rabatt für nichtfestbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 und 1b.</p> <p>c: Bei der standardisierten Kostenberechnung wurde bei Festbetragsarzneimitteln standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 2 Euro der 10%ige Abschlag vom Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsgeregelten Arzneimittel in der Realität entfällt.</p> <p>AVP: Apothekenverkaufspreis; Durchstechfl.: Durchstechflasche; FB: Festbetrag; i.v: Intravenös; Konz.z.Her.e.Inf.-L.: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Plv.z.Her.e.Inj.-Lsg.Dsfl: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Durchstechflasche;; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück; wirkstoffgl.: Wirkstoffgleich; z.Herst.e.Injektionslösung: zur Herstellung einer Injektionslösung.</p> <p>Quellen: AbZ 2024; acis 2022; Aspen 2019; Baxter 2024; BMS 2023; Janssen 2024a, 2024b; medac 2021; Sanofi 2025; TAD 2022a, 2022b</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Wirkstoffe des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT werden basierend auf den Preisen der Lauer-Taxe berechnet (Lauer-Fischer 2024). Vom gelisteten Apothekenverkaufspreis (AVP) wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V abgezogen: d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € (Stand 2024) für patentgeschützte Arzneimittel in Höhe von 7 % bzw. der Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 5 % des Abgabepreises pharmazeutischer Unternehmer (ApU). Bei Festbetragsarzneimitteln wurde ebenfalls standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € der 10%ige Abschlag vom ApU nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsgeregelten Arzneimittel in der Realität entfällt. Ansonsten wurde jeweils das günstigste Arzneimittel sowie die für die Behandlung zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße ausgewählt. Für die Gabe von Injektionslösungen wurde angenommen, dass ein bei dem jeweiligen Verbrauch pro

Gabe anfallender Verwurf nicht für die nächste Gabe aufbewahrt werden kann. Der Stand der Informationen aus der Lauer-Taxe ist der 15.11.2024.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason				
Isatuximab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzell-	<i>Sonstige GKV-Leistung:</i> Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen	<u>1. Jahr:</u> <i>Induktionsphase:</i> 5 (Zyklus 1) 3 (Zyklus 2–4) <i>Erhaltungsphase:</i>	<u>1. Jahr:</u> 28 <u>1. Folgejahr:</u> 19

	transplantation nicht geeignet sind	Antikörpern (Hilfstaxe)	2 (Zyklus 5–11)	<u>ab 2. Folgejahr:</u> 13
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Dexamethason i.v. 20 mg	<u>1. Folgejahr:</u> 2 (Zyklus 12–17) 1 (Zyklus 18–24)	
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Paracetamol p.o. 500–1.000 mg	<u>2. Folgejahr:</u> 1 (ab Zyklus 25)	
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg		
Bortezomib		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i> Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>1. Jahr:</u> 8 <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 32 <u>Folgejahre:</u> -
Lenalidomid		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> HBs-Antigen (GOP 32781)	<u>1. Jahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> -
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ^b		
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)		
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> HBV-DNA (GOP 32817) ^c		
Dexamethason		-	-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison				
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<i>Sonstige GKV-Leistung:</i> Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>1. Jahr:</u> 6 (Zyklus 1) 2 (Zyklus 2–9) <u>Folgejahre:</u> 1 (ab Zyklus 10)	<u>1. Jahr:</u> 22 <u>Folgejahre:</u> 13

		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Dexamethason p.o. 20 mg		
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Paracetamol p.o. 500–1.000 mg		
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg		
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> HBs-Antigen (GOP 32781)	<u>1. Jahr:</u> 1	<u>1. Jahr:</u> 1
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ^b	<u>Folgejahre:</u> -	<u>Folgejahre:</u> -
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)		
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> HBV-DNA (GOP 32817) ^c		
Bortezomib		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i> Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>1. Jahr:</u> 8 (Zyklus 1) 4 (Zyklus 2–9)	<u>1. Jahr:</u> 40
			<u>Folgejahre:</u> -	<u>Folgejahre:</u> -
Melphalan		-	-	-
Prednison		-	-	-
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<i>Sonstige GKV-Leistung:</i> Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>1. Jahr:</u> 4 (Zyklus 1–2) 2 (Zyklus 2–6) 1 (ab Zyklus 7)	<u>1. Jahr:</u> 23
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i>	<u>Folgejahre:</u> 1	<u>Folgejahre:</u> 13

		Dexamethason p.o. 40 mg		
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Paracetamol p.o. 500–1.000 mg		
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg		
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> HBs-Antigen (GOP 32781)	<u>1. Jahr:</u> 1	1. Jahr: 1
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ^b	<u>Folgejahre:</u> -	Folgejahre: -
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)		
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> HBV-DNA (GOP 32817) ^c		
Lenalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Bortezomib	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<i>Sonstige GKV-Leistung:</i> Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>1. Jahr:</u> 4	1. Jahr: 32
			Folgejahre: -	Folgejahre: -
Lenalidomid		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> HBs-Antigen (GOP 32781)	<u>1. Jahr:</u> 1	<u>1. Jahr:</u> 1
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ^b	<u>Folgejahre:</u> -	<u>Folgejahre:</u> -
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> anti-HBc-		

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

		Antikörper (GOP 32614)		
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> HBV-DNA (GOP 32817) ^c		
Dexamethason		-	-	-
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Bortezomib	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<i>Sonstige GKV-Leistung:</i> Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>1. Jahr:</u> 8 (Zyklus 1–4) 4 (Zyklus 5–9)	52
Melphalan		-	-	-
Prednison		-	-	-
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Thalidomid	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> HBs-Antigen (GOP 32781)	<u>1. Jahr:</u> 1	<u>1. Jahr:</u> 1
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ^b	<u>Folgejahr:</u> -	<u>Folgejahr:</u> -
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)		
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> HBV-DNA (GOP 32817) ^c		
Melphalan		-	-	-
Prednison		-	-	-
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason^a				
Bortezomib	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<i>Sonstige GKV-Leistung:</i> Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>1. Jahr:</u> 4	1. Jahr: 72
				<u>Folgejahre:</u> -
Cyclophosphamid		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i> Herstellung einer zytostatikahaltigen,	1. Jahr: 1	1. Jahr: 18
			<u>Folgejahre:</u> -	<u>Folgejahre:</u> -

		parenteralen Lösung (Hilfstaxe)		
Dexamethason		-	-	-
<p>a: 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> <p>b: Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.</p> <p>c: Abrechnung der GOP 32817 zur Diagnostik einer HBV-Reaktivierung oder vor, während, zum Abschluss oder nach Abbruch einer spezifischen antiviralen Therapie.</p> <p>Anti-HBc-Antikörper: Anti-Hepatitis B-core-Antikörper; Anti-HBs-Antikörper: Anti-Hepatitis B-core-Antikörper; DNA: Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBs-Antigen: Hepatitis B-surface-Antigen; HBV: Hepatitis B-Virus; i.v.: Intravenös; p.o.: Peroral.</p> <p>Quellen: AbZ 2024; Baxter 2024; BMS 2023; GKV-Spitzenverband 2022; Janssen 2024a, 2024b; medac 2021; Sanofi 2025</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason

Isatuximab

Die zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen für eine Therapie mit Isatuximab wurden der entsprechenden Fachinformation sowie der aktuellen Hilfstaxe entnommen (GKV-Spitzenverband 2022; Sanofi 2025). Durch die Applikation von Isatuximab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern, die der Hilfstaxe entnommen werden können. Zusätzlich wird folgende Begleitmedikation benötigt: Dexamethason i.v. 20 mg, Paracetamol p.o. 500 bis 1.000 mg sowie Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg.

Bortezomib

Durch die Applikation von Bortezomib ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2022; medac 2021).

Lenalidomid

Die zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen für eine Therapie mit Lenalidomid wurden der entsprechenden Fachinformation sowie der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion entnommen (AbZ 2024; AWMF 2021).

Vor Beginn einer Therapie mit Lenalidomid sollten Patienten auf eine Hepatitis-B-Virus Infektion getestet werden. Die serologische Stufendiagnostik beginnt mit der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine frühere HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Gemäß den aktuellen Leitlinien können in bestimmten Fallkonstellationen weitere Schritte erforderlich werden. Durch die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Dexamethason

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

Daratumumab

Die zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen für eine Therapie mit Daratumumab wurden der entsprechenden Fachinformation sowie der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion entnommen (AWMF 2021; Janssen 2024a, 2024b).

Vor Beginn einer Therapie mit Daratumumab sollten Patienten auf eine Hepatitis-B-Virus Infektion getestet werden. Die serologische Stufendiagnostik beginnt mit der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine frühere HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Gemäß den aktuellen Leitlinien können in bestimmten Fallkonstellationen weitere Schritte erforderlich werden. Durch die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Durch die intravenöse Applikation von Daratumumab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern, die der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2022). Für die subkutane Applikation von Daratumumab fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Zusätzlich wird folgende Begleitmedikation benötigt: Dexamethason p.o. 20 mg, Paracetamol p.o. 500 bis 1.000 mg sowie Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg.

Bortezomib

Durch die Applikation von Bortezomib ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2022; medac 2021).

Melphalan

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Prednison

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason*Daratumumab*

Die zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen für eine Therapie mit Daratumumab wurden der entsprechenden Fachinformation sowie der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion entnommen (AWMF 2021; Janssen 2024a, 2024b).

Vor Beginn einer Therapie mit Daratumumab sollten Patienten auf eine Hepatitis-B-Virus Infektion getestet werden. Die serologische Stufendiagnostik beginnt mit der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine frühere HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Gemäß den aktuellen Leitlinien können in bestimmten Fallkonstellationen weitere Schritte erforderlich werden. Durch die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Durch die intravenöse Applikation von Daratumumab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern, die der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2022). Für die subkutane Applikation von Daratumumab fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Zusätzlich wird folgende Begleitmedikation benötigt: Dexamethason p.o. 40 mg, Paracetamol p.o. 500 bis 1.000 mg sowie Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg.

Lenalidomid

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Dexamethason

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason*Bortezomib*

Durch die Applikation von Bortezomib ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2022; medac 2021).

Lenalidomid

Die zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen für eine Therapie mit Lenalidomid wurden der entsprechenden Fachinformation sowie der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion entnommen (AbZ 2024; AWMF 2021).

Vor Beginn einer Therapie mit Lenalidomid sollten Patienten auf eine Hepatitis-B-Virus Infektion getestet werden. Die serologische Stufendiagnostik beginnt mit der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine frühere HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Gemäß den aktuellen Leitlinien können in bestimmten Fallkonstellationen weitere Schritte erforderlich werden. Durch die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Dexamethason

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison*Bortezomib*

Durch die Applikation von Bortezomib ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2022; medac 2021).

Melphalan

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Prednison

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison*Thalidomid*

Die zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen für eine Therapie mit Thalidomid wurden der entsprechenden Fachinformation sowie der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion entnommen (AWMF 2021; BMS 2023).

Vor Beginn einer Therapie mit Thalidomid sollten Patienten auf eine Hepatitis-B-Virus Infektion getestet werden. Die serologische Stufendiagnostik beginnt mit der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine frühere HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Gemäß den aktuellen Leitlinien können in bestimmten Fallkonstellationen weitere Schritte erforderlich werden. Durch die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Melphalan

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Prednison

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason

Bortezomib

Durch die Applikation von Bortezomib ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2022; medac 2021).

Cyclophosphamid

Durch die Applikation von Cyclophosphamid ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die der Hilfstaxe entnommen werden können (Baxter 2024; GKV-Spitzenverband 2022).

Dexamethason

Es fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-6 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Prä- bzw. Postmedikation	
Dexamethason i.v. (20 mg) ^a	12,26 €
Dexamethason p.o. (20 mg)	2,34 €
Paracetamol p.o. 500–1 000 mg	0,15 €–0,29 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	3,87 €
Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen	
HBs-Antigen (GOP 32781)	5,50 €
anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ^b	5,50 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,90 €
HBV-DNA (GOP 32817) ^c	89,50 €
Sonstige GKV-Leistungen	
Herstellung einer Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	100,00 €
Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	100,00 €
<p>a: 5 Ampullen à 4 mg Dexamethason sind notwendig um die geforderte Wirkstärke von 20 mg für Dexamethason (intravenös) zu erhalten.</p> <p>b: Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv</p> <p>c: Abrechnung der GOP 32817 zur Diagnostik einer HBV-Reaktivierung oder vor, während, zum Abschluss oder nach Abbruch einer spezifischen antiviralen Therapie.</p> <p>Anti-HBc-Antikörper: Anti-Hepatitis B-core-Antikörper; Anti-HBs-Antikörper: Anti-Hepatitis B-core-Antikörper; DNA: Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBs-Antigen: Hepatitis B-surface-Antigen; HBV: Hepatitis B-Virus; i.v.: Intravenös; p.o.: Peroral.</p> <p>Quellen: AWMF 2021; GKV-Spitzenverband 2022; Lauer-Fischer 2024</p>	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern und für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen von maximal 100,00 € pro applikationsfertiger Zubereitung wurden dem Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung) – Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen mit Stand vom 01. März 2022 entnommen.

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason			
Isatuximab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Sonstige GKV-Leistung: Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstage)	<u>1. Jahr:</u> 28 x 100,00 € = 2.800,00 € <u>Folgejahre:</u> 19 x 100,00 € = 1.900,00 € <u>ab 2. Folgejahr:</u> 13 x 100,00 € = 1.300,00 €
		Dexamethason i.v. 20 mg	<u>1. Jahr:</u> 28 x 12,26 € = 343,28 € <u>Folgejahre:</u> 19 x 12,26 € = 232,94 € <u>ab 2. Folgejahr:</u> 13 x 12,26 € = 159,38 €
		Paracetamol p.o. 500–1.000 mg	<u>1. Jahr:</u> 28 x 0,15 € = 4,20 € 28 x 0,29 € = 8,12 € <u>Folgejahre:</u> 19 x 0,15 € = 2,85 € 19 x 0,29 € = 5,51 € <u>ab 2. Folgejahr:</u> 13 x 0,15 € = 1,95 € 13 x 0,29 € = 3,77 €
		Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	<u>1. Jahr:</u> 28 x 3,87 € = 108,36 € <u>Folgejahre:</u> 19 x 3,87 € = 73,53 € <u>ab 2. Folgejahr:</u> 13 x 3,87 € = 50,31 €

Bortezomib		Sonstige GKV-Leistung: Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>1. Jahr:</u> 32 x 100,00 € = 3.200,00 € Folgejahre: -
Lenalidomid		Zusätzliche GKV-Leistung: HBs-Antigen (GOP 32781)	<u>1. Jahr:</u> 5,50 € Folgejahre: -
		Zusätzliche GKV-Leistung: anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ^b	<u>1. Jahr:</u> 5,50 € Folgejahre: -
		Zusätzliche GKV-Leistung: anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	<u>1. Jahr:</u> 5,90 € Folgejahre: -
		Zusätzliche GKV-Leistung: HBV-DNA (GOP 32817) ^c	<u>1. Jahr:</u> 89,50 € Folgejahre: -
Dexamethason		-	-
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison			
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Sonstige GKV-Leistung: Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>1. Jahr:</u> 22 x 100,00 € = 2.200,00 € <u>Folgejahre:</u> 13 x 100,00 € = 1.300,00 €
		Dexamethason p.o. 20 mg	<u>1. Jahr:</u> 22 x 2,34 € = 51,48 € <u>Folgejahre:</u> 13 x 2,34 € = 30,42 €
		Paracetamol p.o. 500–1.000 mg	<u>1. Jahr:</u> 22 x 0,15 € = 3,30 € 22 x 0,29 € = 6,38 € <u>Folgejahre:</u> 13 x 0,15 € = 1,95 € 13 x 0,29 € = 3,77 €
		Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	<u>1. Jahr:</u> 22 x 3,87 € = 85,14 € <u>Folgejahre:</u> 13 x 3,87 € = 50,31 €

		Zusätzliche GKV-Leistung: HBs-Antigen (GOP 32781)	<u>1. Jahr:</u> 5,50 € Folgejahre: -
		Zusätzliche GKV-Leistung: anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ^b	<u>1. Jahr:</u> 5,50 € Folgejahre: -
		Zusätzliche GKV-Leistung: anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	<u>1. Jahr:</u> 5,90 € Folgejahre: -
		Zusätzliche GKV-Leistung: HBV-DNA (GOP 32817) ^c	<u>1. Jahr:</u> 89,50 € Folgejahre: -
Bortezomib		Sonstige GKV-Leistung: Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>1. Jahr:</u> 40 x 100,00 € = 4.000,00 € Folgejahre: -
Melphalan		-	-
Prednison		-	-
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzell- transplantation nicht geeignet sind	Sonstige GKV-Leistung: Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	<u>1. Jahr:</u> 23 x 100,00 € = 2.300,00 € <u>Folgejahre:</u> 13 x 100,00 € = 1.300,00 €
		Dexamethason p.o. 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 23 x 3,72 € = 85,56 € <u>Folgejahre:</u> 13 x 3,72 € = 48,36 €
		Paracetamol p.o. 500–1.000 mg	<u>1. Jahr:</u> 23 x 0,15 € = 3,45 € 23 x 0,29 € = 6,67 € <u>Folgejahre:</u> 13 x 0,15 € = 1,95 € 13 x 0,29 € = 3,77 €
		Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	<u>1. Jahr:</u> 23 x 3,87 € = 89,01 € <u>Folgejahre:</u> 13 x 3,87 € = 50,31 €

		Zusätzliche GKV-Leistung: HBs-Antigen (GOP 32781)	<u>1. Jahr:</u> 5,50 € <u>Folgejahre:</u> -
		Zusätzliche GKV-Leistung: anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ^b	<u>1. Jahr:</u> 5,50 € <u>Folgejahre:</u> -
		Zusätzliche GKV-Leistung: anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	<u>1. Jahr:</u> 5,90 € <u>Folgejahre:</u> -
		Zusätzliche GKV-Leistung: HBV-DNA (GOP 32817) ^c	<u>1. Jahr:</u> 89,50 € <u>Folgejahre:</u> -
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason			
Bortezomib	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzell- transplantation nicht geeignet sind	Sonstige GKV-Leistung: Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>1. Jahr:</u> 32 x 100,00 € = 3.200,00 € <u>Folgejahre:</u> -
Lenalidomid		Zusätzliche GKV-Leistung: HBs-Antigen (GOP 32781)	<u>1. Jahr:</u> 5,50 € <u>Folgejahre:</u> -
		Zusätzliche GKV-Leistung: anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ^b	<u>1. Jahr:</u> 5,50 € <u>Folgejahre:</u> -
		Zusätzliche GKV-Leistung: anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	<u>1. Jahr:</u> 5,90 € <u>Folgejahre:</u> -
		Zusätzliche GKV-Leistung: HBV-DNA (GOP 32817) ^c	<u>1. Jahr:</u> 89,50 € <u>Folgejahre:</u> -
Dexamethason		-	-
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison			

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bortezomib	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Sonstige GKV-Leistung: Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>1. Jahr:</u> 52 x 100,00 € = 5.200,00 € <u>Folgejahre:</u> -
Melphalan		-	-
Prednison		-	-
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison			
Thalidomid	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> HBs-Antigen (GOP 32781)	<u>1. Jahr:</u> 5,50 € <u>Folgejahr:</u> -
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ^b	<u>1. Jahr:</u> 5,50 € <u>Folgejahr:</u> -
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	<u>1. Jahr:</u> 5,90 € <u>Folgejahr:</u> -
		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i> HBV-DNA (GOP 32817) ^c	<u>1. Jahr:</u> 89,50 € <u>Folgejahr:</u> -
Melphalan		-	-
Prednison		-	-
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason^a			
Bortezomib	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Sonstige GKV-Leistung: Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>1. Jahr:</u> 72 x 100,00 € = 7.200,00 € <u>Folgejahre:</u> -
Cyclophosphamid		Sonstige GKV-Leistung: Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	<u>1. Jahr:</u> 18 x 100,00 € = 1.800,00 € <u>Folgejahre:</u> -
Dexamethason		-	-
<p>a: 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> <p>b: Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv</p>			

c: Abrechnung der GOP 32817 zur Diagnostik einer HBV-Reaktivierung oder vor, während, zum Abschluss oder nach Abbruch einer spezifischen antiviralen Therapie.

Anti-HBc-Antikörper: Anti-Hepatitis B-core-Antikörper; Anti-HBs-Antikörper: Anti-Hepatitis B-core-Antikörper
DNA: Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBs-Antigen: Hepatitis B-surface-Antigen; HBV: Hepatitis B-Virus; i.v.: Intravenös; p.o.: Peroral.

Quellen: AbZ 2024; AWMF 2021; Baxter 2024; BMS 2023; GKV-Spitzenverband 2022; Janssen 2024a, 2024b; medac 2021; Sanofi 2025

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason					
Isatuximab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>1. Jahr:</u> 69.231,68 €	<u>1. Jahr:</u> 455,90 € - 459,81 €	<u>1. Jahr:</u> 2.800 €	<u>1. Jahr:</u> 72.487,58 € - 72.491,49 €
		<u>1. Folgejahr:</u> 46.978,64 €	<u>1. Folgejahr:</u> 309,36 € - 312,01 €	<u>1. Folgejahr:</u> 1.900 €	<u>1. Folgejahr:</u> 49.188,00 € - 49.190,65 €
		<u>ab 2. Folgejahr:</u> 32.143,28 €	<u>ab 2. Folgejahr:</u> 211,67 € - 213,48 €	<u>ab 2. Folgejahr:</u> 1.300 €	<u>ab 2. Folgejahr:</u> 33.654,95 € - 33.656,75 €
+ Bortezomib		<u>1. Jahr:</u> 5.603,52 €		<u>1. Jahr:</u> 3.200 €	<u>1. Jahr:</u> 8.803,52 €

		<u>Folgejahre:</u> -		<u>Folgejahre:</u> -	<u>Folgejahre:</u> -
+ Lenalidomid		<u>1. Jahr:</u> 439,63 € <u>Folgejahre:</u> 463,39 €	<u>1. Jahr:</u> 106,40 € <u>Folgejahre:</u> -	-	<u>1. Jahr:</u> 546,03 € <u>Folgejahre:</u> 463,39 €
+ Dexamethason		<u>1. Jahr:</u> 147,39 € <u>1. Folgejahr:</u> 71,53 € <u>ab 2. Folgejahr:</u> 84,53 €	-	-	<u>1. Jahr:</u> 147,39 € <u>1. Folgejahr:</u> 71,53 € <u>ab 2. Folgejahr:</u> 84,53 €
Gesamt		<u>1. Jahr:</u> 75.422,21 € <u>1. Folgejahr:</u> 47.513,55 € <u>ab 2. Folgejahr:</u> 32.691,20 €	<u>1. Jahr:</u> 562,30 € - 566,21 € <u>1. Folgejahr:</u> 309,36 € - 312,01 € <u>ab 2. Folgejahr:</u> 211,67 € - 213,48 €	<u>1. Jahr:</u> 6.000,00 € <u>1. Folgejahr:</u> 1.900,00 € <u>ab 2. Folgejahr:</u> 1.300,00 €	<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 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison					
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	Intravenös			
		<u>1. Jahr:</u> 130.733,68 € <u>Folgejahre:</u> 77.251,72 €	<u>1. Jahr:</u> 246,32 € - 249,39 € <u>Folgejahre:</u> 82,68 € - 84,49 €	<u>1. Jahr:</u> 2.200,00 € <u>Folgejahre:</u> 1.300,00 €	<u>1. Jahr:</u> 133.180,00 € - 133.183,07 € <u>Folgejahre:</u> 78.634,40 € - 78.636,21 €
		Subkutan			
		<u>1. Jahr:</u> 127.773,14 € <u>Folgejahre:</u> 75.502,31 €	<u>1. Jahr:</u> 246,32 € - 249,39 € <u>Folgejahre:</u> 82,68 € 84,49 €	<u>1. Jahr:</u> = <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 128.019,46 € - 128.022,53 € <u>Folgejahre:</u> 75.584,99 € - 75.586,80 €
+ Bortezomib		<u>1. Jahr:</u> 7.004,40 € <u>Folgejahre:</u> -	-	<u>1. Jahr:</u> 4.000,00 € <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 11.004,40 € <u>Folgejahre:</u> -

+ Melphalan		<u>1. Jahr:</u> 322,96 €	-	-	<u>1. Jahr:</u> 322,96 €
		<u>Folgejahre:</u> -			<u>Folgejahre:</u> -
+ Prednison		<u>1. Jahr:</u> 41,91 €	-	-	<u>1. Jahr:</u> 41,91 €
		<u>Folgejahre:</u> -			<u>Folgejahre:</u> -
Gesamt^b		<u>1. Jahr:</u> 135.142,41 €	<u>1. Jahr:</u> 246,32 € - 249,39 €	<u>1. Jahr:</u> 4.000,00 €	<u>1. Jahr:</u> 139.388,73 € - 139.391,80 €
		<u>Folgejahre:</u> 75.502,31 €	<u>Folgejahre:</u> 82,68 € - 84,49 €	<u>Folgejahre:</u> -	<u>Folgejahre:</u> 75.584,99 € - 75.586,80 €
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<i>Intravenös</i>			
		<u>1. Jahr:</u> 136.676,12 €	<u>1. Jahr:</u> 284,49 € - 287,69 €	<u>1. Jahr:</u> 2.300,00 €	<u>1. Jahr:</u> 139.260,61 € - 139.263,81 €
		<u>Folgejahre:</u> 77.251,72 €	<u>Folgejahre:</u> 100,66 € - 102,47 €	<u>Folgejahre:</u> 1.300,00 €	<u>Folgejahre:</u> 78.652,38 € - 78.654,19 €
		<i>Subkutan</i>			
		<u>1. Jahr:</u> 133.581,01 €	<u>1. Jahr:</u> 284,49 € - 287,69 €	<u>1. Jahr:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 133.865,50 € - 133.868,70 €
		<u>Folgejahre:</u> 75.502,31 €	<u>Folgejahre:</u> 100,66 € - 102,47 €	<u>Folgejahre:</u> -	<u>Folgejahre:</u> 75.602,97 € - 75.604,78 €
+ Lenalidomid		<u>1. Jahr:</u> 463,39 €	-	-	<u>1. Jahr:</u> 463,39 €
		<u>Folgejahre:</u> 463,39 €			<u>Folgejahre:</u> 463,39 €
+ Dexamethason		<u>1. Jahr:</u> 99,79 €	-	-	<u>1. Jahr:</u> 99,79 €
		<u>Folgejahre:</u> 134,20 €			<u>Folgejahre:</u> 134,20 €
Gesamt^b		<u>1. Jahr:</u> 134.144,19 €	<u>1. Jahr:</u> 284,49 € - 287,69 €	<u>1. Jahr:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 134.428,68 € - 134.431,88 €
		<u>Folgejahre:</u> 76.099,90 €	<u>Folgejahre:</u> 100,66 € - 102,47 €	<u>Folgejahre:</u> -	<u>Folgejahre:</u> 76.200,56 € - 76.202,37 €

Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Bortezomib	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>1. Jahr:</u> 5.603,52 €	-	<u>1. Jahr:</u> 3.200,00 €	<u>1. Jahr:</u> 8.803,52 €
		<u>Folgejahre:</u> -		<u>Folgejahre:</u> -	<u>Folgejahre:</u> -
+ Lenalidomid		<u>1. Jahr:</u> 439,63 €	<u>1. Jahr:</u> 106,40 €	-	<u>1. Jahr:</u> 546,03 €
		<u>Folgejahre:</u> 463,39 €	<u>Folgejahre:</u> -		<u>Folgejahre:</u> 463,39 €
+ Dexamethason		<u>1. Jahr:</u> 235,07 €	-	-	<u>1. Jahr:</u> 235,07 €
		<u>Folgejahre:</u> 178,94 €			<u>Folgejahre:</u> 178,94 €
Gesamt		<u>1. Jahr:</u> 6.278,21 €	<u>1. Jahr:</u> 106,40 €	<u>1. Jahr:</u> 3.200,00 €	<u>1. Jahr:</u> 9.584,61 €
		<u>Folgejahre:</u> 642,32 €	<u>Folgejahre:</u> -	<u>Folgejahre:</u> -	<u>Folgejahre:</u> 642,32 €
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Bortezomib	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>1. Jahr:</u> 9.105,72 €	-	<u>1. Jahr:</u> 5.200,00 €	<u>1. Jahr:</u> 14.305,72 €
		<u>Folgejahre:</u> -		<u>Folgejahre:</u> -	<u>Folgejahre:</u> -
+ Melphalan		<u>1. Jahr:</u> 322,96 €	-	-	<u>1. Jahr:</u> 322,96 €
		<u>Folgejahre:</u> -			<u>Folgejahre:</u> -
+ Prednison		<u>1. Jahr:</u> 55,88 €	-	-	<u>1. Jahr:</u> 55,88 €
		<u>Folgejahre:</u> -			<u>Folgejahre:</u> -
Gesamt		<u>1. Jahr:</u> 9.484,56 €	-	<u>1. Jahr:</u> 5.200,00 €	<u>1. Jahr:</u> 14.684,56 €
		<u>Folgejahre:</u> -		<u>Folgejahre:</u> -	<u>Folgejahre:</u> -
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Thalidomid	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation	<u>1. Jahr:</u> 30.520,26 €	<u>1. Jahr:</u> 106,40 €	-	<u>1. Jahr:</u> 30.626,66 €
		<u>Folgejahr:</u> 10.173,42 €	<u>Folgejahr:</u> -		<u>Folgejahr:</u> 10.173,42 €
+ Melphalan		<u>1. Jahr:</u> 358,85 €	-	-	<u>1. Jahr:</u> 358,85 €

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

	nicht geeignet sind	<u>Folgejahr:</u> 119,62 €			<u>Folgejahr:</u> 119,62 €
+ Prednison		<u>1. Jahr:</u> 74,50 €	-	-	<u>1. Jahr:</u> 74,50 €
		<u>Folgejahr:</u> 24,83 €			<u>Folgejahr:</u> 24,83 €
Gesamt		<u>1. Jahr:</u> 30.953,61 €	<u>1. Jahr:</u> 106,40 €	-	<u>1. Jahr:</u> 31.060,01 €
		<u>Folgejahr:</u> 10.317,87 €	<u>Folgejahr:</u> -		<u>Folgejahr:</u> 10.317,87 €
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason^a					
Bortezomib	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind	<u>1. Jahr:</u> 12.607,92 €	-	<u>1. Jahr:</u> 7.200,00 €	<u>1. Jahr:</u> 19.807,92 €
		<u>Folgejahre:</u> -		<u>Folgejahre:</u> -	<u>Folgejahre:</u> -
+ Cyclophosphamid		<u>1. Jahr:</u> 801,12 €	-	<u>1. Jahr:</u> 1.800,00 €	<u>1. Jahr:</u> 2.601,12 €
		<u>Folgejahre:</u> -		<u>Folgejahre:</u> -	<u>Folgejahre:</u> -
+ Dexamethason		<u>1. Jahr:</u> 495,51 €	-	-	<u>1. Jahr:</u> 495,51 €
		<u>Folgejahre:</u> -			<u>Folgejahre:</u> -
Gesamt		<u>1. Jahr:</u> 13.904,55 €	-	<u>1. Jahr:</u> 9.000,00 €	<u>1. Jahr:</u> 22.904,55 €
		<u>Folgejahre:</u> -		<u>Folgejahre:</u> -	<u>Folgejahre:</u> -
<p>a: 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> <p>b: Die Berechnungen der Gesamtjahrestherapiekosten von Daratumumab beziehen sich auf die Kosten der subkutanen Anwendung.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.</p> <p>Quellen: GKV-Spitzenverband 2022; Lauer-Fischer 2024. Eigene Berechnungen gemäß Sanofi 2024</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden

Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteil

Die GKV-Zielpopulation von Isatuximab (SARCLISA®) in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine ASZT nicht geeignet sind, umfasst 3.315 bis 3.489 Patienten, siehe Abschnitt 3.2.4.

Gemäß AWMF-Leitlinie sollen bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine ASZT nicht geeignet sind, Dreifach- oder Vierfach-kombinationen eingesetzt werden (AWMF 2022). Die Wahl der Therapie erfolgt dabei patientenindividuell in Abhängigkeit von krankheitsbedingten und patientenindividuellen Komorbiditäten, vorherigen Therapien und kumulativer Toxizität.

Eine quantitative Einschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ist daher mit hoher Unsicherheit behaftet.

Kontraindikationen

Gemäß der aktuell gültigen Fachinformation von Isatuximab (SARCLISA®) mit Stand Januar 2025 ist eine Behandlung mit Isatuximab lediglich im Falle einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile nicht angezeigt (Sanofi 2025).

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Isatuximab kann sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Eine quantitative Einschätzung zu den Versorgungsanteilen nach Sektor kann daher nicht gegeben werden. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Mehrheit der Patienten mit Multiplem Myelom im ambulanten Bereich mit Isatuximab behandelt wird.

Die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Insgesamt wird jedoch voraussichtlich nur ein wesentlich geringerer Anteil für die Behandlung mit Isatuximab in Frage kommen. Auf Basis der zuvor genannten Gründe kann davon ausgegangen werden, dass sich daher Jahrestherapiekosten ergeben, die deutlich unter den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Kosten liegen.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ist anzunehmen, dass die tatsächlich zu erwartenden GKV-Jahrestherapiekosten für Isatuximab unter den in Abschnitt 3.3.5 angegebenen Jahrestherapiekosten liegen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitte 3.3.1 und 3.3.2: Die Angaben zu Dosierung, Behandlungsmodus und Verbrauch wurden der aktuell gültigen Fachinformation von Isatuximab (SARCLISA®) mit Stand Januar 2025 bzw. den aktuell gültigen Fachinformationen der zVT entnommen.

Abschnitt 3.3.3: Die Preisangaben wurden der Lauer-Taxe mit Stand 15.11.2024 unter Berücksichtigung der geltenden und tatsächlich in der Lauer-Taxe sichtbaren Rabatte gemäß der §§ 130 und 130a SGB V entnommen.

Abschnitt 3.3.4: Für die Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die Angaben in den jeweiligen Fachinformationen von Isatuximab (SARCLISA®) und der zVT überprüft.

Abschnitt 3.3.5: Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten ergeben sich aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Abschnitt 3.3.6: Die Angaben zu den Versorgungsanteilen basieren auf Annahmen der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. AbZ-Pharma GmbH (AbZ) 2024. *Fachinformation Lenalidomid AbZ Hartkapseln*: Stand: März 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023565/Lenalidomid%20AbZ%20Hartkapseln>, abgerufen am: 09.12.2024.
2. acis Arzneimittel GmbH (acis) 2022. *Fachinformation Prednison acis 20 mg Tabletten*: Stand: März 2022. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/013292>, abgerufen am: 09.12.2024.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) 2021. *S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion: (AWMF-Register-Nr. 021-11)*. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-0111_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf, abgerufen am: 09.12.2024.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) 2022. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf, abgerufen am: 09.12.2024.
5. Aspen Pharma Trading Limited (Aspen) 2019. *Fachinformation Alkeran 2 mg Filmtabletten*: Stand: April 2019. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/003174>, abgerufen am: 09.12.2024.
6. Baxter Oncology GmbH (Baxter) 2024. *Fachinformation Endoxan*: Stand: April 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/000728>, abgerufen am: 09.12.2024.
7. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2023. *Fachinformation Thalidomid BMS® 50 mg Hartkapsel*: Stand: Juli 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/011019>, abgerufen am: 09.12.2024.
8. Du Bois D. und Du Bois E. F. 1989. *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916*. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 5 (5), S. 303-11; discussion 312-3.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit*

- Bortezomib, Melphalan und Prednison*). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10498/2024-05-16_AM-RL-XII_Daratumumab_D-1014_TrG.pdf, abgerufen am: 09.12.2024.
10. GKV-Spitzenverband 2022. *Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen, 10. Ergänzungsvereinbarung*. Stand: 01. März 2022. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf, abgerufen am: 09.12.2024.
 11. Janssen-Cilag International NV (Janssen) 2024a. *Fachinformation DARZALEX® 1.800 mg Injektionslösung*: Stand: Oktober 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023056>, abgerufen am: 09.12.2024.
 12. Janssen-Cilag International NV (Janssen) 2024b. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*: Stand: Oktober 2024. Verfügbar unter: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Germany/SMPC/DE-PL-0009.pdf>, abgerufen am: 09.12.2024.
 13. Lauer-Fischer 2024. *Lauer-Taxe*. Verfügbar unter: <https://www.lauerfischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, abgerufen am: 15.11.2024.
 14. medac 2021. *Fachinformation Bortezomib medac 2,5 mg*: Stand: November 2021. Verfügbar unter: www.fachinfo.de/fi/detail/022998, abgerufen am: 09.12.2024.
 15. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2024. *Berechnungen der Jahrestherapiekosten für neudiagnostizierte MM-Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind*.
 16. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025. *Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: Januar 2025.
 17. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2023. *Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#>, abgerufen am: 09.12.2024.
 18. TAD Pharma GmbH (TAD) 2022a. *Fachinformation Dexamethason TAD® 20mg*: Stand: Januar 2022. Verfügbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com>, abgerufen am: 09.12.2024.
 19. TAD Pharma GmbH (TAD) 2022b. *Fachinformation Dexamethason TAD® 40mg*: Stand: Januar 2022. Verfügbar unter: <https://lto.cgmlauer.cgm.com>, abgerufen am: 09.12.2024.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformationen von SARCLISA[®] mit Stand Januar 2025 entnommen (Sanofi 2025).

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.

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 3-21 und Tabelle 3-22 aufgeführt:

Tabelle 3-21: 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.

Tabelle 3-22: 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).

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 3-23 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 3-23: 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

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 3-23 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

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).

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

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

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)-

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 einem 0,22- μ m-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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen besteht keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang I Ib des EPAR (Stand November 2024) übernommen (EMA 2024b).

IIB. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen besteht keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde dem EPAR für SARCLISA[®] (Isatuximab) der EMA (Stand 14.11.2024) entnommen (EMA 2024a).

Tabelle 3-24: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Interferenz mit dem indirekten Antiglobulin-Test (indirekter Coombs-Test)	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.5 der Fachinformation Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation <u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Handhabung des Risikos empfehlen:</u> Abschnitt 4.4 der Fachinformation <u>Sonstige routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen über die Fachinformation hinaus:</u> Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. SARCLISA ist von medizinischem Fachpersonal anzuwenden; eine Ausrüstung zur Wiederbelebung muss verfügbar sein (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)	Informationsbroschüre für medizinisches Fachpersonal und Blutbanken Patientenpass
Wichtige potenzielle Risiken		
Virale Reaktivierung	<u>Routinemäßige Risikokommunikation:</u> Abschnitt 4.8 der Fachinformation Abschnitt 2 der Gebrauchsinformation <u>Routinemäßige Aktivitäten zur Risikominimierung, die spezifische klinische Maßnahmen zur Handhabung des Risikos empfehlen:</u> Abschnitt 4.2 und 4.4 der Fachinformation <u>Sonstige routinemäßige Risikominimierungsmaßnahmen über die Fachinformation hinaus:</u> Verschreibungspflichtiges Arzneimittel. SARCLISA ist von medizinischem Fachpersonal anzuwenden; eine Ausrüstung zur Wiederbelebung muss verfügbar sein (Abschnitt 4.2 der Fachinformation)	keine

Behördlich beauftragte Schulungsmaterialien

Mit der Zulassung des Arzneimittels wurden im Rahmen des Risikomanagementplans über die Routinemaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen beauftragt, um das Risiko der Fehlinterpretation von serologischen Untersuchungen (indirekter Antiglobulin-Test) infolge einer in-vitro Interferenz zu reduzieren und das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von SARCLISA® zusätzlich zu erhöhen. Die Informationsbroschüre für medizinisches Fachpersonal und Blutbanken sowie der Patientenpass sind damit verpflichtender Teil der

Zulassung, um sicherzustellen, dass Patienten, die mit SARCLISA[®] behandelt werden, sowie Angehörige der Heilberufe, die SARCLISA[®] verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen besteht keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Gegenwärtig sind keine von der Fachinformation oder dem Risk-Management-Plan abweichenden weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung zu benennen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen besteht keine von den zuvor genannten abweichenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Zur Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die folgenden Quellen verwendet:

- Fachinformation Sarclisa[®] (Sanofi 2025)
- Sarclisa[®]: EPAR (EMA 2024a)
- Sarclisa[®]: EPAR Product Information Anhänge I-III (EMA 2024b)

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) 2024a. *Assessment Report for Sarclisa / isatuximab (EPAR) Procedure No EMEA/H/C/004977/II/0030.*
2. European Medicines Agency (EMA) 2024b. *Assessment Report for Sarclisa / isatuximab (EPAR): Anhänge I-III.*
3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025. *Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2025.*

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Dosierung und Art der Anwendung			
1	Prämedikation	Um das Risiko und Ausmaß von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zu verringern, <u>sollten</u> vor der SARCLISA-Infusion folgende Arzneimittel als Begleitmedikation <u>angewendet werden</u> : <ul style="list-style-type: none"> • 20 mg Dexamethason (intravenös an den Tagen der Infusion von Isatuximab und oral an den anderen Tagen) • 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, 	ja

		Promethazin, Dexchlorpheniramin]). Zumindest während der ersten 4 Infusionen sollte die intravenöse Anwendung bevorzugt werden. (S.1, Abschnitt 4.2)	
2	Anwendung koloniestimulierender Faktoren	Die Anwendung koloniestimulierender Faktoren (z. B. G-CSF) ist <u>zu erwägen</u> , um das Risiko von Neutropenien zu minimieren. (S.1, Abschnitt 4.2)	nein
3	Antibiotische, antimykotische und antivirale Prophylaxe	Eine antibakterielle und antivirale Prophylaxe (wie z. B. Herpes-zoster- Prophylaxe) gemäß den Therapieleitlinien <u>sollte</u> während der Behandlung <u>erwogen werden</u> . (S.1, Abschnitt 4.2)	nein
Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung			
4	Überwachung der Vitalzeichen	Während der gesamten SARCLISA- Infusion <u>sind</u> die Vitalzeichen regelmäßig <u>zu überwachen</u> . (S.2, Abschnitt 4.4)	ja
5	Blutbildkontrolle	Während der Behandlung <u>ist</u> das komplette Blutbild regelmäßig <u>zu kontrollieren</u> . (S.3, Abschnitt 4.4)	ja
6	Überwachung von Infektionsanzeichen	Patienten, die mit SARCLISA behandelt werden, <u>sind</u> engmaschig auf Anzeichen von Infektionen zu <u>überwachen</u> und eine geeignete Standardtherapie <u>ist</u> einzuleiten. (S.3, Abschnitt 4.4.)	ja
7	Untersuchung auf sekundäre Primärtumore	Ärzte <u>sollen</u> 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. (S.3, Abschnitt 4.4)	ja
8	Tumorlysesyndrom	Die Patienten <u>sollen</u> engmaschig überwacht und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. (S.3, Abschnitt 4.4)	ja
9	Bestimmung der Blutgruppe	Um mögliche Probleme bei Erythrozyten-Transfusionen zu vermeiden, <u>sind</u> bei mit SARCLISA behandelten Patienten vor der ersten Infusion die Blutgruppe <u>zu bestimmen</u> und ein Screening vorzunehmen. (S.3, Abschnitt 4.4)	ja
10	Phänotypisierung	Eine Phänotypisierung <u>kann</u> vor Beginn der Behandlung mit	nein

		SARCLISA gemäß den lokalen Standards in Erwägung gezogen werden. (S.3, Abschnitt 4.4)	
11	Notfalltransfusion	<u>Falls</u> eine Notfalltransfusion erforderlich ist, <u>können</u> ungekreuzte ABO/Rh-kompatible Erythrozyten gemäß den Standards der lokalen Blutbanken gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5). (S.3, Abschnitt 4.4)	nein

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von SARCLISA® ist Januar 2025 (Sanofi 2025).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.

Aus der Fachinformation und der darin enthaltenen Definition des Anwendungsgebiets ergeben sich keine zwingend erforderlichen Leistungen, die nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgebildet sind.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die Version des 4. Quartals für 2024 des EBM-Katalogs verwendet (KBV 2024).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2024. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 4. Quartal 2024*. Verfügbar unter: <https://ebm.kbv.de/>, abgerufen am: 09.12.2024.
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025. *Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2025*.