

Isatuximab (multiples Myelom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A25-20

Version: 1.1

Stand: 10.07.2025

IQWiG-Berichte – Nr. 1997

DOI: 10.60584/A25-20_V1.1

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Isatuximab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

11.02.2025

Interne Projektnummer

A25-20

DOI-URL

https://doi.org/10.60584/A25-20_V1.1

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Isatuximab (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2025 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: https://doi.org/10.60584/A25-20_V1.1.

Schlagwörter

Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason, multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT03319667

Keywords

Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, Dexamethasone, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT03319667

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum, München

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

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Hans Josef van Lier.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und Plasmozytom / Multiples Myelom NRW für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie Plasmozytom / Multiples Myelom NRW waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Selver Altin
- Merlin Bittlinger
- Ivona Djuric
- Katharina Frangen
- Philip Kranz
- Mattea Patt
- Snjezana Petzler
- Dorothea Sow
- Kathrin Wohlföhner

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
1.5	Änderung im Vergleich zur Version 1.0 3
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

Isatuximab 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.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Isatuximab (in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.02.2025 übermittelt.

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

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

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

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

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

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 bis II 3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) ▪ Modul 3 C, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

1.5 Änderung im Vergleich zur Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 10.07.2025 ersetzt die Version 1.0 der Dossierbewertung vom 09.05.2025. Folgende Änderung ist in der Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- In Tabelle 15 wurde für den Endpunkt Dyspnoe (gemessen anhand des EORTC QLQ-C30) bei der Ableitung des Ausmaßes fälschlicherweise ein „geringerer Nutzen, Ausmaß: gering“ angegeben. Tatsächlich liegt ein „Zusatznutzen, Ausmaß: gering“ vor. Dies wurde in Tabelle 15 an entsprechender Stelle korrigiert.

Die Änderung hat keine Auswirkung auf das Fazit der Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

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

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

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

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

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

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

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

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

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	I 0Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.5
I Abkürzungsverzeichnis	I.7
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.8
I 2 Fragestellung.....	I.17
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.18
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.18
I 3.2 Studiencharakteristika	I.19
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.38
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.38
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.42
I 4.3 Ergebnisse	I.44
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.52
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.53
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.53
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.57
I 6 Literatur	I.60
I Anhang A Suchstrategien.....	I.63
I Anhang B Antineoplastische Folgetherapien	I.64
I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven.....	I.67
I Anhang C.1 Mortalität.....	I.67
I Anhang C.2 Morbidität.....	I.67
I Anhang C.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30).....	I.67
I Anhang C.2.2 Symptomatik (EORTC QLQ-MY20).....	I.71
I Anhang C.2.3 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	I.72
I Anhang C.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	I.73
I Anhang C.3.1 EORTC QLQ-C30	I.73
I Anhang C.3.2 EORTC QLQ-MY20.....	I.76
I Anhang C.4 Nebenwirkungen	I.77
I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.79
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.87

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.8
Tabelle 3: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.16
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.17
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.18
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.20
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.22
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.29
Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	I.31
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	I.34
Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.36
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.39
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.43

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	I.46
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.54
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	I.58
Tabelle 17: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.59
Tabelle 18: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, Gesamtpopulation	I.64
Tabelle 19: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	I.80
Tabelle 20: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	I.84
Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, relevante Teilpopulation	I.85

I Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023	I.67
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023	I.67
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023	I.68
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023	I.68
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023	I.69
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023	I.69
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023	I.70
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023	I.70
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023	I.71
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Krankheitssymptome (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023	I.71
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Nebenwirkungen (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023	I.72
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023	I.72

Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023.....	1.73
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023	1.73
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ- C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023	1.74
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ- C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023	1.74
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ- C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023	1.75
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ- C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023	1.75
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ- MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023	1.76
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023	1.76
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 03.10.2023.....	1.77
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 03.10.2023	1.77
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 03.10.2023	1.78
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 03.10.2023	1.78

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performances Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Independent Review Committee
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
QLQ-MY20	Quality of Life Questionnaire – multiple Myeloma 20
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
R-ISS	Revised International Staging System
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UESI	unerwünschtes Ereignis von spezifischem Interesse
VAS	visuelle Analogskala

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Isatuximab (in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 11.02.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (im Folgenden Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet ist.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none">▪ 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^b)

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. vergleiche Anlange VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Studienpool und Studiendesign

Der Studienpool für die Nutzenbewertung besteht in Übereinstimmung mit dem pU aus der Studie IMROZ. Es bestehen jedoch Unsicherheiten bezüglich der Nichteignung einer ASZT für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (siehe unten).

Studie IMROZ

Die Studie IMROZ ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ≥ 18 und ≤ 80 Jahre mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG), für die eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender ASZT nicht geeignet ist. Gemäß Einschlusskriterien war eine ASZT für Patientinnen und Patienten nicht geeignet, wenn diese ≥ 65 Jahre waren oder < 65 Jahre waren und gleichzeitig bedeutende Komorbiditäten aufwiesen.

Die Studie IMROZ gliedert sich in eine globale Kohorte und eine China-Expansionskohorte. In der globalen Kohorte wurden 446 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 3:2 zu einer Behandlung mit Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (N = 265) oder Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (N = 181) randomisiert. Insgesamt wurden 12 chinesische Patientinnen und Patienten in der globalen Kohorte und 38 chinesische Patientinnen und Patienten (entspricht 7,9 % der gesamten Studienpopulation) in der China-Expansionskohorte eingeschlossen. In Modul 4 C stellt der pU Auswertungen für die globale Kohorte dar, in der die 38 chinesischen Patientinnen und Patienten aus der China-Expansionskohorte nicht berücksichtigt sind. Für die vorliegende Nutzenbewertung hat dies keine Relevanz, da der Anteil der chinesischen Patientinnen und Patienten aus der China-Expansionskohorte gering ist.

Die Studie IMROZ gliedert sich in 2 Behandlungsphasen. In der Induktionsphase (4 Zyklen á 42 Tage) wurden Patientinnen und Patienten entweder mit Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason oder Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason behandelt. In der anschließenden Erhaltungsphase ab Zyklus 5 (Zykluslänge 28 Tage) wurde Bortezomib als Bestandteil der Studienmedikation abgesetzt und Patientinnen und Patienten setzten die Behandlung mit Isatuximab + Lenalidomid + Dexamethason oder Lenalidomid + Dexamethason fort.

Die Behandlung im Interventionsarm mit Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason bzw. im Vergleichsarm mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason erfolgte weitgehend gemäß Fachinformationen.

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien oder bis andere Abbruchkriterien erfüllt waren, wie z. B. Toxizität oder Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten. Zudem konnten Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nach bestätigter Krankheitsprogression während der Erhaltungsphase und sofern noch keine andere systemische Krebstherapie erfolgt ist, im Ermessen der Prüfarztin bzw. des Prüfarztes vom Vergleichsarm auf eine Therapie mit Isatuximab + Dexamethason + Lenalidomid wechseln.

Primärer Endpunkt in der Studie IMROZ ist das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß einem verblindeten Komitee (Independent Review Committee [IRC]). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Datenschnitte

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts (für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vom 26.09.2023 und Nebenwirkungen vom 03.10.2023) herangezogen.

Unsicherheiten der Studie IMROZ – Nichteignung der Studienpopulation für eine ASZT fraglich

Gemäß Einschlusskriterien der Studie IMROZ wurde für Patientinnen und Patienten, die mindestens 65 Jahre alt waren oder jünger als 65 Jahre waren und gleichzeitig bedeutende Komorbiditäten aufwiesen, eine ASZT als nicht geeignet angesehen. Das Kriterium Alter eignet sich gemäß aktueller Leitlinienempfehlung allerdings nicht, um die Nichteignung für eine ASZT zu operationalisieren. Wichtiger als das chronologische Alter wird aktuell das biologische Alter bei gutem Allgemeinzustand zur Beurteilung der Eignung für eine ASZT eingeschätzt. Eine obere Altersgrenze für die Durchführung einer ASZT ist schwer zu definieren. Vielmehr sind bei der Therapieentscheidung patientenindividuelle Faktoren unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, vorliegender Komorbiditäten, der funktionelle Status sowie die soziale Einbindung zu berücksichtigen. Demzufolge ist es für die Operationalisierung der ASZT-Nichteignung nicht sachgerecht, eine Nichteignung einer ASZT für Patientinnen und Patienten allein aufgrund des Alters (≥ 65 Jahre) festzustellen, so wie es in den Studie IMROZ gemacht wurde.

Der pU adressiert in Modul 4 C die Operationalisierung der ASZT-Nichteignung in der Studie IMROZ unter Verweis auf das Zulassungsverfahren von Daratumumab und der darin von der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) erhobenen Kritik an den unzureichenden Einschlusskriterien zur Abbildung der zu bewertenden Population. Daher stellt der pU als Annäherung an eine Population, für die eine ASZT nicht geeignet ist, post hoc Auswertungen für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ (nachfolgend als Teilpopulation bezeichnet) als Sensitivitätsanalyse dar. Die Kriterien zur Bildung der

Teilpopulation erfüllen in der Studie IMROZ 74 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der globalen Kohorte (nachfolgend als Gesamtpopulation bezeichnet). Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die post hoc definierte Teilpopulation ergibt sich jedoch die Unsicherheit, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die tatsächlich eine ASZT nicht geeignet gewesen wäre, unklar ist. Die Einschätzung der ASZT-Nichteignung müsste patientenindividuell und unabhängig vom chronologischen Alter erfolgen. Diese Einschätzung wurde allerdings für die Studie IMROZ nicht vorgenommen und entsprechende Informationen lassen sich post hoc nicht mehr ermitteln.

Vorgehen des pU und Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Gemäß den allgemeinen Methoden des Instituts werden Studien, die ein Einschlusskriterium der interessierenden Fragestellung nicht vollständig erfüllen, dann für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn das Kriterium bei mindestens 80 % der interessierenden (Teil-)Population der Studie erfüllt ist. Unabhängig vom Erfüllungsgrad (mindestens 80 %, weniger als 80 %) können Situationen vorliegen, in denen geeignete Informationen über eine Effektmodifikation durch das betreffende Einschlusskriterium (Population bzw. Interventionen) vorhanden sind. In diesen Situationen muss über die Berücksichtigung der Studie anhand der Stärke der Effektmodifikation und dem Anteil der Patientinnen und Patienten, die das Einschlusskriterium nicht erfüllen bzw. dem Grad der Abweichung der Interventionen entschieden werden. Im vorliegenden Fall umfasst die Teilpopulation 74 % der Gesamtpopulation, die Operationalisierung ist jedoch mit Unsicherheit behaftet (siehe oben). Es ist folglich auch denkbar, dass für mehr als 80 % der Gesamtpopulation der Studie IMROZ entsprechend der Zielpopulation der zu bewertenden Fragestellung eine ASZT nicht geeignet war. Es zeigen sich jedoch Effektmodifikationen durch das Merkmal ASZT-Nichteignung / Eignung (vom pU dargestellte Subgruppen: ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Kriterien vs. verbliebene Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation) sowie relevante Unterschiede in den Ergebnissen zu diesen Subgruppen in fazitrelevanten Endpunkten, wie z. B. Symptomatik (erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30] – Funktionsskala Übelkeit und Erbrechen), schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) und schwerwiegende UEs (SUEs). Hinzu kommt, dass sich über mehrere Endpunkte hinweg gegenläufige Effekte zwischen den Subgruppen ASZT-Eignung / Nichteignung zeigen, wie z. B. dem Endpunkt Verstopfung erhoben mittels EORTC QLQ-C30.

Insgesamt zeigen sich relevante Unterschiede in den Ergebnissen fazitrelevanter Endpunkte für die Subgruppen ASZT-Nichteignung / Eignung, sodass die Gesamtpopulation der Studie IMROZ im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen werden kann. Stattdessen wird die vom pU gebildete Teilpopulation herangezogen, da diese eine bessere Annäherung an die Zielpopulation darstellt. Allerdings ist auch die Teilpopulation mit Unsicherheit behaftet (siehe oben). Diese Unsicherheit stellt die Eignung der Studie IMROZ

sowie die Betrachtung der Teilpopulation nicht grundsätzlich infrage, wird allerdings bei der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial

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

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt. Für die Endpunkte zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20), zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20) sowie die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (SUEs, schwere UEs sowie die spezifischen UEs Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen [Systemorganklasse (SOC), schwere UEs] und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums [SOC, schwere UEs]) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse als hoch bewertet.

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, infusionsbedingte Reaktionen und periphere Neuropathie liegen keine (geeigneten) Auswertungen vor. Daher entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte.

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der ASZT-Nichteignung der eingeschlossenen relevanten Teilpopulation reduziert. Auf Basis der Studie IMROZ können daher insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für

einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason. Der Unterschied ist allerdings für diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

EORTC QLQ-MY20

Krankheitssymptome und Nebenwirkungen

Für die Endpunkte Krankheitssymptome und Nebenwirkungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Rollenfunktion

Für den Endpunkt Rollenfunktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason. Es ergibt sich ein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, und soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

EORTC QLQ-MY20

Zukunftsperspektive

Für den Endpunkt Zukunftsperspektive zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Körperbild

Für den Endpunkt Körperbild zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

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

Abbruch wegen UEs und infusionsbedingte Reaktionen

Die vom pU für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und infusionsbedingte Reaktionen vorgelegten Auswertungen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Periphere Neuropathie

Für den Endpunkt periphere Neuropathie liegen keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs)

Für die Endpunkte Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte unterschiedlichen Ausmaßes für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik (Dyspnoe) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Rollenfunktion sowie Zukunftsperspektive) zeigt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von geringem Ausmaß. Zudem zeigt sich für 2 spezifische UEs der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von beträchtlichem bzw. erheblichem Ausmaß. Es liegen jedoch keine geeigneten Daten für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, infusionsbedingte Reaktionen sowie für den Endpunkt periphere Neuropathie vor. Des Weiteren gehen die den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden Symptome nicht in die Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen ein, wodurch potenziell weitere Nachteile bei den spezifischen UEs übersehen werden.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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^b) 	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ^c
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie c. In die Studie IMROZ wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 bis 2 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 2 übertragen werden können.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

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

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (im Folgenden Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet ist.

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none">▪ 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^b)
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. vergleiche Anlange VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Isatuximab (Stand zum 03.12.2024)
- bibliografische Recherche zu Isatuximab (letzte Suche am 03.12.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Isatuximab (letzte Suche am 03.12.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Isatuximab (letzte Suche am 04.12.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Isatuximab (letzte Suche am 26.02.2025), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

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

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^c (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^d (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
EFC12522 (IMROZ ^e)	ja	ja	nein	ja [2,3]	ja [4-6]	ja [7]
<p>a. gefolgt von einer Therapie mit Isatuximab + Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>c. Studie, für die der pU Sponsor war</p> <p>d. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse</p> <p>e. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.</p> <p>pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Die Studie IMROZ wird in Übereinstimmung mit dem pU für die Nutzenbewertung eingeschlossen. Es bestehen jedoch Unsicherheiten bezüglich der Nichteignung einer ASZT für

die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Diese Unsicherheit und ihre Auswirkung auf die vorliegende Nutzenbewertung werden in Abschnitt I 3.2 und I 4.2 beschrieben.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^c
IMROZ	RCT, offen, parallel	<p>erwachsene Patientinnen und Patienten (≥ 18 Jahre und ≤ 80 Jahre) mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ für die eine Hochdosis-chemotherapie mit Stammzellentransplantation nicht geeignet ist (≥ 65 Jahre oder < 65 Jahre, sofern bedeutende Komorbiditäten vorliegen) ▪ ECOG-PS ≤ 2 	<p>Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a (N = 265)</p> <p>Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b (N = 181)</p> <p>davon relevante Teilpopulation^d:</p> <p>Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a (n = 196)</p> <p>Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b (n = 136)</p>	<p>Screening: ≤ 28 Tage</p> <p>Behandlung: bis zur Krankheitsprogression^e, inakzeptabler Toxizität</p> <p>Beobachtung^f: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Ende der Studie^g</p>	<p>96 Zentren in Australien, Belgien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Japan, Litauen, Mexiko, Neuseeland, Polen, Portugal, Russland, Schweden, Spanien, Taiwan, Tschechien, Türkei, USA</p> <p>12/2017–laufend</p> <p>Datenschnitte: 26.09.2023 (Interimsanalyse^h)</p>	<p>primär: PFS</p> <p>sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^c
<p>a. gefolgt von einer Therapie mit Isatuximab + Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>c. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>d. Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT nicht geeignet ist, definiert als Patientinnen und Patienten < 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten, Patientinnen und Patienten ≥ 65 und ≤ 69 Jahre mit ECOG-PS = 2 sowie Patientinnen und Patienten ≥ 70 Jahre</p> <p>e. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm konnten nach bestätigter Krankheitsprogression während der Erhaltungsphase und sofern noch keine andere systemische Krebstherapie erfolgt ist, nach Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes zusätzlich zu Lenalidomid + Dexamethason Isatuximab erhalten. Die Weiterbehandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder nicht akzeptabler Toxizität. Zum Datenschnitt vom 26.09.2023 haben 25 Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm Isatuximab + Lenalidomid + Dexamethason erhalten.</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>g. Ab Amendment 6 (10.06.2022) endet die Studie gemäß Studienprotokoll zum Datum des Datenschnitts der präspezifizierten finalen Analyse des Gesamtüberlebens (geplant nach etwa 202 Todesfällen).</p> <p>h. präspezifizierte Interimsanalyse nach 162 PFS-Ereignissen in der Gesamtpopulation (geplant nach 167 Ereignissen, wenn 75 % der PFS-Ereignisse beobachtet wurden).</p> <p>ASZT: autologe Stammzellentransplantation; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: relevante Teilpopulation; PFS: progressionsfreies Überleben; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich ^c
IMROZ	<p>Isatuximab 10 mg/kg/KG i. v.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1^d: Tag 1, 8, 15, 22 und 29 ▪ Zyklen 2–4^d: Tag 1, 15 und 29 ▪ ab Zyklus 5–17^e: Tag 1 und 15 ▪ ab Zyklus 18^e: 1-mal je Zyklus <p>+</p> <p>Bortezomib 1,3 mg/m² KOF s. c.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–4^d: Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 <p>+</p> <p>Lenalidomid 25 mg^f oral</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–4^d: Tag 1 bis 14 und Tag 22 bis 35 ▪ ab Zyklus 5^e: Tag 1 bis 21 <p>+</p> <p>Dexamethason 20 mg oral oder i. v.^g</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–4^d: Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 und 33^h ▪ ab Zyklus 5^e: Tag 1, 8, 15 und 22 	<p>Bortezomib 1,3 mg/m² KOF s. c.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–4^d: Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 <p>+</p> <p>Lenalidomid 25 mg oral</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–4^d: Tag 1 bis 14 und Tag 22 bis 35 ▪ ab Zyklus 5^e: Tag 1 bis 21 <p>+</p> <p>Dexamethason 20 mg oral^g</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1–4^d: Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 und 33^h ▪ ab Zyklus 5^e: Tag 1, 8, 15 und 22
	<p>Therapieanpassungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Isatuximab: Dosisreduktion nicht erlaubt ▪ Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason: schrittweise Dosisreduktionen gemäß Studienprotokoll erlaubtⁱ ▪ innerhalb eines Zyklus war das Aussetzen ≥ 1 Dosis einer oder mehrerer Therapiekomponenten wegen Toxizität gemäß Studienprotokoll erlaubt^j ▪ Nach Abbruch einer Wirkstoffkomponente konnte die Behandlung mit den verbliebenen Wirkstoffkomponenten fortgeführt werden. 	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich ^c
	<p>Nicht erlaubte Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none">▪ vorherige oder aktuelle systemische Therapie oder Stammzelltransplantation für das multiple Myelom^k <p>Begleitbehandlung</p> <p><u>erforderlich</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ Prämedikation vor Isatuximab-Infusion^l: Paracetamol 650–1000 mg oral; Ranitidin 50 mg i. v. (oder äquivalent); Diphenhydramin 25–50 mg i. v. (oder äquivalent) und Dexamethason (Dosierung siehe oben) <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ palliative Strahlentherapie zur Schmerzlinderung (< 20 % des Knochenmarks in einem Zeitraum von ≤ 3 Wochen)▪ Glukokortikoide, Antihistaminika und Analgetika zur Behandlung infusionsbedingter Reaktionen sowie inhalative Glukokortikoide, sofern angezeigt▪ Prophylaktische G-CSF Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit wiederkehrender Neutropenie oder schwerwiegenden neutropenischen Komplikationen (z. B. Sepsis) <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none">▪ andere antineoplastische Myelomtherapien▪ systemische Kortikosteroide außer als Bestandteil der protokollspezifizierten Studienbehandlung oder zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen	

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich ^c
	<p>a. gefolgt von einer Therapie mit Isatuximab + Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>c. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm konnten nach bestätigter Krankheitsprogression während der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5) und sofern noch keine andere systemische Krebstherapie erfolgt ist, nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes Isatuximab zusätzlich zu Lenalidomid + Dexamethason erhalten. Für Patientinnen und Patienten, die Lenalidomid und Dexamethason dauerhaft abgebrochen haben war der Behandlungswechsel auf eine Folgetherapie mit Isatuximab + Lenalidomid + Dexamethason nicht erlaubt.</p> <p>d. Induktionsphase: je 42 ± 3 Tage pro Zyklus</p> <p>e. Erhaltungsphase: je 28 ± 3 Tage pro Zyklus</p> <p>f. Für Patientinnen und Patienten mit Kreatinin-Clearance ≥ 30 bis < 60 ml / min Lenalidomid jeweils 10 mg / Tag.</p> <p>g. Dexamethason wurde an den Tagen der Verabreichung von Isatuximab i. v. appliziert und an den anderen Tagen oral. Für den Vergleichsarm ist unklar, ob Dexamethason regelhaft oral appliziert worden ist oder an den Tagen der Verabreichung von Isatuximab im Interventionsarm ebenfalls i. v. appliziert worden ist.</p> <p>h. Patientinnen und Patienten im Alter ≥ 75 Jahre erhielten Dexamethason an Tag 1, 4, 8, 11, 15, 22, 25, 29 und 32.</p> <p>i. Sofern die Dosis reduziert wurde, war eine erneute Dosiserhöhung nicht erlaubt, es sei denn, die Patientin bzw. der Patient wurde nach bestätigter Krankheitsprogression im Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes zusätzlich zu Lenalidomid + Dexamethason mit Isatuximab behandelt und die Dosis wurde zuvor nicht aufgrund von Toxizität reduziert.</p> <p>j. Sofern keine Besserung der Toxizität gemäß Studienprotokoll eintritt, kann der nächste Zyklus ≤ 14 Tage verschoben werden. Tritt innerhalb dieses Zeitraums keine Besserung ein, soll die Studienbehandlung im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes in Absprache mit dem Sponsor abgebrochen werden.</p> <p>k. Eine Notfallbehandlung ≤ 14 Tage vor Randomisierung mit Kortikosteroiden (äquivalent zu Dexamethason 40 mg / Tag für 4 Tage) war erlaubt.</p> <p>l. Die Prämedikation wurde gemäß der dargestellten Reihenfolge empfohlen. Sofern nach 4 aufeinanderfolgenden Verabreichungen von Isatuximab keine infusionsbedingte Reaktion auftrat, konnte die Prüffärztin bzw. der Prüfarzt die Notwendigkeit einer Isatuximab-spezifischen Prämedikation überdenken.</p> <p>G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; i. v.: intravenös; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; s. c.: subkutan</p>	

Studie IMROZ

Die Studie IMROZ ist eine noch laufende, offene RCT zum Vergleich von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten ≥ 18 und ≤ 80 Jahre mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG), für die eine Hochdosischemotherapie mit nachfolgender ASZT nicht geeignet ist. Gemäß Einschlusskriterien war eine ASZT für Patientinnen und Patienten nicht geeignet, wenn diese ≥ 65 Jahre waren oder < 65 Jahre waren und gleichzeitig bedeutende

Komorbiditäten aufwiesen (siehe dazu auch nachfolgenden Abschnitt zu Unsicherheiten der Studie IMROZ sowie Abschnitt I 4.2). Zudem mussten Patientinnen und Patienten zum Studieneinschluss einen Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performances Status (ECOG-PS) von 0 bis 2 aufweisen.

Die Studie IMROZ gliedert sich in eine globale Kohorte und eine China-Expansionskohorte. In der globalen Kohorte wurden 446 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 3:2 zu einer Behandlung mit Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (N = 265) oder Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (N = 181) randomisiert. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Merkmalen Land (Nicht-China vs. China), Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und Revised International Staging System (R-ISS)-Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert). Nach Abschluss der Rekrutierung in der globalen Kohorte wurde die Randomisierung für die China-Expansionskohorte fortgesetzt, bis insgesamt N = 50 chinesische Patientinnen und Patienten eingeschlossen waren. Insgesamt wurden 12 chinesische Patientinnen und Patienten in der globalen Kohorte und 38 chinesische Patientinnen und Patienten (entspricht 7,9 % der gesamten Studienpopulation) in der China-Expansionskohorte eingeschlossen. Für die gesamte chinesische Subpopulation liegt ein separater Studienbericht in den Studienunterlagen vor. In Modul 4 C stellt der pU Auswertungen für die globale Kohorte dar, in der die 38 chinesischen Patientinnen und Patienten aus der China-Expansionskohorte nicht berücksichtigt sind. Für die vorliegende Nutzenbewertung hat dies keine Relevanz, da der Anteil der chinesischen Patientinnen und Patienten aus der China-Expansionskohorte gering ist.

Die Studie IMROZ gliedert sich in 2 Behandlungsphasen. In der Induktionsphase (4 Zyklen á 42 Tage) wurden Patientinnen und Patienten entweder mit Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason oder Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason behandelt. In der anschließenden Erhaltungsphase ab Zyklus 5 (Zykluslänge 28 Tage) wurde Bortezomib als Bestandteil der Studienmedikation abgesetzt und Patientinnen und Patienten setzten die Behandlung mit Isatuximab + Lenalidomid + Dexamethason oder Lenalidomid + Dexamethason fort.

Die Behandlung im Interventionsarm mit Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason bzw. im Vergleichsarm mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason erfolgte weitgehend gemäß Fachinformationen [8-11]. Im Interventionsarm erhielten Patientinnen und Patienten vor der Behandlung mit Isatuximab eine Prämedikation zur Prävention von infusionsbedingten Reaktionen. Als Bestandteil der Prämedikation wurden Patientinnen und Patienten u. a. mit H2-Antagonisten (50 mg Ranitidin oder andere H2-Antagonisten, wie z. B. Cimetidin) oder Protonenpumpeninhibitoren jeweils im Ermessen der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes behandelt. In der globalen Kohorte erhielten etwa 80 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine Begleitmedikation mit diesen

Wirkstoffen (hauptsächlich Ranitidin), wobei jedoch unklar bleibt, ob diese als Bestandteil der Prämedikation für Isatuximab gemäß Fachinformation verabreicht wurden. Vor dem Hintergrund des hohen Anteils an Patientinnen und Patienten mit einer solchen Begleitmedikation bleibt dies allerdings ohne Konsequenz für die Nutzenbewertung. Es ist anzumerken, dass die Zulassung für Ranitidin-haltige Arzneimittel zum aktuellen Zeitpunkt in Deutschland ruht [12]. Im Gegensatz zum Interventionsarm wurde im Vergleichsarm Dexamethason während der Induktionsphase zunächst nicht an Tag 15 verabreicht. Die Anzahl der Behandlungstage (je Zyklus) mit Dexamethason wurde erst mit Amendment 2 des Studienprotokolls vom 12.03.2018 zwischen den Studienarmen angeglichen. Es wird davon ausgegangen, dass diese Abweichung keine relevanten Auswirkungen hat, da der Anteil der fehlenden Dexamethason-Dosis pro Zyklus im Verhältnis zur Gesamtdosis pro Zyklus gering ist (1 Dosis von insgesamt 17 Dosierungen pro Zyklus).

Die Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte bis zur Krankheitsprogression gemäß IMWG-Kriterien oder bis andere Abbruchkriterien erfüllt waren, wie z. B. Toxizität oder Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten. Zudem konnten Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nach bestätigter Krankheitsprogression während der Erhaltungsphase und sofern noch keine andere systemische Krebstherapie erfolgt ist, im Ermessen der Prüfvärztin bzw. des Prüfarztes vom Vergleichsarm auf eine Therapie mit Isatuximab + Dexamethason + Lenalidomid wechseln. Für Patientinnen und Patienten, die Lenalidomid und Dexamethason dauerhaft abgebrochen haben war der Behandlungswechsel auf eine Folgetherapie mit Isatuximab + Lenalidomid + Dexamethason nicht erlaubt.

Primärer Endpunkt in der Studie IMROZ ist das progressionsfreie Überleben (PFS) gemäß einem verblindeten Komitee (Independent Review Committee [IRC]). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassen Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen.

Datenschnitte

Bei der Studie IMROZ handelt es sich um eine noch laufende Studie. Gemäß Studienprotokoll ist eine finale PFS-Analyse nach 222 Ereignissen präspezifiziert sowie 3 Interimsanalysen (nach 60 %, 75 % und 85 % der 222 PFS-Ereignisse). Zur 1. Interimsanalyse erfolgte gemäß Angaben des pU in Modul 4 C keine Auswertung. Somit erfolgte der 1. Datenschnitt zum Zeitpunkt der geplanten 2. Interimsanalyse nach Auftreten von ca. 75 % der 222 PFS-Ereignisse (für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vom 26.09.2023 und Nebenwirkungen vom 03.10.2023). Für die vorliegende Nutzenbewertung wird dieser Datenschnitt herangezogen. Der finale Datenschnitt zur Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben ist nach ca. 202 Todesfällen geplant.

Unsicherheiten der Studie IMROZ – Nichteignung der Studienpopulation für eine ASZT fraglich

Das zu bewertende Anwendungsgebiet von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason umfasst Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist. Gemäß Einschlusskriterien der Studie IMROZ wurde für Patientinnen und Patienten, die mindestens 65 Jahre alt waren oder jünger als 65 Jahre waren und gleichzeitig bedeutende Komorbiditäten aufwiesen, eine ASZT als nicht geeignet angesehen. Das Kriterium Alter eignet sich gemäß aktueller Leitlinienempfehlung [13] allerdings nicht, um die Nichteignung für eine ASZT zu operationalisieren. Wichtiger als das chronologische Alter wird aktuell das biologische Alter bei gutem Allgemeinzustand zur Beurteilung der Eignung für eine ASZT eingeschätzt. Eine obere Altersgrenze für die Durchführung einer ASZT ist schwer zu definieren. Vielmehr sind bei der Therapieentscheidung patientenindividuelle Faktoren unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, vorliegender Komorbiditäten, der funktionelle Status sowie die soziale Einbindung zu berücksichtigen [13]. Demzufolge ist es für die Operationalisierung der ASZT-Nichteignung nicht sachgerecht, eine Nichteignung einer ASZT für Patientinnen und Patienten allein aufgrund des Alters (≥ 65 Jahre) festzustellen, so wie es in der Studie IMROZ gemacht wurde.

Der pU adressiert in Modul 4 C die Operationalisierung der ASZT-Nichteignung in der Studie IMROZ unter Verweis auf das Zulassungsverfahren von Daratumumab und der darin von der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) erhobenen Kritik an den unzureichenden Einschlusskriterien zur Abbildung der zu bewertenden Population. Daher stellt der pU als Annäherung an eine Population, für die eine ASZT nicht geeignet ist, post hoc Auswertungen für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ (nachfolgend als Teilpopulation bezeichnet) als Sensitivitätsanalyse dar. Der pU wählt für die Bildung der Teilpopulation dieselbe Operationalisierung, die bereits im Rahmen der Dossierbewertungen A18-66 [14] und A23-127 [15] zu Daratumumab verwendet wurde. Diese Teilpopulation umfasst folgende Patientinnen und Patienten:

- Alter < 65 Jahre mit bedeutsamen Komorbiditäten
- Alter 65 - 69 Jahre mit einem ECOG-PS = 2
- ≥ 70 Jahre unabhängig von Komorbiditäten oder dem ECOG-Status

Diese Kriterien erfüllen in der Studie IMROZ 74 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in der globalen Kohorte (nachfolgend als Gesamtpopulation bezeichnet). Zwar liegen in Modul 4 C keine vollständigen Angaben dazu vor, wie sich die Patientinnen und Patienten in der gebildeten Teilpopulation auf die 3 Kriterien verteilen. Anhand der Angaben zum Merkmal Alter zeigt sich allerdings, dass die Teilpopulation maßgeblich Patientinnen und Patienten ≥ 70 Jahre (93%) umfasst (siehe Tabelle 9). Das gewählte Vorgehen zur

Operationalisierung der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) ist nachvollziehbar und wird als Annäherung an die Zielpopulation angesehen. Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die post hoc definierte Teilpopulation ergibt sich jedoch die Unsicherheit, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, für die tatsächlich eine ASZT nicht geeignet gewesen wäre, unklar ist. Die Einschätzung der ASZT-Nichteignung müsste patientenindividuell und unabhängig vom chronologischen Alter erfolgen. Diese Einschätzung wurde allerdings für die Studie IMROZ nicht vorgenommen und entsprechende Informationen lassen sich post hoc nicht mehr ermitteln.

Vorgehen des pU und Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Der pU beschreibt in Modul 4 C, dass sich für die oben beschriebene post hoc operationalisierte Teilpopulation als auch für die Gesamtpopulation über alle Endpunkte hinweg hinreichend vergleichbare Ergebnisse zeigen, sodass ein relevanter Einfluss durch die Änderung der Kriterien zur Eignung einer ASZT auf die Ergebnisse der Studie IMROZ ausgeschlossen werden kann. Folglich zieht der pU für die Nutzenbewertung von Isatuximab die Gesamtpopulation der Studie IMROZ heran.

Gemäß den allgemeinen Methoden des Instituts [16] werden Studien, die ein Einschlusskriterium der interessierenden Fragestellung nicht vollständig erfüllen, dann für die Nutzenbewertung herangezogen, wenn das Kriterium bei mindestens 80 % der interessierenden (Teil-)Population der Studie erfüllt ist. Unabhängig vom Erfüllungsgrad (mindestens 80 %, weniger als 80 %) können Situationen vorliegen, in denen geeignete Informationen über eine Effektmodifikation durch das betreffende Einschlusskriterium (Population bzw. Interventionen) vorhanden sind. In diesen Situationen muss über die Berücksichtigung der Studie anhand der Stärke der Effektmodifikation und dem Anteil der Patientinnen und Patienten, die das Einschlusskriterium nicht erfüllen bzw. dem Grad der Abweichung der Interventionen entschieden werden. Im vorliegenden Fall umfasst die Teilpopulation 74 % der Gesamtpopulation, die Operationalisierung ist jedoch mit Unsicherheit behaftet (siehe oben). Es ist folglich auch denkbar, dass für mehr als 80 % der Gesamtpopulation der Studie IMROZ entsprechend der Zielpopulation der zu bewertenden Fragestellung eine ASZT nicht geeignet war. Es zeigen sich jedoch Effektmodifikationen durch das Merkmal ASZT-Nichteignung / Eignung (vom pU dargestellte Subgruppen: ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Kriterien vs. verbliebene Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation) sowie relevante Unterschiede in den Ergebnissen zu diesen Subgruppen in fazitrelevanten Endpunkten, wie z. B. Symptomatik (erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30] – Funktionsskala Übelkeit und Erbrechen), schwere unerwünschte Ereignisse (UEs) (Common Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) und schwerwiegende UEs (SUEs). Hinzu kommt, dass sich über mehrere Endpunkte hinweg gegenläufige Effekte

zwischen den Subgruppen ASZT-Eignung / Nichteignung zeigen, wie z. B dem Endpunkt Verstopfung erhoben mittels EORTC QLQ-C30.

Insgesamt zeigen sich relevante Unterschiede in den Ergebnissen fazitrelevanter Endpunkte für die Subgruppen ASZT-Nichteignung / Eignung, sodass die Gesamtpopulation der Studie IMROZ im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen werden kann. Stattdessen wird die vom pU gebildete Teilpopulation herangezogen, da diese eine bessere Annäherung an die Zielpopulation darstellt. Allerdings ist auch die Teilpopulation mit Unsicherheit behaftet (siehe oben). Diese Unsicherheit stellt die Eignung der Studie IMROZ sowie die Betrachtung der Teilpopulation nicht grundsätzlich infrage, wird allerdings bei der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe dazu Abschnitt I 4.2).

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

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

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
IMROZ	
Mortalität Gesamtüberleben	bis zum Tod, Lost to Follow-up oder dem finalen Datenschnitt ^c (je nachdem, was zuerst eintritt)
Morbidität Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis maximal 90 ± 5 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	bis maximal 90 ± 5 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation
Nebenwirkungen alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis maximal 30 Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation ^d
<p>a. gefolgt von einer Therapie mit Isatuximab + Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>c. geplant nach etwa 202 Todesfällen</p> <p>d. Nach der 30-tägigen Nachbeobachtung wurden alle noch bestehenden therapieassoziierten UEs und alle SUEs (unabhängig von der Beziehung zur Studienbehandlung) sowie alle neuen therapieassoziierten UEs unabhängig vom Schweregrad bis zur Auflösung oder Stabilisierung weiterverfolgt.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 90 Tage für patientenberichtete Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. 30 Tage für Nebenwirkungen) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der relevanten Teilpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der relevanten Teilpopulation in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a N = 196	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N = 136
IMROZ		
Alter [Jahre], MW (SD)	73 (4)	73 (4)
< 65 Jahre, n (%)	8 (4)	8 (6)
≥ 65 bis < 70 Jahre, n (%)	4 (2) ^c	3 (2) ^c
≥ 70 Jahre, n (%)	184 (94)	125 (92)
Geschlecht [w / m], %	46 / 54	46 / 54
Abstammung, n (%)		
Kaukasisch	149 (76)	103 (76)
Asiatisch	19 (10)	11 (8)
andere ^d	6 (3) ^c	4 (3) ^c
nicht berichtet/fehlend	22 (11)	18 (13)
Geographische Region, n (%)		
Europa	131 (67)	82 (60)
Nordamerika	2 (1)	5 (4)
Asien	19 (10)	9 (7)
andere Länder	44 (22)	40 (30)
Zeit von der Erstdiagnose des multiplen Myeloms bis zur Randomisierung [Monate], MW (SD)	2,2 (4,2)	1,8 (3,3)
R-ISS-Stadium bei Studieneintritt ^e , n (%)		
Stadium I	41 (21)	24 (18)
Stadium II	126 (64)	96 (71)
Stadium III	24 (12)	12 (9)
nicht klassifiziert	5 (3)	4 (3)
ECOG-PS zu Baseline, n (%)		
0	91 (46)	54 (40)
1	75 (38)	63 (46)
2	29 (15)	19 (14)
3	1 (< 1)	0 (0)
Plasmazellen im Knochenmark bei Studieneintritt, n (%)		
> 0 % – < 10 %	8 (4)	2 (2)
≥ 10 %	188 (96) ^c	134 (99) ^c
Knochenmarksläsionen (nach IRC) bei Studieneintritt, n (%)	129 (72) ^f	95 (77) ^f
Vorherige Operationen bezogen auf das multiple Myelom	3 (2)	4 (3)
Vorherige Radiotherapien bezogen auf das multiple Myelom	7 (4)	7 (5)

Tabelle 9: Charakterisierung der relevanten Teilpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation (mehrerseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a N = 196	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N = 136
Therapieabbruch, n (%) ^g	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%) ^h	k. A.	k. A.
<p>a. gefolgt von einer Therapie mit Isatuximab + Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. beinhaltet Schwarz oder afro-amerikanisch, amerikanisch indianisch oder Ureinwohner Alaskas, Ureinwohner Hawaiis oder anderer pazifischer Inseln</p> <p>e. Basierend auf Messung des β2-Mikroglobulins, Albumins, Serum LDH und FISH.</p> <p>f. Angaben bezogen auf N = 179 vs. N = 123 Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation.</p> <p>g. Angaben liegen ausschließlich für die Gesamtpopulation [N = 265 vs. N = 181] vor. Für die Gesamtpopulation erfolgten Therapieabbrüche bei 137 (52 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und bei 138 (76 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: unerwünschtes Ereignis (23 % vs. 28 %), Krankheitsprogression (14 % vs. 37 %) und Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten (9 % vs. 9 %). Darüber hinaus haben 1 % vs. 0 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation nie die Therapie begonnen.</p> <p>h. Angaben liegen ausschließlich für die Gesamtpopulation [N = 265 vs. N = 181] vor. Für die Gesamtpopulation erfolgten Studienabbrüche bei 87 (33 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und bei 72 (40 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Entscheidung der Patientin bzw. des Patienten (5 % vs. 7 %), andere (2 % vs. 1 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 26 % vs. Kontrollarm: 33 %).</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; FISH: Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung; IRC: Independent Review Committee; LDH: Laktatdehydrogenase; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten der relevanten Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-ISS: Revised International Staging System; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p>		

Insgesamt sind die Patientencharakteristika für die relevante Teilpopulation zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 73 Jahre alt und überwiegend kaukasischer Abstammung (76 %). In beiden Studienarmen war der Männeranteil (54 %) insgesamt etwas höher als der Frauenanteil (46 %). Der überwiegende Anteil der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (85 %) hatte einen ECOG-PS von 0 oder 1 und war dem R-ISS-Stadium II (67 %) zuzuordnen. Zum Studieneintritt haben fast alle Patientinnen und Patienten (97 %) einen Plasmazellanteil von ≥ 10 % im Knochenmark aufgewiesen. Darüber hinaus hatten 74 % der Patientinnen und Patienten Knochenmarksläsionen bei Studieneintritt.

Angaben zum Therapie- und Studienabbruch liegen ausschließlich für die Gesamtpopulation der Studie IMROZ vor. Zum vorliegenden Datenschnitt zeigt sich ein deutlicher Unterschied bezüglich der Therapieabbrüche zwischen den Studienarmen (52 % vs. 76 %). Dieser Unterschied ist insbesondere auf den höheren Anteil an Krankheitsprogressionen im Vergleichsarm (14 % vs. 37 %) zurückzuführen.

Studienverlauf

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

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation¶

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie / Endpunkt	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a N ^c = 196	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N ^c = 136
IMROZ		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Min; Max]	50,6 [0,6; 68,8]	28,5 [0,6; 66,3]
Mittelwert (SD)	40,3 (21,9)	31,5 (21,7)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^d		
Median [Q1; Q3]	56,6 [38; 61,6]	55,9 [35,6; 60,7]
Mittelwert (SD)	49 (18,7)	46,8 (19,9)
Morbidität (Symptomatik, Gesundheitszustand), gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30	N = 181	N = 127
Median [Q1; Q3]	52,3 [22,2; 58,6]	28,6 [11,5; 55]
Mittelwert (SD)	41,5 (21,4)	32,2 (22,1)
EORTC QLQ-MY20	N = 181	N = 131
Median [Q1; Q3]	52,3 [22,8; 58,6]	28,6 [11,5; 55]
Mittelwert (SD)	41,7 (21,3)	32,5 (22)
EQ-5D VAS	N = 179	N = 127
Median [Q1; Q3]	52,3 [22,2; 58,6]	28,6 [11,5; 55]
Mittelwert (SD)	41,6 (21,4)	32,2 (22,1)
Nebenwirkungen		
Median [Q1; Q3]	50,9 [19,3; 58,8]	29,1 [10,5; 55,1]
Mittelwert (SD)	40,8 (21,9)	32,1 (21,6)
<p>a. gefolgt von einer Therapie mit Isatuximab + Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>c. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>d. In die Berechnung gehen die Beobachtungszeiten zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes oder dem Datum der Zensierung (letzter Kontakt oder Lost to Follow-up oder Data cut-off für Patientinnen und Patienten ohne Ereignis) ein.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire-Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p>		

Für die relevante Teilpopulation ist die mediane Behandlungsdauer in der Studie IMROZ im Interventionsarm mit ca. 51 Monaten deutlich länger als im Vergleichsarm mit ca. 29 Monaten.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben ist zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (57 vs. 56 Monate). Da die Beobachtungsdauer für die Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen an die Behandlungsdauer geknüpft ist (siehe Tabelle 8), sind die medianen Beobachtungsdauern für diese Endpunkte im Interventionsarm deutlich länger als im Vergleichsarm (ca. 52 vs. 29 Monate).

Folgetherapien

Für die relevante Teilpopulation liegen keine Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien vor. Näherungsweise werden daher die Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien für die Gesamtpopulation der Studie IMROZ in I Anhang B dargestellt und im Folgenden bewertet.

Zum 1. Datenschnitt erhielten in der Gesamtpopulation im Interventionsarm 52 (ca. 20 %) bzw. im Vergleichsarm 80 (ca. 44 %) aller eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mindestens eine Folgetherapie. Bezogen auf Patientinnen und Patienten mit Krankheitsprogression gemäß Prüferärztin bzw. Prüferarzt (87 im Interventionsarm; 96 im Vergleichsarm) haben somit ca. 60 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und ca. 83 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Folgetherapie nach Krankheitsprogression erhalten.

Wie bereits weiter oben beschrieben, konnten Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nach bestätigter Krankheitsprogression während der Erhaltungsphase und sofern noch keine andere systemische Krebstherapie erfolgt ist und die Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason nicht dauerhaft abgebrochen wurde, im Ermessen der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes vom Vergleichsarm auf eine Therapie mit Isatuximab + Dexamethason + Lenalidomid wechseln. Das betrifft 25 von 80 (31 %) Patientinnen und Patienten mit einer Folgetherapie im Vergleichsarm. Für diese Patientinnen und Patienten ist die Zugabe eines CD38-Antikörpers unter der weiterführenden Behandlung mit einem Therapieregime, unter dem bereits eine Krankheitsprogression festgestellt wurde (Lenalidomid + Dexamethason; Patientinnen und Patienten gelten als refraktär auf Lenalidomid), allerdings nicht sachgerecht. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfiehlt in dieser Therapiesituation (refraktär auf Lenalidomid) andere Wirkstoffkombinationen, wie z. B. die Kombination von Daratumumab (CD38-Antikörper) mit Pomalidomid + Dexamethason oder Daratumumab bzw. Isatuximab mit Carfilzomib + Dexamethason [17]. Gemäß der Empfehlung der DGHO entspricht der in der Studie IMROZ erfolgte Behandlungswechsel vom Vergleichsarm in den Interventionsarm nach Feststellung einer Krankheitsprogression somit

nicht einer adäquaten Folgetherapie. Des Weiteren liegen in den Studienunterlagen ausschließlich Angaben zu Folgetherapien auf Wirkstoffebene aggregiert über alle Therapielinien vor (siehe Tabelle 18). Grundsätzlich wären zur abschließenden Beurteilung der eingesetzten Folgetherapien Auswertungen zu Therapieregimen (Wirkstoffkombinationen) in den einzelnen Therapielinien insbesondere für die relevante Teilpopulation notwendig.

Insgesamt spiegeln die weiteren verabreichten Therapien in Interventions- und Kontrollarm (u. a. CD38-Antikörper, Immunmodulatoren und Proteasom-Inhibitoren) die Vielfalt der Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet wider. Doch vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheiten (keine Angaben zu Folgetherapien in der relevanten Teilpopulation, Isatuximab-Gabe unter Weiterführung der Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason nach Krankheitsprogression, sowie keine Angaben zu den Therapieregimen in den jeweiligen Therapielinien) kann nicht abschließend beurteilt werden, ob die in der Studie IMROZ eingesetzten Folgetherapien adäquat waren. Da für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Effekt vorliegt (siehe Tabelle 14), resultieren daraus im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung keine Konsequenzen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
IMROZ	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
a. gefolgt von einer Therapie mit Isatuximab + Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5) b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5) RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

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

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studie IMROZ vorwiegend in Ländern durchgeführt worden sei, die im Hinblick auf ihre Gesellschaftssysteme, Kultur und Ethnologie zu den Ländern der westlichen Welt zählten. Als Beispiele führt der pU an, dass 61,7 % der Studienteilnehmer aus Europa kämen und 72,4 % kaukasischer Abstammung seien. Darüber hinaus beschreibt der pU unter Verweis auf die DGHO sowie das Robert Koch-Institut (RKI), dass in der Studie IMROZ mit 53,1 % ein leicht überwiegender Anteil männlicher Patienten eingeschlossen worden sei und dies realen Daten im Praxisalltag entspräche, wonach Männer gegenüber Frauen eine etwas höhere Erkrankungsrate hätten. Der pU schlussfolgert, dass die Studienpopulation den deutschen Versorgungskontext abbildet.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor. Die Angaben des pU beziehen sich allerdings auf die Gesamtpopulation der Studie IMROZ. Für die relevante Teilpopulation legt der pU keine Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-multiple Myeloma 20 (MY20)
 - Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Infusionsbedingte Reaktionen
 - Periphere Neuropathie
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b

Studie	Endpunkte									
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	SUEs	Schwere UEs ^c	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen	Periphere Neuropathie	Weitere spezifische UEs ^d
IMROZ	ja	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^e	nein ^e	nein ^f	ja
<p>a. gefolgt von einer Therapie mit Isatuximab + Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs).</p> <p>e. keine geeigneten Daten; zur Begründung siehe nachfolgenden Abschnitt und Abschnitt I 4.2 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>f. es liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>										

Anmerkungen zu Endpunkten

Endpunkte der Kategorie Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt in Modul 4 C für die patientenberichteten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mittels EORTC QLQ-C30 und dem Zusatzmodul EORTC QLQ-MY20 Responderanalysen jeweils zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung bzw. Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100) sowie für den Endpunkt Gesundheitszustand gemessen mittels EQ-5D VAS Responderanalysen jeweils zur ersten Verschlechterung bzw. zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte (jeweilige Skalenspannweite 0 bis 100) vor. Die Operationalisierung Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist präspezifiziert. Die Auswertung

für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung wurde post hoc für das Dossier erstellt. In Modul 4 C zieht der pU als primäre Analyse die Ergebnisse der Responderanalysen zur dauerhaften Verschlechterung heran. Ergänzend betrachtet der pU die Ergebnisse der Responderanalysen zur ersten Verschlechterung bei der Ableitung des Zusatznutzens.

In der vorliegenden Datensituation, in der sich die Beobachtungsdauer aller patientenberichteten Endpunkte zwischen den Studienarmen deutlich unterscheidet (siehe Tabelle 10), werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung – wie vom G-BA beschrieben [18] – die Auswertungen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen. Die vom pU vorgelegten Auswertungen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung werden daher nicht weiter kommentiert.

Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen in Modul 4 C ausschließlich Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vor. Auswertungen für den Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente fehlen. Patientinnen und Patienten konnten in der Studie IMROZ nach Abbruch einer Wirkstoffkomponente die Behandlung mit den verbliebenen Wirkstoffkomponenten fortführen. Eine alleinige Auswertung zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten ist in der vorliegenden Datensituation (bis zu 4 Wirkstoffkomponenten im Interventionsarm und bis zu 3 Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm) nicht sinnvoll interpretierbar. Unabhängig davon sind Auswertungen zum Abbruch von mindestens 1 Wirkstoffkomponente zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch irgendeiner Therapiekomponente führt, relevant ist. Folglich sind für die Nutzenbewertung Ergebnisse für die Auswertung der Zeit bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente erforderlich.

Infusionsbedingte Reaktionen

In der Studie IMROZ konnten aufgrund des offenen Studiendesigns (ohne Placebo-Infusion) und einer regelhaften intravenösen Gabe von Isatuximab (und Dexamethason) im Interventionsarm (siehe Tabelle 7) infusionsbedingte Reaktionen grundsätzlich nur im Interventionsarm erfasst werden. Im statistischen Analysenplan der Studie IMROZ ist angegeben, dass – wann immer es möglich war – anstatt der jeweils zugrunde liegenden individuellen Symptome, nur die klinische Diagnose über entsprechende bevorzugte Begriffe (PTs) (z. B. Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion) als UE erfasst werden soll. Die zugrunde liegenden Symptome wurden allerdings in einem separaten Dokumentationsbogen (Case Report Form [CRF]) erhoben und liegen somit grundsätzlich vor.

Damit es in unverblindeten Studien mit einem Vergleich von oral und intravenös verabreichten Wirkstoffen möglich wird, aussagekräftige Daten zum Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen für die Nutzenbewertung zu erhalten, wäre es zunächst

notwendig, dass die den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden individuellen Symptome in die allgemeine Auswertung zu UEs eingehen. Dafür müssen die jeweiligen Symptome über das entsprechende PT (z. B. PT Schüttelfrost) in die Auswertungen zu UEs einfließen (wie z. B. in der Studie MAIA, siehe [19]). Da die zugrunde liegenden Symptome der infusionsbedingten Reaktionen in der Studie IMROZ wie oben beschrieben in einem separaten CRF dokumentiert wurden, wäre eine Berücksichtigung in den allgemeinen Auswertungen zu UEs grundsätzlich möglich. Darauf aufbauend ist eine aggregierte Analyse aller für die infusionsbedingten Reaktionen potenziell relevanten symptomatischen UEs (z. B. Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen, unabhängig davon ob im zeitlichen Zusammenhang mit einer Infusion oder nicht) notwendig. Dabei sollten spezifische UEs, die eine infusionsbedingte Reaktion abbilden, entweder prädefiniert werden oder sich auf inhaltlich begründete Zusammenstellungen auf Basis von Publikationen oder Zusammenstellungen des Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA)-Systems (z. B. eine PT-Liste) beziehen und in beiden Studienarmen erhoben werden. In Modul 4 C legt der pU jedoch ausschließlich Auswertungen für das PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion sowie für das prädefinierte UE von spezifischem Interesse (UESI) Infusionsreaktion mit CTCAE-Grad ≥ 3 vor. Diese Analysen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da die entsprechenden Ereignisse ausschließlich im Interventionsarm erfasst werden konnten. Zwar wurden zum vorliegenden Datenschnitt für die PT Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion (UE) 2 Ereignisse im Vergleichsarm erhoben (siehe Tabelle 19). Allerdings ist unklar, ob diese ggf. auf eine Folgetherapie (z. B. im Rahmen des Wechsels vom Vergleichs- auf den Interventionsarm, siehe Abschnitt I 3.2) zurückzuführen sind. Somit liegen für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen keine geeigneten Daten vor.

Durch das Vorgehen des pU (zugrunde liegende Symptome der infusionsbedingten Reaktionen gehen nicht in die Auswertungen zu Nebenwirkungen für den Interventionsarm ein) ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu allen Systemorganklassen (SOCs) / PTs erschwert, welche häufig infusionsbedingt auftraten (z. B. Erbrechen, Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes). Für die SOCs / PTs zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs hat dies keine Relevanz, da in der Gesamtpopulation lediglich 6 schwere Symptom-Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) erfasst wurden (für SUEs liegen keine Angaben vor). Für die nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs ist jedoch unklar, ob sich bei Betrachtung aller im Studienverlauf aufgetretenen Ereignisse (unabhängig ob infusionsbedingt oder nicht) auf der PT- und SOC-Ebene die Effektschätzung für die einzelnen PTs ändert. Es kann daher nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden, dass potenzielle Nachteile in einzelnen SOCs oder PTs übersehen werden.

Periphere Neuropathie

Ereignisse der peripheren Neuropathien stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet bei der Behandlung mit Bortezomib relevante UEs dar. Der pU präspezifiziert im statistischen Analyseplan periphere Neuropathien als „weitere signifikante UEs“ und erhebt diese über die standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardized MedDRA Query [SMQ], narrow) zur peripheren Neuropathie. Für diesen Endpunkt liegen nur Auswertungen zu Ereignisraten inklusive Schweregradeinteilung gemäß CTCAE-Grad ≥ 3 für die Gesamtpopulation vor. Die Operationalisierung der schweren peripheren Neuropathie (CTCAE-Grad ≥ 3) ist relevant, allerdings liegen für die relevante Teilpopulation keine Auswertungen vor.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b

Studie	Studienebene	Endpunkte									
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20)	SUEs	Schwere UEs ^c	Abbruch wegen UEs	Infusionsbedingte Reaktionen	Periphere Neuropathie	Weitere spezifische UEs ^d
IMROZ	N	N	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^f	H ^f	..g	..g	..h	H ^{f, i}
<p>a. gefolgt von einer Therapie mit Isatuximab + Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>c. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3.</p> <p>d. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs).</p> <p>e. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>f. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungen</p> <p>g. keine geeigneten Daten; zur Begründung siehe die Abschnitte I 4.1 und nachfolgenden Textabschnitt der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>h. es liegen keine Daten für die relevante Teilpopulation vor</p> <p>i. unvollständige Berücksichtigung der den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden Symptome in den Auswertungen zu nicht schweren / nicht schwerwiegenden UEs (siehe dazu Abschnitt I 4.1 und nachfolgenden Textabschnitt)</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>											

Das Verzerrungspotenzial des Ergebnisses zum Endpunkt Gesamtüberleben wird als niedrig eingeschätzt.

Für die Endpunkte zur Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20), zum Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse jeweils wegen fehlender Verblindung bei subjektiver

Endpunkterhebung als hoch eingestuft. Darüber hinaus ist das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse dieser patientenberichteten Endpunkte sowie der Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (SUEs, schwere UEs sowie die spezifischen UEs Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen [SOC, schwere UEs] und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums [SOC, schwere UEs]) aufgrund von unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungen zwischen den Behandlungsgruppen als hoch zu bewerten. Weitere nicht schwere / nicht schwerwiegende spezifische UEs werden nicht dargestellt, da sich aufgrund der Häufigkeiten jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied ergab. Da die den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden Symptome im Interventionsarm nicht in die Auswertungen zu UEs eingehen, können hierdurch weitere potenzielle Nachteile nicht schwerer / nicht schwerwiegender spezifischer UEs übersehen werden, was zum hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse beiträgt.

Es ist zudem anzumerken, dass im Vergleichsarm relevante Abweichungen bei der Feststellung des Progresses durch die Prüfärztinnen bzw. Prüfärzte und das IRC bestehen. Durch die Prüfärztinnen bzw. Prüfärzte wurde hierbei häufiger ein Progress festgestellt, welcher nicht durch das IRC bestätigt wurde. Da der Therapieabbruch (und damit der Abbruch der Beobachtung für weitere Endpunkte, siehe Tabelle 8) auf Basis der Beurteilung der Prüfärztinnen bzw. Prüfärzte erfolgte, wurden die Beobachtung für weitere Endpunkte potenziell noch früher als geplant abgebrochen, was zum hohen Verzerrungspotenzial beiträgt.

Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, infusionsbedingte Reaktionen und periphere Neuropathie liegen keine (geeigneten) Auswertungen vor (siehe Abschnitt I 4.1). Daher entfällt die Einschätzung des Verzerrungspotenzials für diese Endpunkte.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Unabhängig von den beim Verzerrungspotenzial beschriebenen Aspekten ist die Aussagesicherheit der Studienergebnisse aufgrund der in Abschnitt I 3.2 beschriebenen Unsicherheiten hinsichtlich der ASZT-Nichteignung der eingeschlossenen relevanten Teilpopulation reduziert. Auf Basis der Studie IMROZ können daher insgesamt maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist, zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang C und die Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und schwere UEs in I Anhang D dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation¶ (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a		Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b		Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
IMROZ					
Mortalität					
Gesamtüberleben	196	n. e. 57 (29,1)	136	n. e. [63,6; n. b.] 48 (35,3)	0,80 [0,55; 1,18]; 0,256
Morbidität					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d)					
Fatigue	196	2,9 [2,8; 4,2] 143 (73,0)	136	2,8 [1,6; 2,9] 106 (77,9)	0,81 [0,63; 1,04]; 0,112
Übelkeit und Erbrechen	196	18,2 [12,4; 31,0] 106 (54,1)	136	8,5 [6,8; 12,7] 78 (57,4)	0,72 [0,54; 0,97]; 0,031
Schmerzen	196	6,1 [4,4; 8,4] 125 (63,8)	136	4,4 [2,9; 6,0] 91 (66,9)	0,79 [0,60; 1,04]; 0,089
Dyspnoe	196	11,2 [7,0; 16,3] 114 (58,2)	136	3,6 [2,9; 6,6] 91 (66,9)	0,61 [0,46; 0,80]; < 0,001
Schlaflosigkeit	196	4,3 [2,9; 6,9] 122 (62,2)	136	2,9 [2,8; 4,3] 86 (63,2)	0,84 [0,64; 1,12]; 0,239
Appetitverlust	196	7,4 [5,8; 9,7] 119 (60,7)	136	5,7 [4,2; 7,0] 93 (68,4)	0,75 [0,57; 0,99]; 0,046
Verstopfung	196	5,6 [3,1; 10,7] 114 (58,2)	136	3,2 [2,6; 5,6] 81 (59,6)	0,87 [0,66; 1,16]; 0,365
Diarrhö	196	9,0 [6,8; 13,6] 132 (67,3)	136	5,8 [4,5; 7,6] 95 (69,9)	0,77 [0,59; 1,00]; 0,051
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^d)					
Krankheitssymptome	196	11,4 [7,4; 20,4] 111 (56,6)	136	12,2 [6,1; 25,1] 76 (55,9)	1,05 [0,78; 1,40]; 0,765
Nebenwirkungen	196	4,5 [4,1; 6,9] 128 (65,3)	135	4,2 [2,9; 6,1] 95 (70,4)	0,82 [0,62; 1,07]; 0,137

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation¶ (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a		Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b		Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) - Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^e	196	17,0 [8,5; 38,2] 97 (49,5)	136	7,1 [4,7; 27,3] 75 (55,1)	0,78 [0,57; 1,05]; 0,104
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^f					
globaler Gesundheitsstatus	196	6,6 [4,2; 11,1] 119 (60,7)	136	4,2 [2,9; 5,8] 88 (64,7)	0,79 [0,60; 1,05]; 0,106
körperliche Funktion	196	5,6 [4,2; 6,9] 123 (62,8)	136	4,3 [2,9; 5,7] 94 (69,1)	0,77 [0,59; 1,02]; 0,069
Rollenfunktion	196	4,4 [3,0; 6,1] 126 (64,3)	136	2,9 [1,7; 4,3] 93 (68,4)	0,76 [0,58; 0,99]; 0,048
emotionale Funktion	196	9,5 [7,1; 19,5] 113 (57,7)	136	7,5 [4,3; 23,4] 75 (55,1)	0,90 [0,67; 1,21]; 0,488
kognitive Funktion	196	5,8 [4,2; 8,4] 138 (70,4)	136	4,5 [2,9; 6,8] 100 (73,5)	0,80 [0,61; 1,04]; 0,09
soziale Funktion	196	4,2 [2,8; 4,4] 142 (72,4)	136	2,8 [2,8; 3,0] 96 (70,6)	0,85 [0,65; 1,11]; 0,245
EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^f					
Zukunftsperspektive	196	7,9 [5,7; 18,5] 110 (56,1)	136	3,3 [2,9; 6,6] 87 (64,0)	0,74 [0,56; 0,99]; 0,046
Körperbild	196	6,6 [4,3; 17,2] 118 (60,2)	136	4,3 [3,3; 9,3] 92 (67,6)	0,81 [0,61; 1,06]; 0,126
Nebenwirkungen^g					
UEs (ergänzend dargestellt)	195	0,2 [0,1; 0,3] 194 (99,5)	136	0,2 [0,1; 0,3] 134 (98,5)	-
SUEs	195	12,2 [8,4; 24,3] 139 (71,3)	136	5,3 [2,5; 11,6] 100 (73,5)	0,79 [0,61; 1,03]; 0,078 ^h

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation¶ (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a		Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b		Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b HR [95 %-KI]; p-Wert ^c
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
schwere UEs ⁱ	195	2,0 [1,4; 2,9] 176 (90,3)	136	1,5 [0,9; 2,3] 117 (86,0)	0,95 [0,75; 1,20]; 0,685 ^h
Abbruch wegen UEs				keine geeigneten Daten ^j	
Infusionsbedingte Reaktionen				keine geeigneten Daten ^j	
Periphere Neuropathie				Keine geeigneten Daten ^k	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs ⁱ)	195	n. e. 13 (6,7)	136	n. e. [62,2; n. b.] 22 (16,2)	0,36 [0,18; 0,71]; 0,002 ^h
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs ⁱ)	195	n. e. 15 (7,7)	136	n. e. 20 (14,7)	0,45 [0,23; 0,89]; 0,018 ^h
<p>a. gefolgt von einer Therapie mit Isatuximab + Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>c. Effekt, KI und p-Wert: Cox- Proportional-Hazards-Modell und Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Alter (< 70 Jahre; ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II; III oder nicht klassifiziert)</p> <p>d. Eine Zunahme der Scores EORTC QLQ-C30 und EORTC-QLQ-MY20 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>e. Eine Abnahme des Scores EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>f. Eine Abnahme der Scores EORTC QLQ-C30 und EORTC-QLQ-MY20 um ≥10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).</p> <p>g. Exklusive PTs Progression einer bösartigen Neubildung, Knochenmetastasen, Plasmazelleukämie und Plasmazellmyelom</p> <p>h. Effekt, KI und p-Wert: Cox- Proportional-Hazards-Modell und Log-Rank-Test; jeweils unstratifiziert</p> <p>i. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>j. zur Begründung siehe die Abschnitte I 4.1 und I 4.2 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>k. keine Daten für die relevante Teilpopulation</p>					

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, relevante Teilpopulation¶ (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a		Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b		Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-ISS: Revised International Staging System; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (zur Begründung, siehe Abschnitt I 3.2 und I 4.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Dyspnoe

Für den Endpunkt Dyspnoe zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für

einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason. Der Unterschied ist allerdings für diese Endpunkte der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö

Für die Endpunkte Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

EORTC QLQ-MY20

Krankheitssymptome und Nebenwirkungen

Für die Endpunkte Krankheitssymptome und Nebenwirkungen zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D VAS zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30

Rollenfunktion

Für den Endpunkt Rollenfunktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason. Es ergibt sich ein

Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, und soziale Funktion

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

EORTC QLQ-MY20

Zukunftsperspektive

Für den Endpunkt Zukunftsperspektive zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Körperbild

Für den Endpunkt Körperbild zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs und schwere UEs

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

Abbruch wegen UEs und infusionsbedingte Reaktionen

Die vom pU für die Endpunkte Abbruch wegen UEs und infusionsbedingte Reaktionen vorgelegten Auswertungen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet (siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Periphere Neuropathie

Für den Endpunkt periphere Neuropathie liegen keine Auswertungen für die relevante Teilpopulation vor (siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs)

Für die Endpunkte Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die Studie IMROZ werden keine Subgruppenanalysen im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen. Dies ist wie folgt begründet:

Die Studie IMROZ ist für die vorliegende Fragestellung relevant. Allerdings sind die Ergebnisse bezüglich der eingeschlossenen relevanten Teilpopulation (Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT nicht geeignet ist) mit Unsicherheit behaftet (siehe Abschnitt I 3.2). Für nachgeordnete Subgruppenanalysen ergibt sich daraus zusätzlich folgende Unsicherheit: es ist nicht bekannt, wie sich Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT noch geeignet ist, auf mögliche Subgruppen verteilen und inwiefern es dadurch zu einer Verzerrung der Subgruppenergebnisse kommen würde. Die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen werden daher als nicht interpretierbar eingeschätzt und es werden für die vorliegende Nutzenbewertung keine Subgruppenanalysen herangezogen.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [16].

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

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

Symptomatik

Für die Endpunkte zur Symptomatik (Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe und Appetitverlust erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Die Endpunkte zur Symptomatik werden daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^c	Ableitung des Ausmaßes ^d
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. n. e. 0,80 [0,55; 1,18]; p = 0,256	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
Fatigue	2,9 vs. 2,8 0,81 [0,63; 1,04]; p = 0,112	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen	18,2 vs. 8,5 0,72 [0,54; 0,97]; p = 0,031	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e
Schmerzen	6,1 vs. 4,4 0,79 [0,60; 1,04]; p = 0,089	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Dyspnoe	11,2 vs. 3,6 0,61 [0,46; 0,80]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,80 \leq KI_o < 0,90$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Schlaflosigkeit	4,3 vs. 2,9 0,84 [0,64; 1,12]; p = 0,239	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	7,4 vs. 5,7 0,75 [0,57; 0,99]; p = 0,046	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt ^e

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^c	Ableitung des Ausmaßes ^d
Verstopfung	5,6 vs. 3,2 0,87 [0,66; 1,16]; p = 0,365	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	9,0 vs. 5,8 0,77 [0,59; 1,00]; p = 0,051	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
Krankheitssymptome	11,4 vs. 12,2 1,05 [0,78; 1,40]; p = 0,765	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen	4,5 vs. 4,2 0,82 [0,62; 1,07]; p = 0,137	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 15 Punkte)		
EQ-5D VAS	17,0 vs. 7,1 0,78 [0,57; 1,05]; p = 0,104	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte)		
globaler Gesundheitsstatus	6,6 vs. 4,2 0,79 [0,60; 1,05]; p = 0,106	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	5,6 vs. 4,3 0,77 [0,59; 1,02]; p = 0,069	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Rollenfunktion	4,4 vs. 2,9 0,76 [0,58; 0,99]; p = 0,048 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
emotionale Funktion	9,5 vs. 7,5 0,90 [0,67; 1,21]; p = 0,488	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^c	Ableitung des Ausmaßes ^d
kognitive Funktion	5,8 vs. 4,5 0,80 [0,61; 1,04]; p = 0,09	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	4,2 vs. 2,8 0,85 [0,65; 1,11]; p = 0,245	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
EORTC QLQ-MY20 (Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Zukunftsperspektive	7,9 vs. 3,3 0,74 [0,56; 0,99]; p = 0,046 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Körperbild	6,6 vs. 4,3 0,81 [0,61; 1,06]; p = 0,126	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	12,2 vs. 5,3 0,79 [0,61; 1,03]; p = 0,078	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	2,0 vs. 1,5 0,95 [0,75; 1,20]; p = 0,685	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infusionsbedingte Reaktionen	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Periphere Neuropathie	keine geeigneten Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs)	n. e. vs. n. e. 0,36 [0,18; 0,71]; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5% Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^c	Ableitung des Ausmaßes ^d
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs)	n. e. vs. n. e. 0,45 [0,23; 0,89]; p = 0,018 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
<p>a. gefolgt von einer Therapie mit Isatuximab + Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>c. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>d. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>e. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Myeloma Module 20; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a im Vergleich zu Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
-	-
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Dyspnoe: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	-
gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ Rollenfunktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ Zukunftsperspektive: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	-
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ schwere UEs: ▫ Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▫ Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	-
Für folgende Endpunkte der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen keine (geeigneten) Daten vor: Abbruch wegen UEs, Infusionsbedingte Reaktionen, Periphere Neuropathie	
a. gefolgt von einer Therapie mit Isatuximab + Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5) b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5) UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigen sich ausschließlich positive Effekte unterschiedlichen Ausmaßes für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Für die patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik (Dyspnoe) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Rollenfunktion sowie Zukunftsperspektive) zeigt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von geringem Ausmaß. Zudem zeigt sich für 2 spezifische UEs der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von beträchtlichem bzw. erheblichem Ausmaß. Es liegen jedoch keine geeigneten Daten für den Endpunkt Abbruch wegen UEs, infusionsbedingte Reaktionen sowie für den Endpunkt periphere Neuropathie vor. Des Weiteren gehen die den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden Symptome nicht in die Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen ein, wodurch potenziell weitere Nachteile bei den spezifischen UEs übersehen werden.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine ASZT nicht geeignet ist, einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet ist	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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^b) 	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ^c
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. vergleiche Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie c. In die Studie IMROZ wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 bis 2 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS > 2 übertragen werden können. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Gesamtpopulation der Studie IMROZ einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Sanofi. A Phase 3 randomized, open-label, multicenter study assessing the clinical benefit of isatuximab (SAR650984) in combination with bortezomib (Velcade), lenalidomide and dexamethasone versus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma not eligible for transplant; Study EFC12522; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
3. Sanofi. Zusatzanalysen zur Studie IMROZ (EFC12522) für die Gesamtpopulation sowie die Teilpopulation „ASZT Nichteignung gemäß EMA“ [unveröffentlicht]. 2024.
4. Sanofi. A Study to Investigate the Clinical Benefit of Isatuximab in Combination With Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone in Adults With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Eligible for Transplant (IMROZ) [online]. 2024 [Zugriff: 25.03.2025]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03319667>.
5. Sanofi-Aventis Recherche & Developpement. A Phase 3 Randomized, Open-label, Multicenter Study Assessing the Clinical Benefit of Isatuximab (SAR650984) in Combination with Bortezomib (Velcade), Lenalidomide and Dexamethasone versus Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Eligible for Transplant [online]. 2024 [Zugriff: 25.03.2025]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-514417-34-00>.
6. Sanofi-aventis recherche & développement. A Phase 3 Randomized, Open-label, Multicenter Study Assessing the Clinical Benefit of Isatuximab (SAR650984) in Combination with Bortezomib (Velcade), Lenalidomide (Revlimid) and Dexamethasone versus Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Not Eligible for Transplant [online]. [Zugriff: 25.03.2025]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002238-21.
7. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP et al. Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2024; 391(17): 1597-1609. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2400712>.
8. Medac. Bortezomib medac 2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 11.2021 [Zugriff: 10.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Sanofi. SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 01.2025 [Zugriff: 05.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
10. TAD Pharma. Dexamethason TAD 20 mg/ - 40 mg Tabletten [online]. 01.2022. URL: <https://lto.cgmlauer.cgm.com/>.

11. Viatrix. Lenalidomid Mylan Hartkapseln [online]. 11.2024 [Zugriff: 10.02.2025]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
12. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Zulassungen für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Ranitidin“: Ruhen der Zulassung von Arzneimitteln; EMEA/H/A-31/1491 [online]. 2024 [Zugriff: 03.04.2025]. URL: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Risikoinformationen/RisikoBewVerf/m-r/ranitidin_bescheid_20241206.pdf?__blob=publicationFile.
13. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom [online]. 2022 [Zugriff: 07.04.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-0350LI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-66_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-127>.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.
17. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Multiples Myelom [online]. 2024 [Zugriff: 24.04.2025]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wie soll, vor dem Hintergrund des seit Veröffentlichung des Methodenpapiers 6.0 am 5.11.2020 neu unterbreiteten Vorgehens des IQWiG zur Beurteilung klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen, in der Dossiererstellung mit der Bestimmung von klinischen Relevanzschwellen bei komplexen Skalen umgegangen werden? [online]. [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinie-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs>.

19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-126_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

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

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

Suchstrategie
(isatuximab OR SAR-650984) AND (bortezomib OR PS-341 OR LDP-341) [Other terms]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

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

Suchstrategie
(isatuximab* OR SAR-650984 OR (SAR 650984) OR SAR650984) AND (bortezomib* OR PS-341 OR (PS 341) OR PS341 OR LDP-341 OR (LDP 341) OR LDP341)

3. *Clinical Trials Information System (CTIS)*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search (Contain any of these terms)

Suchstrategie
Contain any of these terms: isatuximab, SAR-650984, SAR650984

I Anhang B Antineoplastische Folgetherapien

Tabelle 18: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, Gesamtpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a N = 265	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N = 181
IMROZ		
Anteil randomisierter Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Folgetherapie	52 (19,6) ^c	80 (44,2) ^c
Anzahl der Folgetherapien		
1	25 (48,1)	53 (66,3)
2	13 (25,0)	16 (20,0)
≥3	14 (26,9)	11 (13,8)
Alkylierende Mittel		
Bendamustin	1 (1,9)	2 (2,5)
Cyclophosphamid	18 (34,6)	17 (21,3)
Melphalan	9 (17,3)	7 (8,8)
Proteasom-Inhibitoren		
Bortezomib	27 (51,9)	19 (23,8)
Carfilzomib	19 (36,5)	17 (21,3)
Ixazomib	8 (15,4)	6 (7,5)
Immunmodulatoren		
Iberdomid	1 (1,9)	2 (2,5)
Lenalidomid	16 (30,8)	41 (51,3)
Mezigdomid	1 (1,9)	0 (0)
Pomalidomid	24 (46,2)	26 (32,5)
Thalidomid	5 (9,6)	5 (6,3)
Anthrazykline		
Doxorubicin	1 (1,9)	2 (2,5)
Doxorubicin-Hydrochlorid	1 (1,9)	0 (0)
Pegyliertes liposomales Doxorubicin-Hydrochlorid	1 (1,9)	0 (0)
Kortikosteroide		
Dexamethason	50 (96,2)	66 (82,5)
Methylprednisolon	1 (1,9)	0 (0)
Prednisolon	1 (1,9)	4 (5,0)
Prednison	4 (7,7)	6 (7,5)

Tabelle 18: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, Gesamtpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a N = 265	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N = 181
Vinka-Alkaloide	1 (1,9)	0 (0)
Vincristinsulfat	1 (1,9)	0 (0)
Antimetaboliten	1 (1,9)	2 (2,5)
Azacitidin	0 (0)	1 (1,3)
Fludarabin	1 (1,9)	1 (1,3)
Anti-CD38 Wirkstoffe	18 (34,6)	55 (68,8)
CD38 Inhibitoren	1 (1,9)	0 (0)
Daratumumab	15 (28,8)	30 (37,5)
Daratumumab; vorhyaluronidase alfa	1 (1,9)	0 (0)
Isatuximab	3 (5,8)	29 (36,3) ^d
Anti-SLAMF 7 Wirkstoffe	2 (3,8)	0 (0)
Elotuzumab	2 (3,8)	0 (0)
FeRH5 gerichtete Wirkstoffe	1 (1,9)	0 (0)
Cevostamab	1 (1,9)	0 (0)
Anti-CD47 Wirkstoffe	0 (0)	1 (1,3)
Magrolimab	0 (0)	1 (1,3)
CAR-T-Zelltherapie	1 (1,9)	2 (2,5)
CAR-T Zellen, nos	1 (1,9)	2 (2,5)
Anti-Bcl-2 Antikörper	0 (0)	1 (1,3)
Venetoclax	0 (0)	1 (1,3)
Andere	6 (11,5)	12 (15,0)
Anti-BCMA	4 (7,7)	8 (10,0)
Autologe Stammzellen, nos	0 (0)	2 (2,5)
Hematopoetische Stammzellen, nos, autolog	0 (0)	1 (1,3)
Radiotherapie	1 (1,9)	0 (0)
Sar 442257	1 (1,9)	0 (0)
Tocilizumab	1 (1,9)	1 (1,3)

Tabelle 18: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b, Gesamtpopulation (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a N = 265	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N = 181
<p>a. gefolgt von einer Therapie mit Isatuximab + Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>c. Prozentuale Angaben bezogen auf die Gesamtpopulation; nachfolgende prozentuale Angaben bezogen auf Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Folgetherapie</p> <p>d. umfasst 25 Patientinnen und Patienten, die nach bestätigter Krankheitsprogression während der Erhaltungsphase nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes Isatuximab zusätzlich zu Lenalidomid + Dexamethason erhalten haben.</p> <p>BCMA: B-cell maturation antigen; CAR: Chimärer Antigen-Rezeptor; CD: cluster of differentiation; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; nos: not otherwise specified (nicht näher spezifiziert); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SLAMF 7: Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7</p>		

I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven

I Anhang C.1 Mortalität

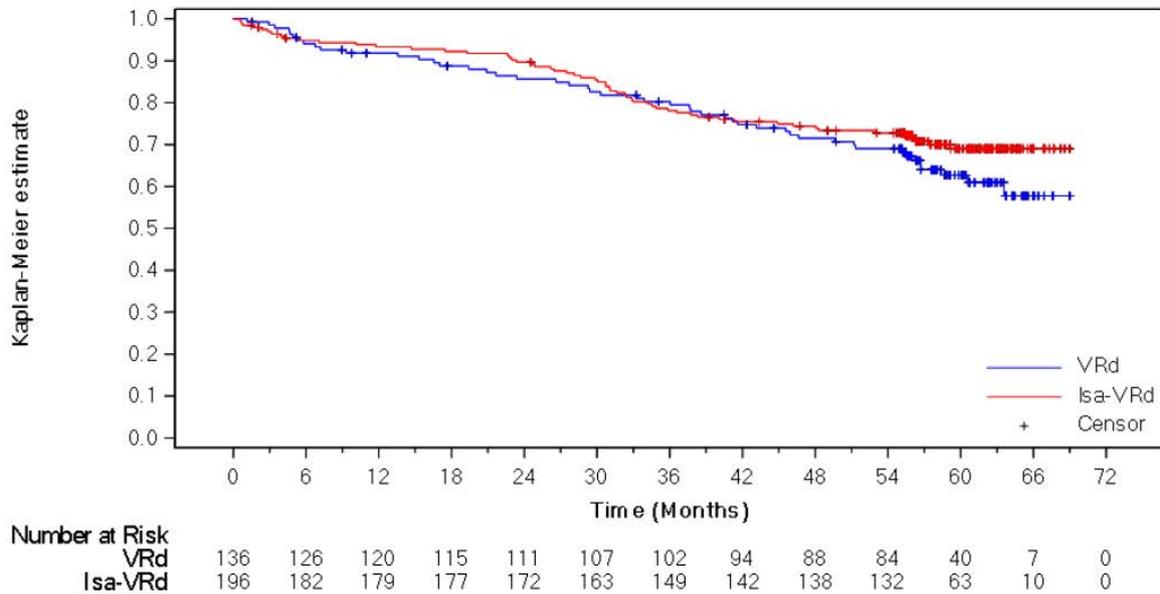


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023

I Anhang C.2 Morbidität

I Anhang C.2.1 Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

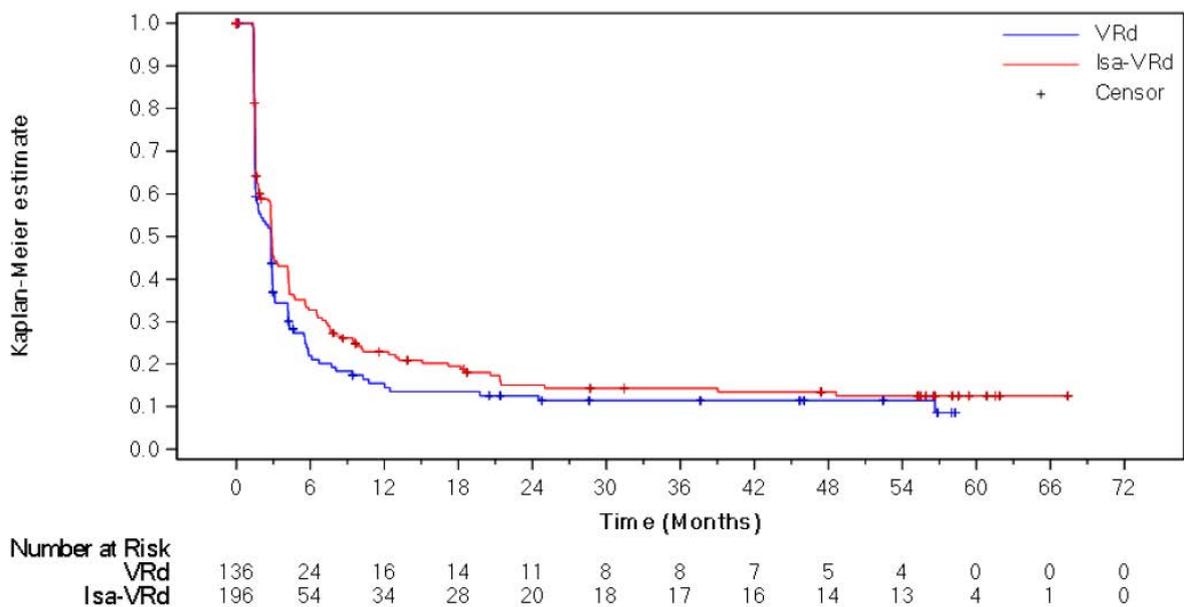


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023

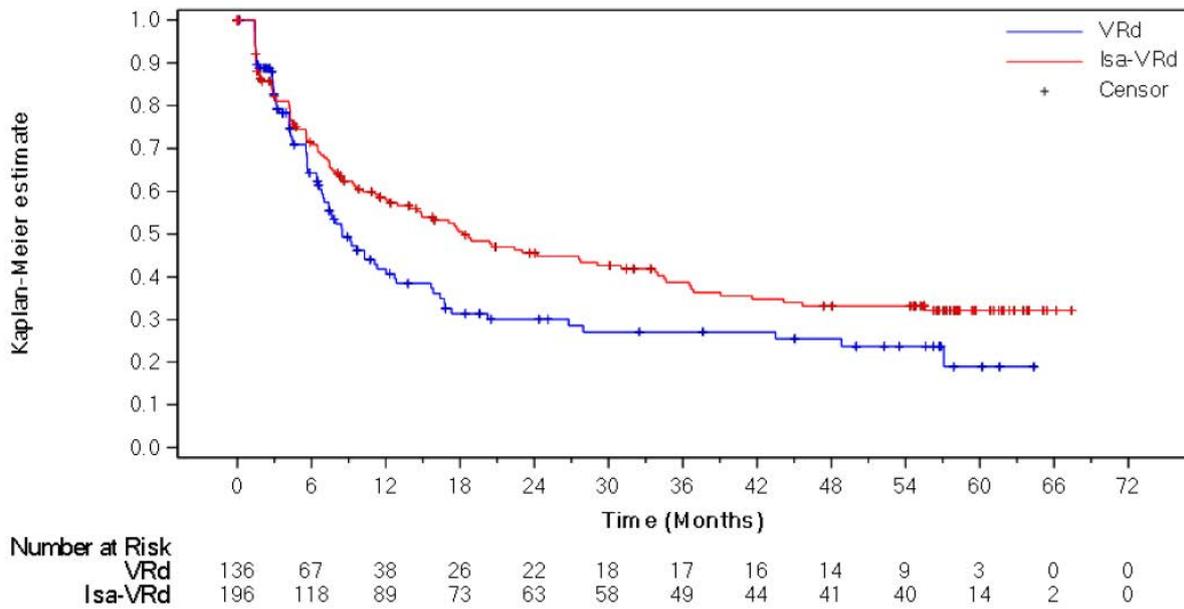


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023

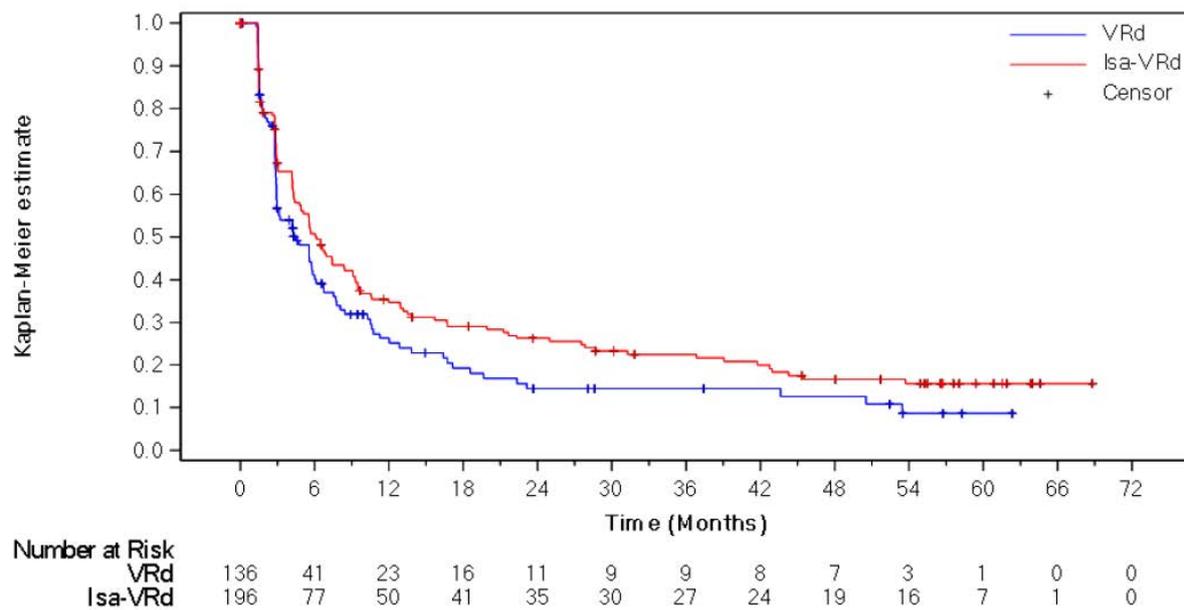


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023

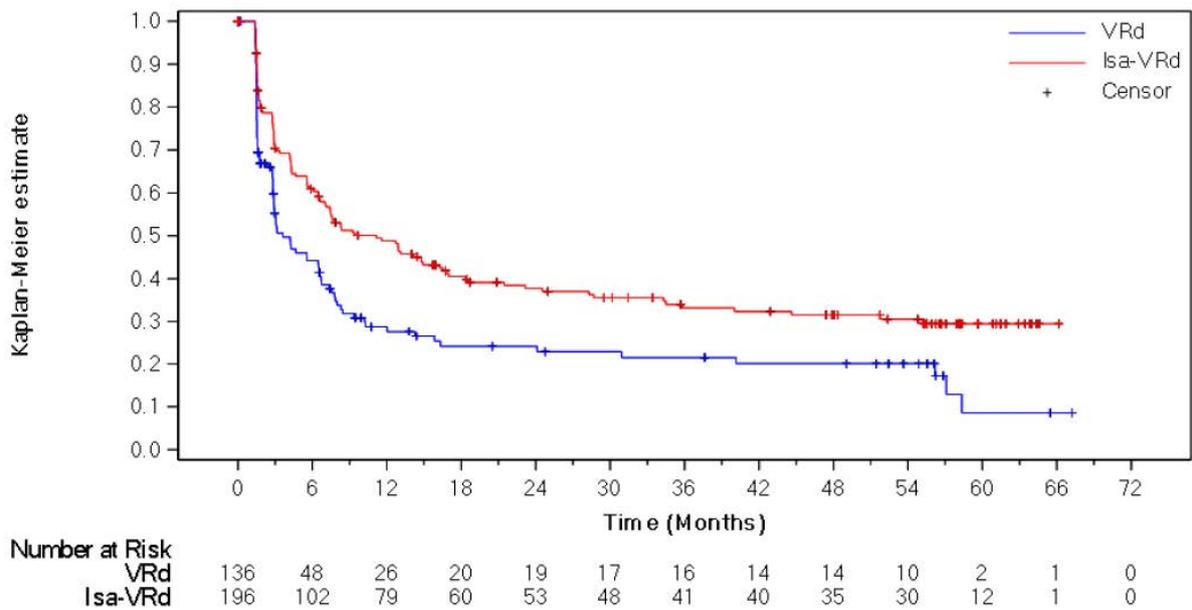


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023

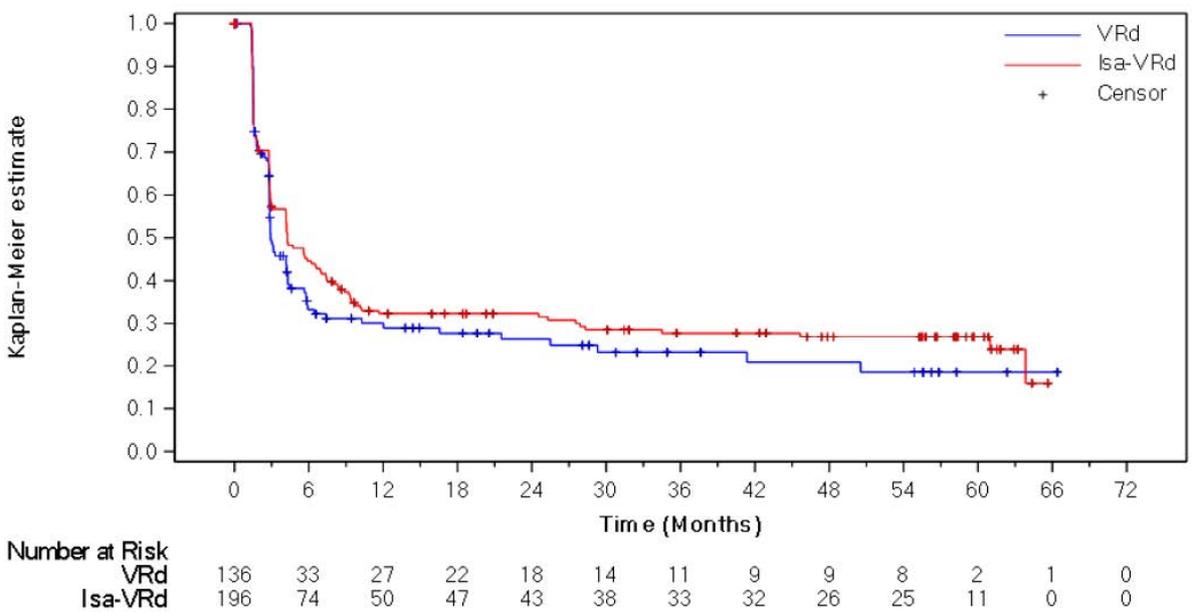


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023

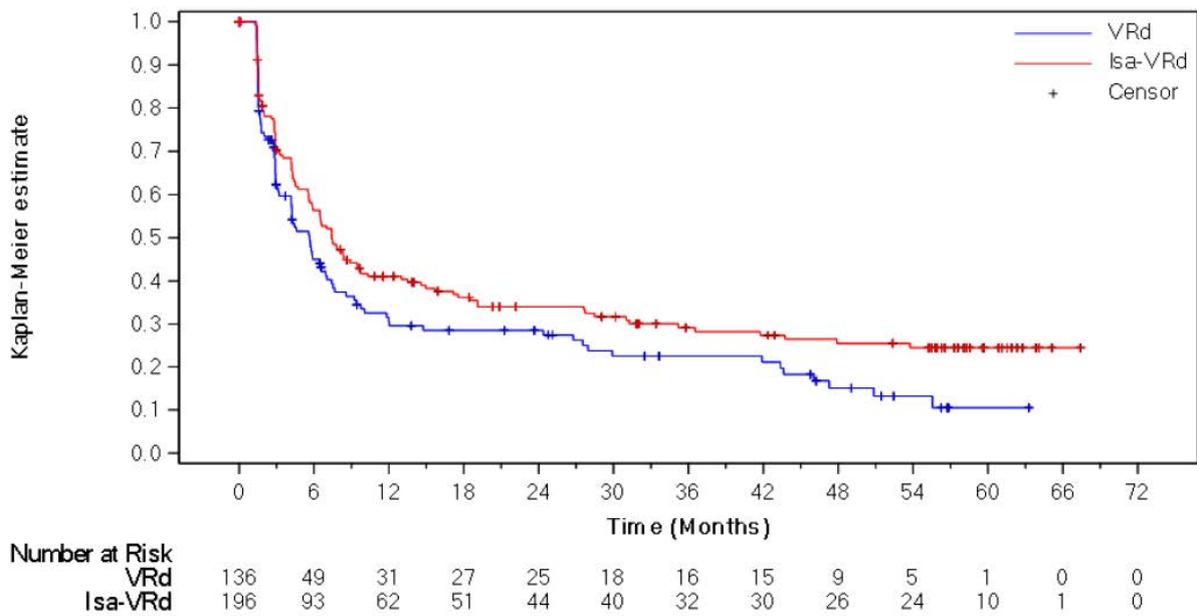


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023

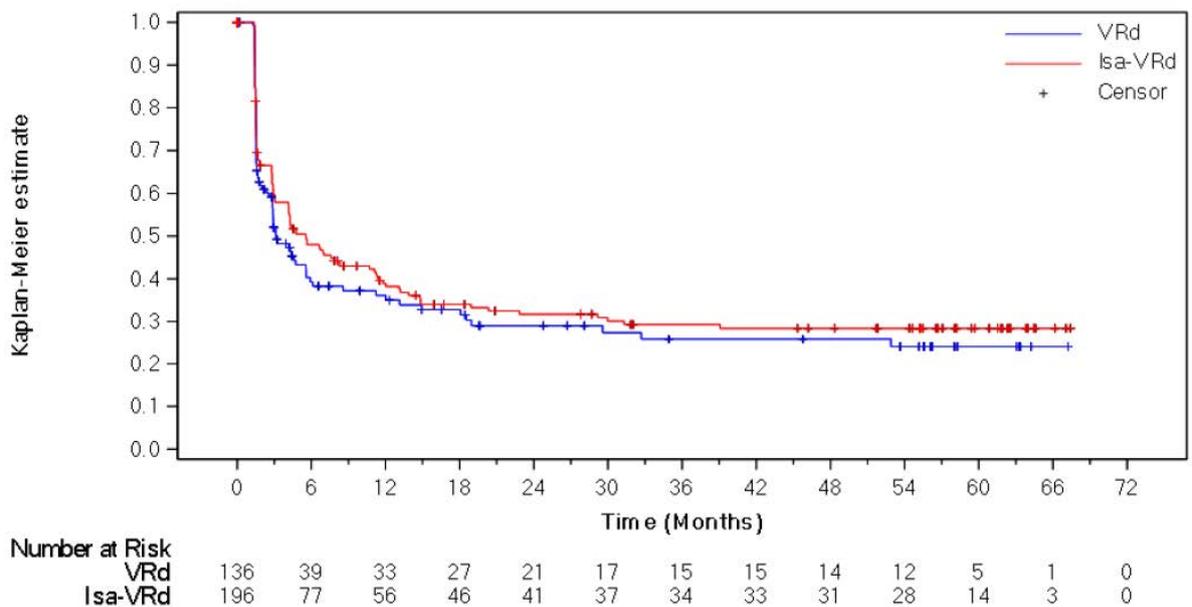


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023

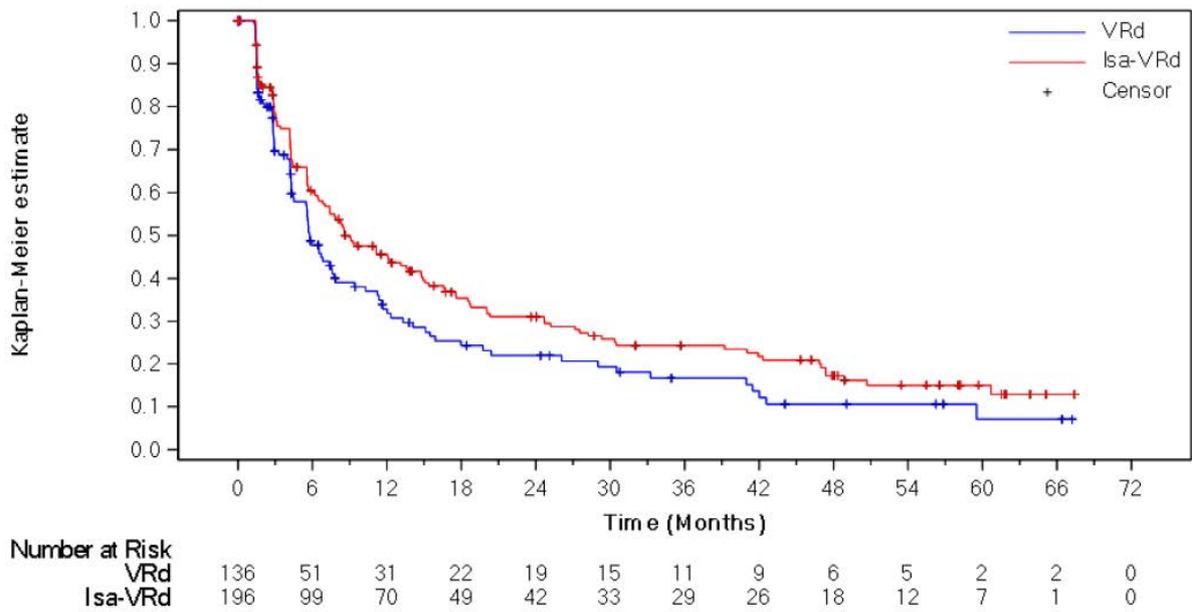


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023

I Anhang C.2.2 Symptomatik (EORTC QLQ-MY20)

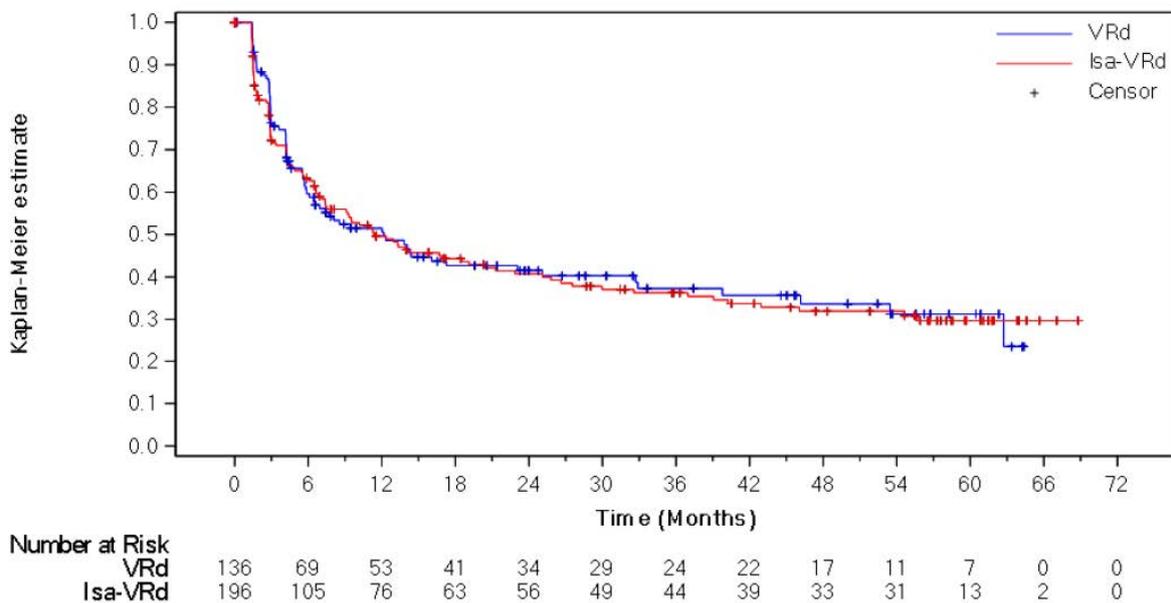


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Krankheitssymptome (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023

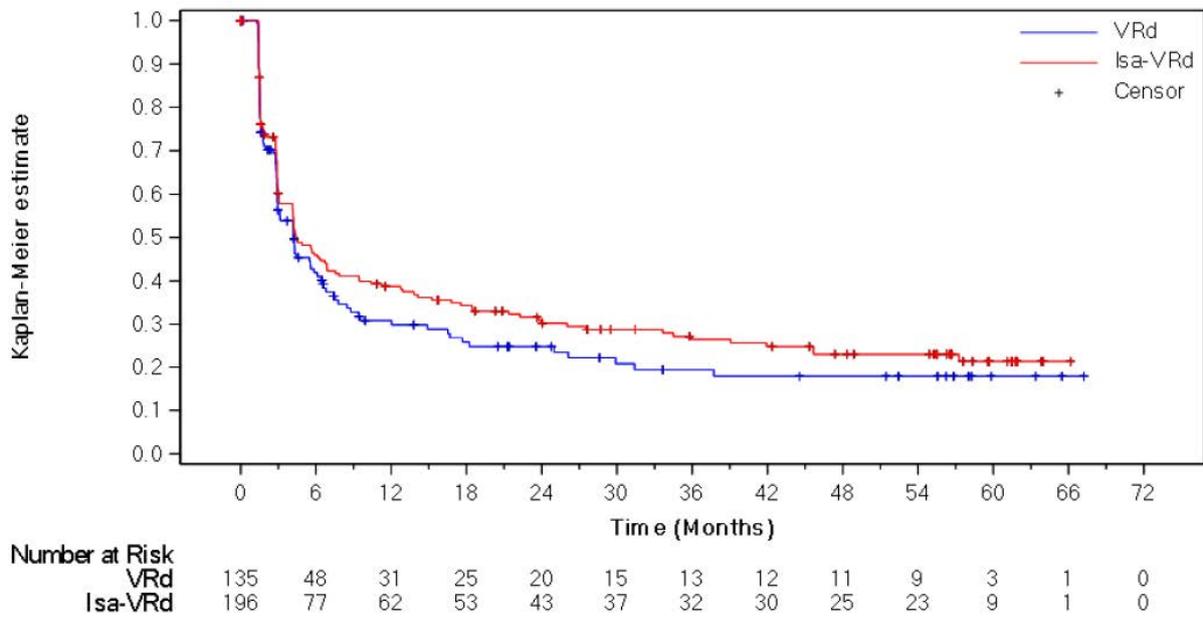


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Nebenwirkungen (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023

I Anhang C.2.3 Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

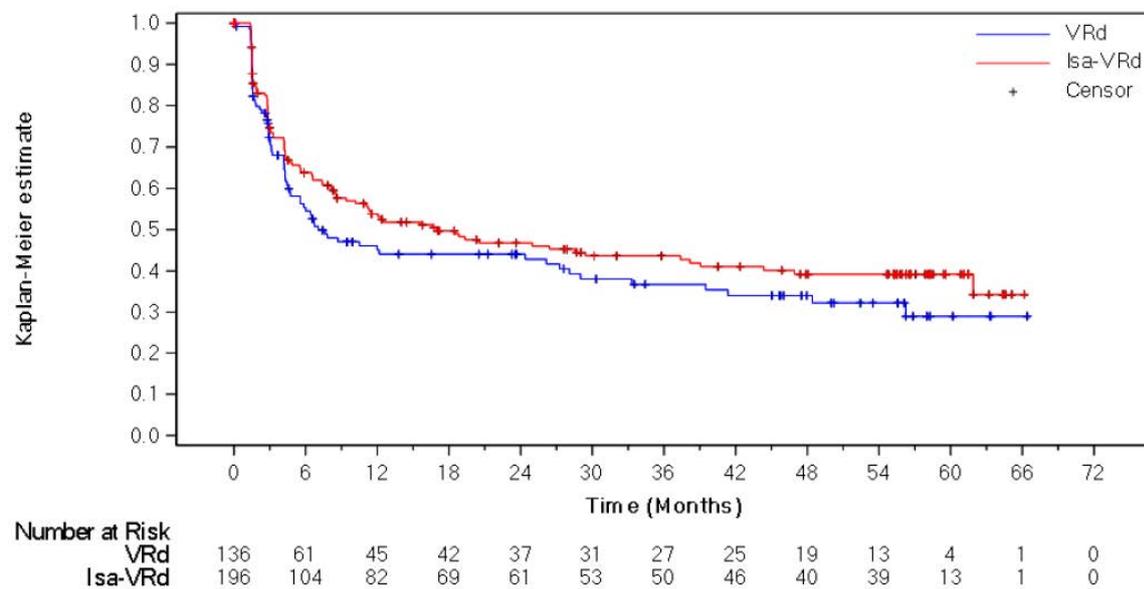


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023

I Anhang C.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

I Anhang C.3.1 EORTC QLQ-C30

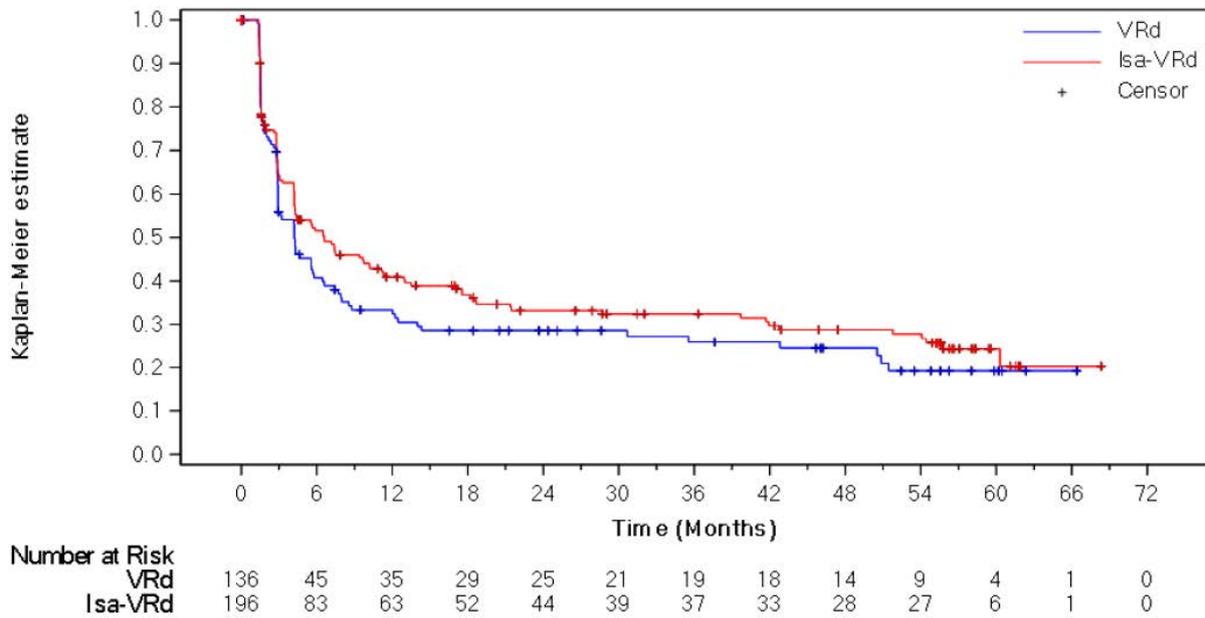


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023

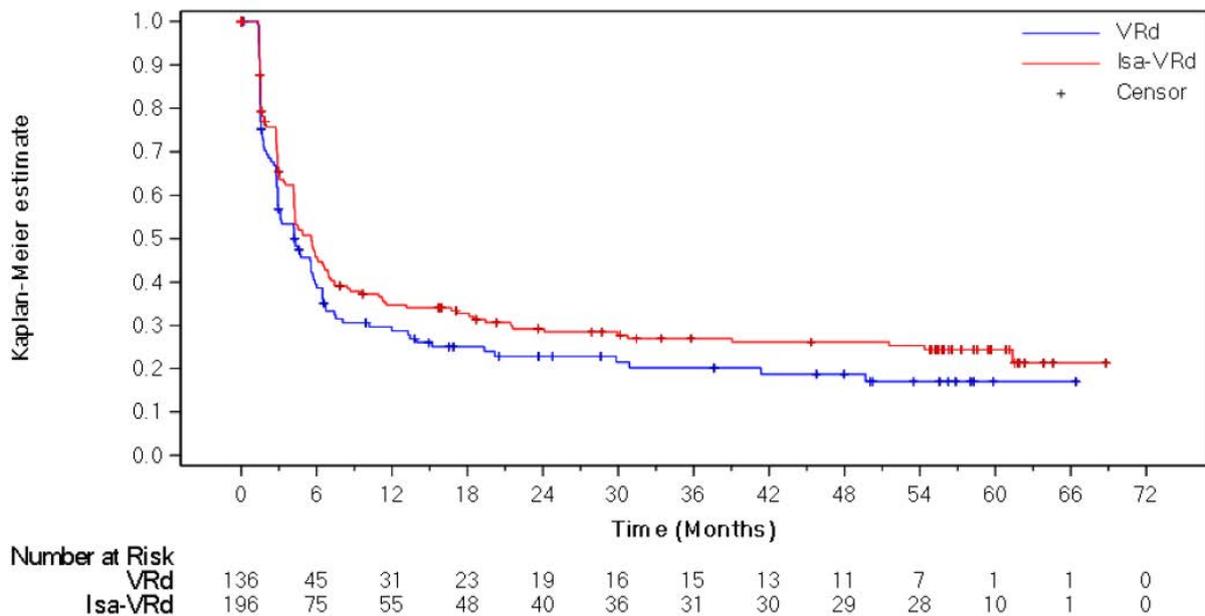


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023

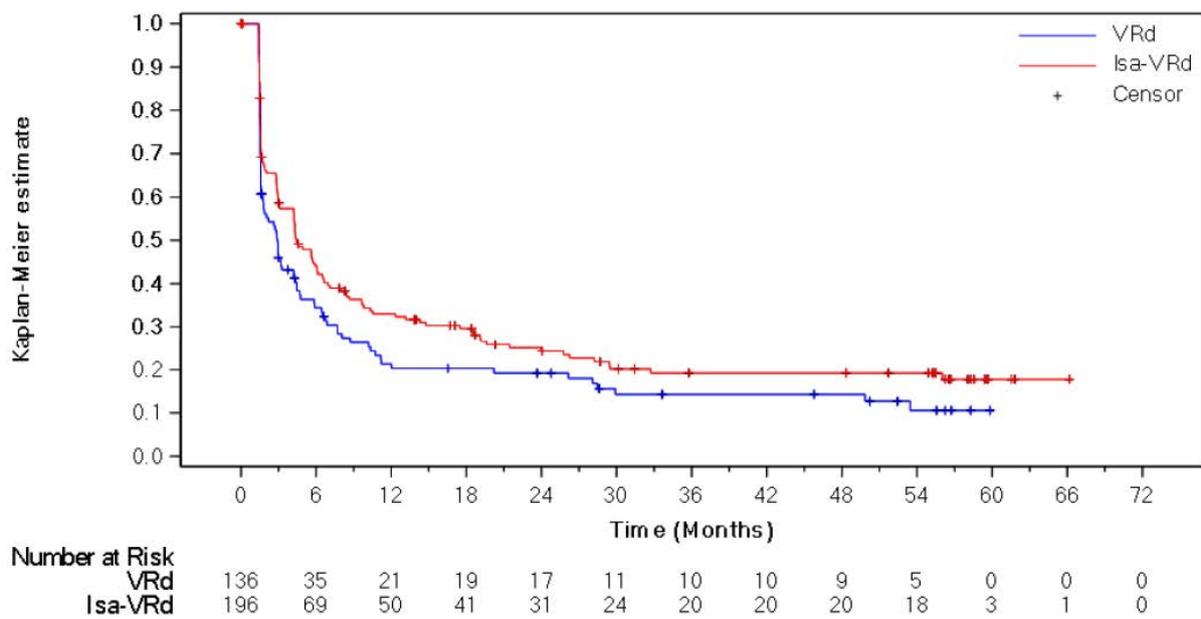


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ- C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023

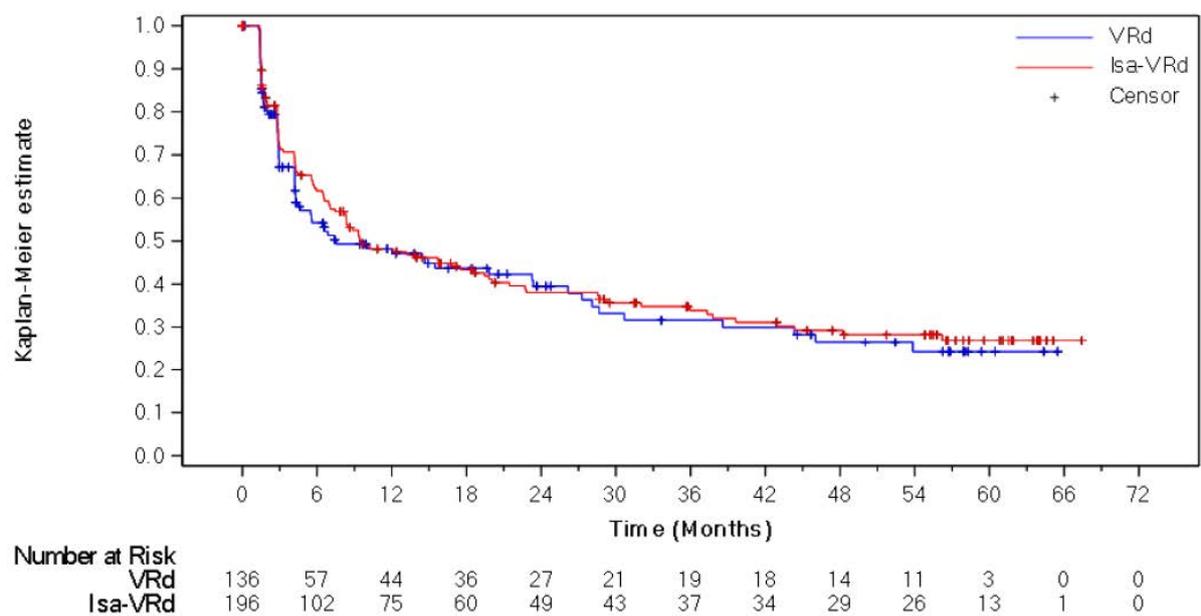


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ- C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023

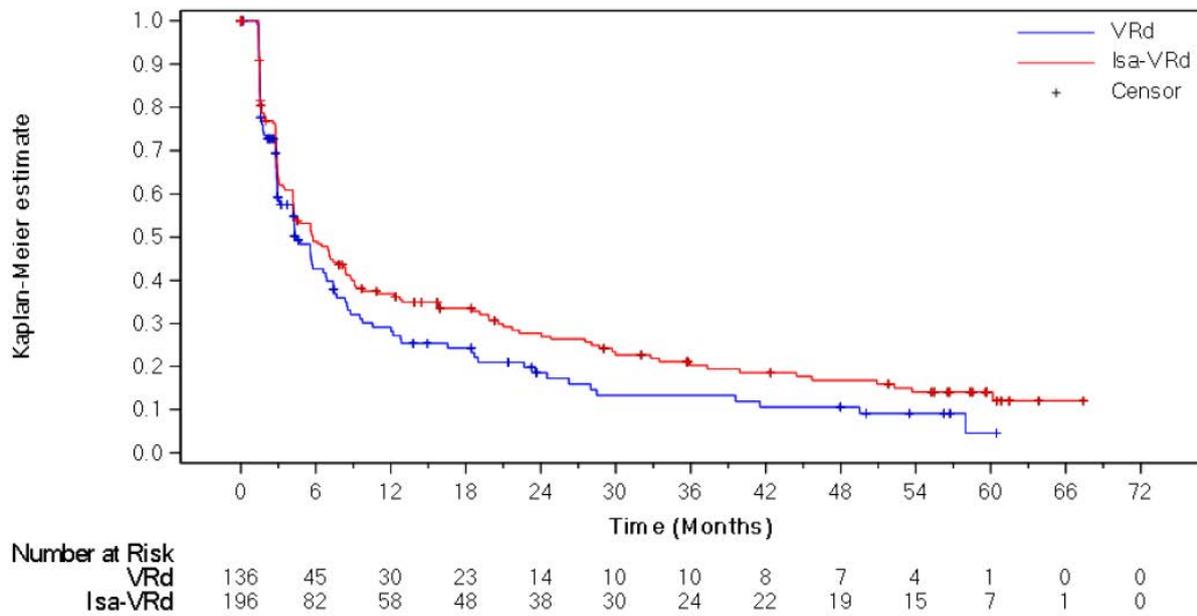


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ- C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023

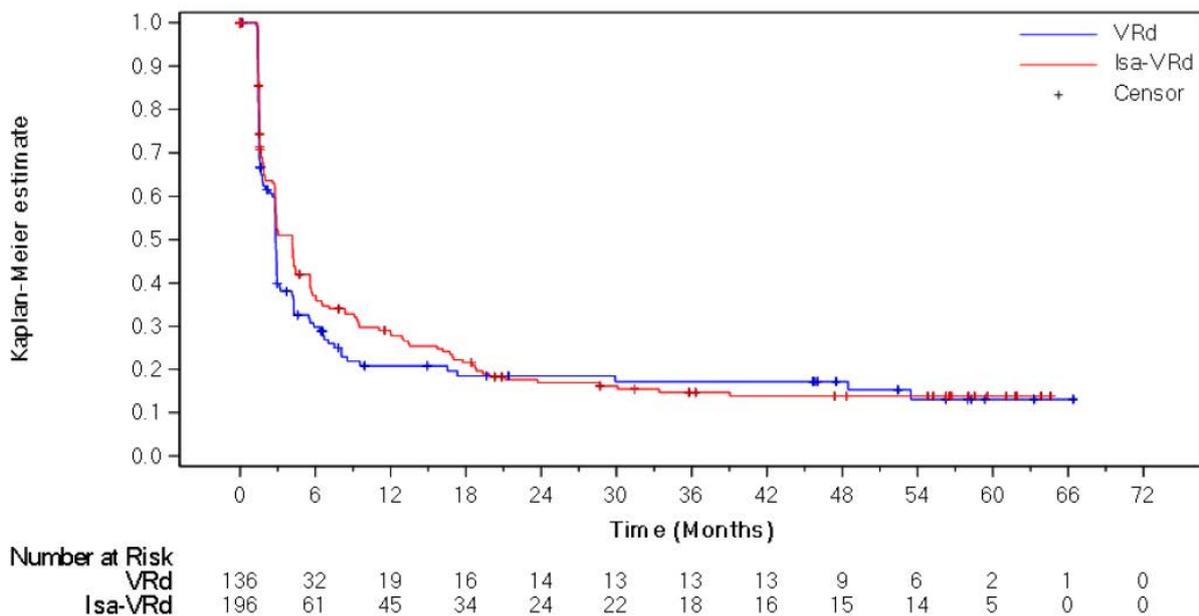


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ- C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023

I Anhang C.3.2 EORTC QLQ-MY20

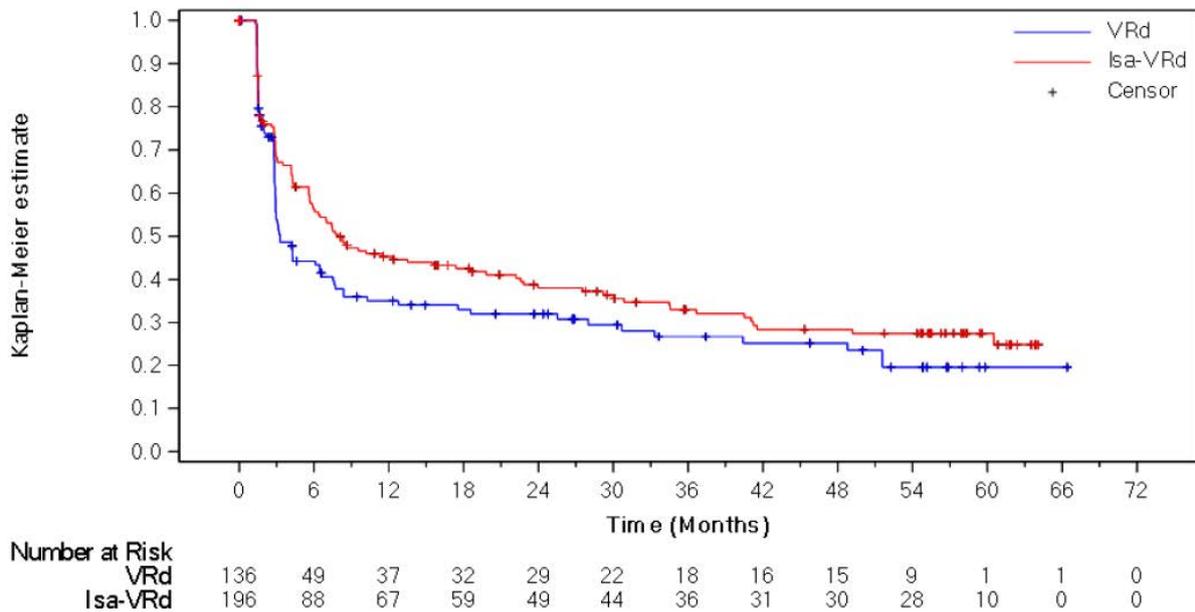


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Zukunftsperspektive (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023

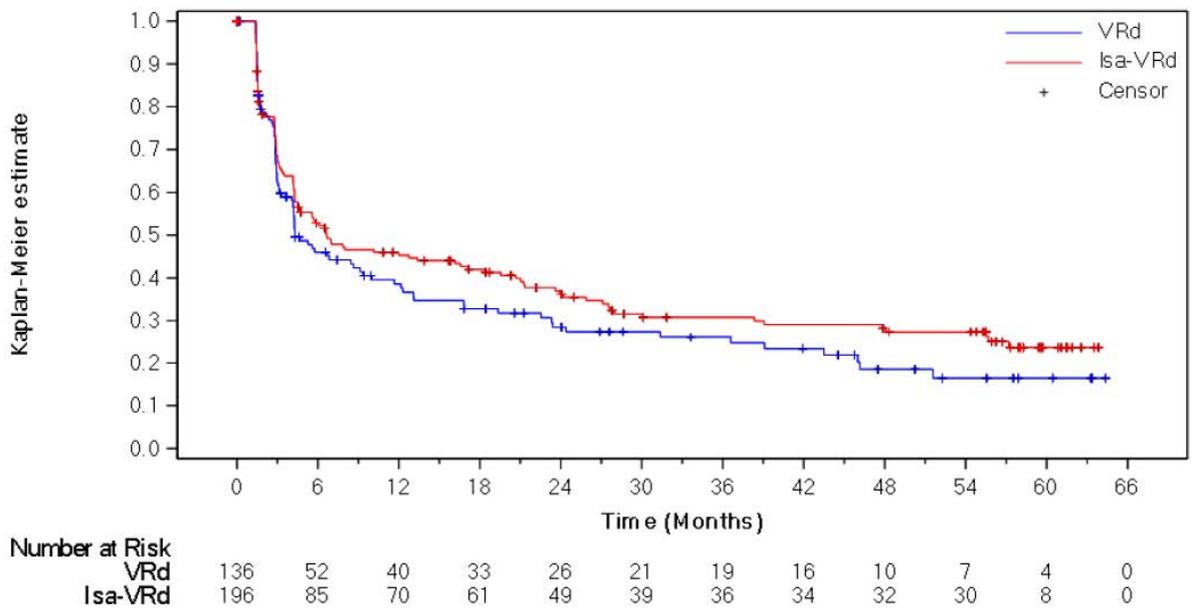


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Körperbild (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 26.09.2023

I Anhang C.4 Nebenwirkungen

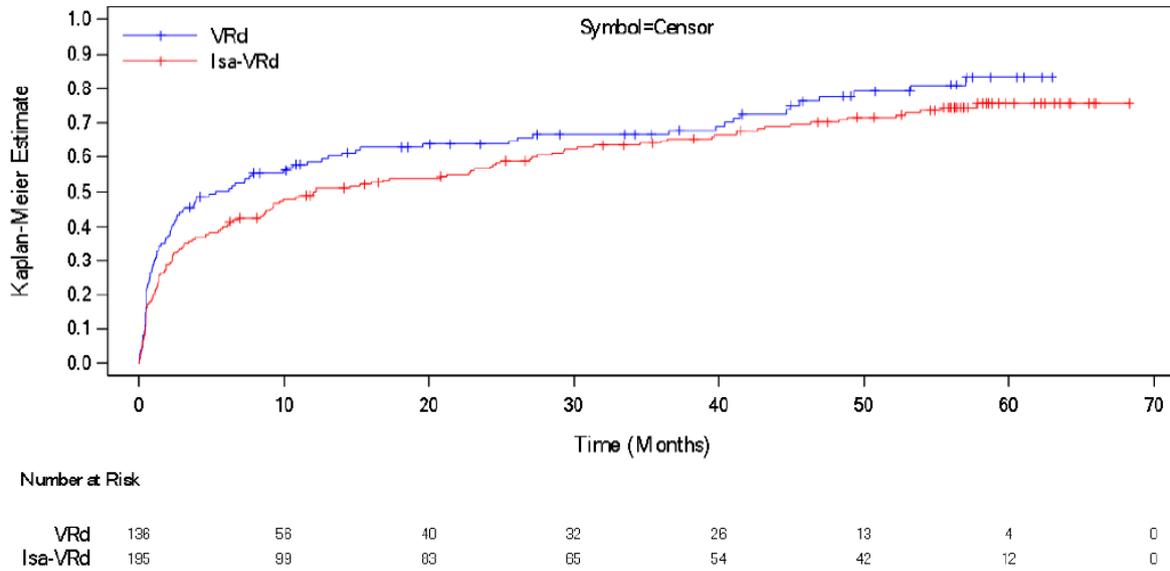


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 03.10.2023

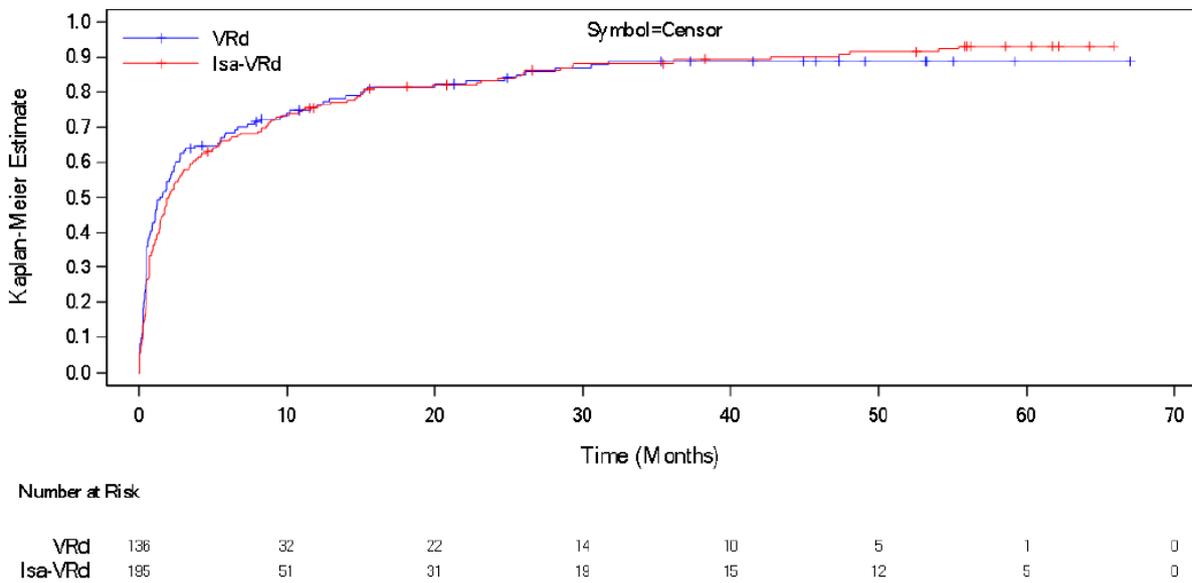


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 03.10.2023

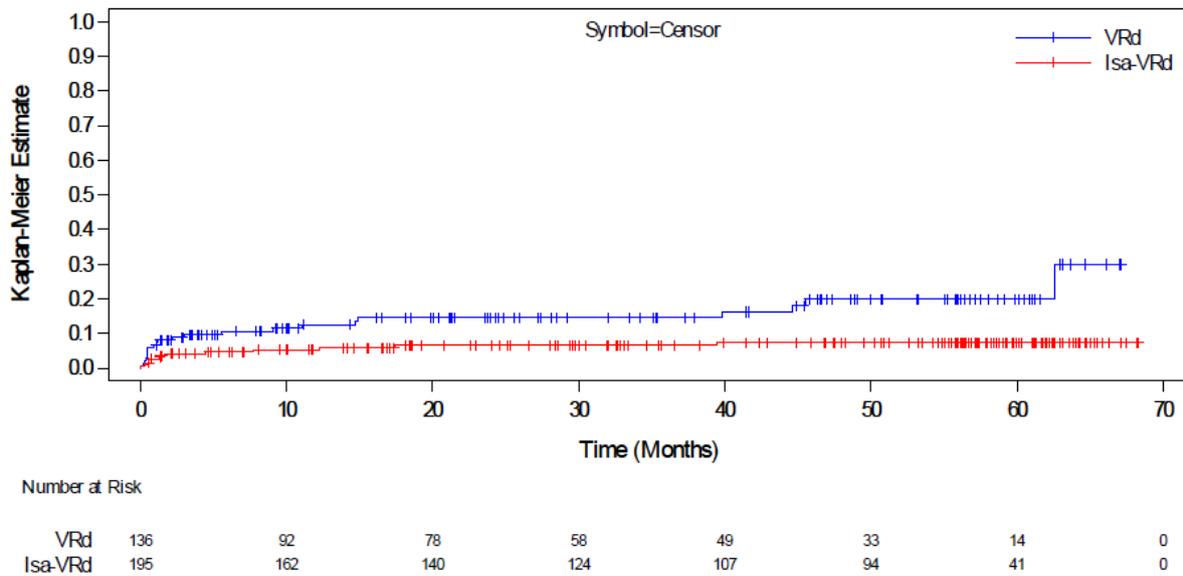


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 03.10.2023

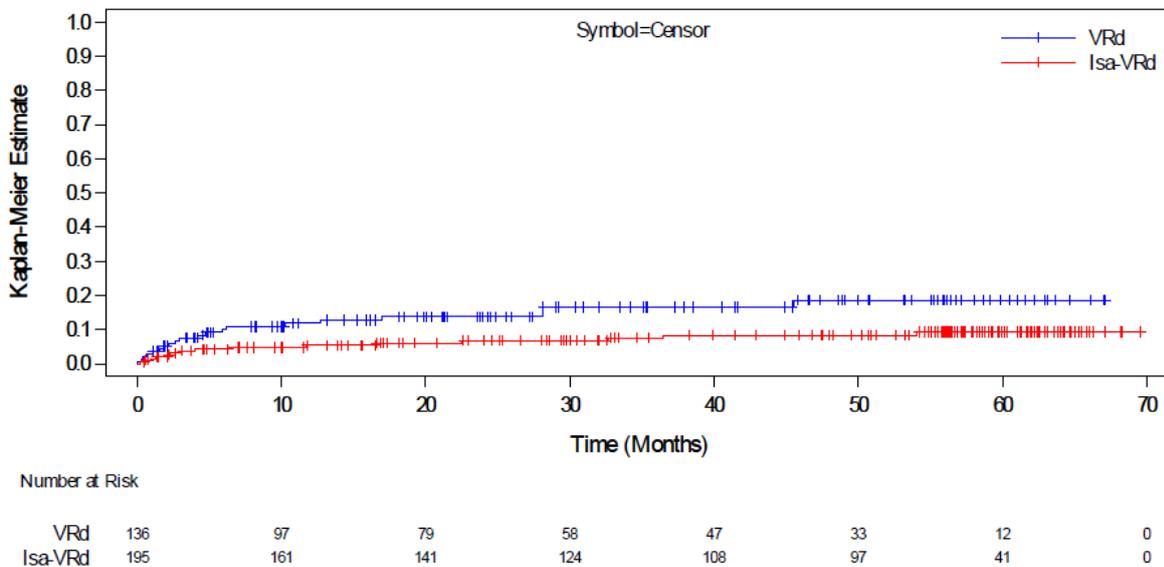


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) der RCT IMROZ (relevante Teilpopulation), Datenschnitt 03.10.2023

I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

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

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation¶ (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	
	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N = 195	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^c N = 136
SOC^d		
PT^d		
IMROZ		
Gesamtrate UEs^e	194 (99,5)	134 (98,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	81 (41,5)	52 (38,2)
Neutropenie	52 (26,7)	27 (19,9)
Thrombozytopenie	33 (16,9)	21 (15,4)
Anämie	13 (6,7)	16 (11,8)
Herzerkrankungen	47 (24,1)	40 (29,4)
Vorhofflimmern	18 (9,2)	16 (11,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	28 (14,4)	17 (12,5)
Endokrine Erkrankungen	12 (6,2)	8 (5,9)
Augenerkrankungen	92 (47,2)	48 (35,3)
Katarakt	64 (32,8)	31 (22,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	146 (74,9)	109 (80,1)
Diarrhö	102 (52,3)	62 (45,6)
Obstipation	63 (32,3)	58 (42,6)
Übelkeit	31 (15,9)	24 (17,6)
Erbrechen	19 (9,7)	13 (9,6)
Schmerzen Oberbauch	12 (6,2)	9 (6,6)
Abdominalschmerz	11 (5,6)	14 (10,3)
Dyspepsie	11 (5,6)	8 (5,9)
Zahnschmerzen	10 (5,1)	2 (1,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	140 (71,8)	101 (74,3)
Ermüdung	71 (36,4)	37 (27,2)
Ödem peripher	64 (32,8)	47 (34,6)
Asthenie	42 (21,5)	34 (25,0)
Fieber	32 (16,4)	18 (13,2)
Periphere Schwellung	16 (8,2)	10 (7,4)
Grippeähnliche Erkrankung	10 (5,1)	10 (7,4)
Leber- und Gallenerkrankungen	16 (8,2)	7 (5,1)
Erkrankungen des Immunsystems	19 (9,7)	8 (5,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	178 (91,3)	117 (86,0)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation¶ (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N = 195	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^c N = 136
Infektion der oberen Atemwege	65 (33,3)	47 (34,6)
Pneumonie	60 (30,8)	25 (18,4)
COVID-19	40 (20,5)	19 (14,0)
Bronchitis	39 (20,0)	20 (14,7)
Nasopharyngitis	35 (17,9)	22 (16,2)
Harnwegsinfektion	32 (16,4)	18 (13,2)
Grippe	17 (8,7)	7 (5,1)
Infektion der unteren Atemwege	16 (8,2)	7 (5,1)
Rhinitis	16 (8,2)	11 (8,1)
COVID-19-Lungenentzündung	15 (7,7)	6 (4,4)
Gastroenteritis	12 (6,2)	5 (3,7)
Herpes zoster	12 (6,2)	5 (3,7)
Konjunktivitis	10 (5,1)	10 (7,4)
Virale Infektion der oberen Atemwege	8 (4,1)	11 (8,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	96 (49,2)	46 (33,8)
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	46 (23,6)	2 (1,5)
Sturz	42 (21,5)	25 (18,4)
Kontusion	10 (5,1)	11 (8,1)
Untersuchungen	44 (22,6)	29 (21,3)
Gewicht erniedrigt	14 (7,2)	11 (8,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	61 (31,3)	54 (39,7)
Appetit vermindert	31 (15,9)	25 (18,4)
Dehydratation	3 (1,5)	12 (8,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	116 (59,5)	86 (63,2)
Rückenschmerzen	43 (22,1)	28 (20,6)
Arthralgie	39 (20,0)	31 (22,8)
Muskelspasmen	23 (11,8)	15 (11,0)
Muskuläre Schwäche	21 (10,8)	11 (8,1)
Schmerz in einer Extremität	20 (10,3)	19 (14,0)
Myalgie	10 (5,1)	10 (7,4)
Osteoarthritis	8 (4,1)	10 (7,4)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation¶
(mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignissen (%)	
	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N = 195	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^c N = 136
Pathologische Fraktur	8 (4,1)	10 (7,4)
Knochenschmerzen	6 (3,1)	11 (8,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	39 (20,0)	15 (11,0)
Erkrankungen des Nervensystems	155 (79,5)	113 (83,1)
Periphere sensorische Neuropathie	101 (51,8)	83 (61,0)
Parästhesie	22 (11,3)	12 (8,8)
Schwindelgefühl	21 (10,8)	17 (12,5)
Dysgeusie	14 (7,2)	5 (3,7)
Kopfschmerzen	14 (7,2)	14 (10,3)
Periphere sensomotorische Neuropathie	12 (6,2)	9 (6,6)
Synkope	12 (6,2)	11 (8,1)
Tremor	12 (6,2)	13 (9,6)
Psychiatrische Erkrankungen	66 (33,8)	49 (36,0)
Schlaflosigkeit	36 (18,5)	33 (24,3)
Depression	13 (6,7)	8 (5,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	46 (23,6)	25 (18,4)
Chronische Nierenerkrankung	11 (5,6)	4 (2,9)
Akute Nierenschädigung	10 (5,1)	7 (5,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	21 (10,8)	8 (5,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	75 (38,5)	72 (52,9)
Husten	34 (17,4)	20 (14,7)
Dyspnoe	19 (9,7)	20 (14,7)
Lungenembolie	9 (4,6)	10 (7,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	92 (47,2)	73 (53,7)
Ausschlag	34 (17,4)	26 (19,1)
Pruritus	10 (5,1)	12 (8,8)
Gefäßerkrankungen	54 (27,7)	55 (40,4)
Hypotonie	15 (7,7)	17 (12,5)
Tiefe Venenthrombose	14 (7,2)	16 (11,8)
Hypertonie	14 (7,2)	13 (9,6)
Orthostasesyndrom	6 (3,1)	10 (7,4)

Tabelle 19: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation^d (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	SOC ^d PT ^d	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N = 195
<p>a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind</p> <p>b. gefolgt von einer Therapie mit Isatuximab + Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>c. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>d. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen</p> <p>e. Exklusive PTs Progression einer bösartigen Neubildung, Knochenmetastasen, Plasmazelleukämie und Plasmazellmyelom</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 20: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation

Studie SOC ^d PT ^d	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N = 195	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^c N = 136
IMROZ		
Gesamtrate SUEs^e	139 (71,3)	100 (73,5)
Herzerkrankungen	18 (9,2)	18 (13,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (7,7)	11 (8,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (8,2)	11 (8,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	85 (43,6)	54 (39,7)
Pneumonie	37 (19,0)	17 (12,5)
COVID-19-Lungenentzündung	15 (7,7)	5 (3,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19 (9,7)	10 (7,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (3,6)	10 (7,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	14 (7,2)	9 (6,6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	19 (9,7)	9 (6,6)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (9,2)	16 (11,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	16 (8,2)	14 (10,3)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. gefolgt von einer Therapie mit Isatuximab + Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5) c. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5) d. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen e. Exklusive PTs Progression einer bösartigen Neubildung, Knochenmetastasen, Plasmazelleukämie und Plasmazellmyelom</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation ¶(mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N = 195	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^c N = 136
SOC^d		
PT^d		
IMROZ		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^e	176 (90,3)	117 (86,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	71 (36,4)	46 (33,8)
Neutropenie	52 (26,7)	25 (18,4)
Thrombozytopenie	27 (13,8)	17 (12,5)
Herzerkrankungen	19 (9,7)	19 (14,0)
Augenerkrankungen	30 (15,4)	14 (10,3)
Katarakt	28 (14,4)	13 (9,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (13,8)	19 (14,0)
Diarrhö	13 (6,7)	10 (7,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	34 (17,4)	19 (14,0)
Ermüdung	19 (9,7)	8 (5,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	86 (44,1)	55 (40,4)
Pneumonie	40 (20,5)	17 (12,5)
COVID-19-Lungenentzündung	15 (7,7)	5 (3,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	19 (9,7)	7 (5,1)
Sturz	10 (5,1)	5 (3,7)
Untersuchungen	7 (3,6)	10 (7,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (6,7)	22 (16,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	18 (9,2)	19 (14,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	14 (7,2)	6 (4,4)
Erkrankungen des Nervensystems	42 (21,5)	25 (18,4)
Periphere sensorische Neuropathie	12 (6,2)	7 (5,1)
Synkope	12 (6,2)	9 (6,6)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (3,6)	7 (5,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	15 (7,7)	10 (7,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (7,7)	20 (14,7)
Lungenembolie	9 (4,6)	10 (7,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	17 (8,7)	9 (6,6)

Tabelle 21: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^b vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason^c, relevante Teilpopulation ¶(mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b N = 195	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^c N = 136
SOC ^d PT ^d		
Gefäßerkrankungen	16 (8,2)	16 (11,8)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. gefolgt von einer Therapie mit Isatuximab + Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>c. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)</p> <p>d. MedDRA-Version 26.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 C übernommen</p> <p>e. Exklusive PTs Progression einer bösartigen Neubildung, Knochenmetastasen, Plasmazellleukämie und Plasmazellmyelom</p> <p>COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Dosierung 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 \geq 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 1-13 und Tabelle 1-14 aufgeführt:

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

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

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

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

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

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

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

Versäumte Dosis

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

Dosisanpassungen

Eine Verringerung der Dosis von SARCLISA wird nicht empfohlen.

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

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

Patienten mit Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

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

Infusionsgeschwindigkeiten

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

Tabelle 1-15: Infusionsgeschwindigkeiten bei Anwendung von SARCLISA

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

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

- *Bei Patienten, bei denen eine Intervention erforderlich ist (mittelschwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad 2), ist eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion zu erwägen und zusätzlich können symptombezogenen Arzneimittel angewendet werden. Nach einer Verbesserung der Symptome auf Grad ≤ 1 (leicht) kann die SARCLISA-Infusion mit halber anfänglicher Infusionsgeschwindigkeit unter engmaschiger Überwachung und bei Bedarf mit unterstützender Behandlung wieder aufgenommen werden. Treten nach 30 Minuten keine erneuten Symptome auf, kann die Infusionsgeschwindigkeit auf die Anfangsgeschwindigkeit erhöht und anschließend wie in Tabelle 1-15 angegeben schrittweise erhöht werden.*
- *Wenn die Symptome nach Unterbrechung der SARCLISA-Infusion nicht schnell abklingen oder sich nicht auf Grad ≤ 1 verbessern, trotz geeigneter Arzneimittel anhalten oder sich verschlechtern, eine Krankenhauseinweisung erfordern oder lebensbedrohlich sind, muss SARCLISA dauerhaft abgesetzt werden; bei Bedarf ist eine zusätzliche unterstützende Behandlung anzuwenden.*
- *Bei Überempfindlichkeitsreaktionen oder bei Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad ≥ 3 ist die Behandlung mit SARCLISA dauerhaft abzusetzen.*

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Bei 38,2 % der in der ICARIA-MM-Studie mit SARCLISA behandelten Patienten und bei 45,8 % der in der IKEMA-Studie mit Isa-Kd behandelten Patienten sowie bei 24,0 % der in der IMROZ-Studie mit Isa-VRd behandelten Patienten wurden Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion, meistens leicht oder mittelschwer, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). In ICARIA-MM traten alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion während der ersten SARCLISA-Infusion auf und bildeten sich bei 98 % der Infusionen am selben Tag zurück. Die häufigsten Symptome dieser Reaktionen waren Dyspnoe, Husten, Schüttelfrost und Übelkeit. Die häufigsten schweren Anzeichen und Symptome waren Hypertonie, Dyspnoe und Bronchospasmus. In IKEMA traten die Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion in 99,2 % der Fälle am Tag der Infusion auf. Bei den mit Isa-Kd behandelten Patienten trat die Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion bei 94,4 % der hiervon betroffenen Patienten im ersten Behandlungszyklus auf. Alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bildeten sich zurück. Die häufigsten Symptome dieser Reaktionen waren Husten, Dyspnoe, nasale Kongestion, Erbrechen und Übelkeit. Die häufigsten schweren Anzeichen und Symptome waren Hypertonie und Dyspnoe. In IMROZ 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 Nebenwirkung¹ 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 Nebenwirkung¹ 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

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.“

Anwendung koloniestimulierender Faktoren (z. B. G-CSF) sind zu erwägen, um das Risiko von Neutropenien zu minimieren (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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 ABO/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 Immunfixationsassays (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“*

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	II 0Seite
II Tabellenverzeichnis	II.3
II Abkürzungsverzeichnis	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.11
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3).II.12	II.12
II 2.1 Behandlungsdauer	II.12
II 2.2 Verbrauch.....	II.13
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.15
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.15
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.16
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.18
II 2.7 Versorgungsanteile	II.21
II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen	II.22
II 4 Literatur	II.23

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.11
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.18

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
autoSZT	autologe Stammzelltransplantation
DRST	Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SMM	Smouldering multiple Myeloma (schwelendes multiples Myelom)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 C, Abschnitt 3.2)

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

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Isatuximab [1]. Demnach ist Isatuximab gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms bei Erwachsenen, für die eine autologe Stammzelltransplantation (autoSZT) nicht geeignet ist, indiziert.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU beschreibt den Bedarf an neuen Therapieoptionen, die unter anderem die Verlängerung des Gesamtüberlebens, die Verbesserung der Lebensqualität und die Linderung von Symptomen als auch die Verträglichkeit adressieren.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation¶

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Plasmozytom und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) im Jahr 2020	–	6710
2	davon Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom (ICD-10 C90.0-) durch Ausschluss der Fälle mit ICD-10 C90.1-, C90.2- und C90.3-	95,50	6408
3	davon Patientinnen und Patienten mit therapiebedürftigem multiplen Myelom	92,98– 96,26	5958–6168
4	davon Patientinnen und Patienten, die zu Therapiebeginn leben	93,46	5568–5765
5	davon Patientinnen und Patienten, für die eine autoSZT nicht geeignet ist	67,86– 68,96	3778–3976
6	davon Patientinnen und Patienten in der GKV	87,75	3315–3489

autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Plasmozytom und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) im Jahr 2020

Für die Schätzung der Inzidenz der Patientinnen und Patienten mit dem Diagnosecode C90 (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) für das Jahr 2020 zieht der pU den Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ des Robert Koch-Instituts (RKI) [2] heran.

Basierend auf den darin ausgewiesenen geschlechtsspezifischen Fallzahlen der Neuerkrankungen der Patientinnen und Patienten mit dem Diagnosecode C90 gemäß ICD-10 im Jahr 2020 gibt der pU eine Anzahl von 6710 Patientinnen und Patienten an.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom (ICD-10 C90.0-) durch Ausschluss der Fälle mit ICD-10 C90.1-, C90.2- und C90.3-

Der pU weist darauf hin, dass die in Schritt 1 herangezogene Diagnosegruppe (ICD-10 C90) neben dem multiplen Myelom (C90.0-) auch die Plasmazellenleukämie (C90.1-), das extramedulläre Plasmozytom (C90.2-) sowie das solitäre Plasmozytom (C90.3-) enthält. Zur Eingrenzung der Patientinnen und Patienten aus Schritt 1 auf das multiple Myelom (ICD-10 C90.0-) ermittelt der pU basierend auf den geschlechtsspezifischen Inzidenzangaben in den Datenbanken der Landeskrebsregister der Bundesländer Nordrhein-Westfalen, Niedersachsen, Bremen, Hamburg, Schleswig-Holstein sowie des Saarlands [3-8] im Diagnosejahr 2020 [9] einen gewichteten mittleren Anteil der Fälle mit der Diagnose ICD-10 C90.0- an allen Fällen in der Diagnosegruppe mit ICD-10 C90.- in Höhe von 95,50 %.

Der pU wendet den Anteil von 95,50 % auf die in Schritt 1 berechnete Patientenzahl an und ermittelt so eine Anzahl von 6408 Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit therapiebedürftigem multiplen Myelom

Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplen Myelom (SMM) sind nicht Teil der Zielpopulation, da diese zunächst nicht behandlungsbedürftig sind. Den Anteil dieser Patientengruppe an der Anzahl der Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 quantifiziert der pU zunächst mit 8 % bis 15 % und verweist auf Verfahren zu Daratumumab, jeweils im gleichen Anwendungsgebiet, aus den Jahren 2018 und 2020 [10-13].

Gemäß den Angaben des pU sind davon jedoch diejenigen zu berücksichtigen, deren Erkrankung zu einem behandlungsbedürftigen multiplen Myelom progrediert. Um nun die Patientinnen und Patienten auszuschließen, deren Erkrankung nicht zu einem behandlungsbedürftigen multiplen Myelom progrediert, zieht er die in einem weiteren Dossier zu Daratumumab im gleichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2021 beschriebene Spanne von 3,74 % bis 7,02 % heran [14]. Diese basiert auf einer Publikation zu einer Datenerhebung eines amerikanischen Krankenhauses, in der Daten von 421 Patientinnen und Patienten ausgewertet wurden, die zwischen den Jahren 2003 und 2015 mit SMM diagnostiziert wurden und gleichzeitig die Kriterien zu SMM der International Myeloma Working Group aus dem Jahr 2014 erfüllten. Die Autorinnen und Autoren weisen das Risiko einer Krankheitsprogression im 1. Jahr mit 18 %, annähernd 10 % pro Jahr für die nächsten 3 Jahre und ca. 4 % pro Jahr für die folgenden Jahre bis 10 Jahre nach Diagnose aus. Auf dieser Basis wurde im Dossier zu Daratumumab ein kumulierter Anteil von 53,21 % über 10 Jahre berechnet, in dem das SMM zu einem behandlungsbedürftigen multiplen Myelom progrediert. Anschließend wurde im Umkehrschluss ein Anteilswert von 46,79 % für Patientinnen und Patienten ohne behandlungsbedürftiges SMM ermittelt, welcher mit der Spanne der Patientinnen und Patienten mit SMM (8 % bis 15 %) multipliziert wurde und so als Ergebnis eine Spanne von 3,74 % bis 7,02 % ergibt.

Der pU bildet jeweils die Komplementärwerte und überträgt die Spanne (92,98 % bis 96,26 %) auf die Patientenzahl aus Schritt 2. Er ermittelt derart 5958 bis 6168 Patientinnen und Patienten mit therapiebedürftigem multiplen Myelom.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die zu Therapiebeginn leben

Da laut pU Angaben aus der Literatur zu den bereits vor Therapiebeginn verstorbenen Patientinnen und Patienten fehlen, greift er auf Angaben aus 2 der zuvor bereits erwähnten Dossiers zu Daratumumab aus den Jahren 2020 und 2021 zurück [13,14].

Darin bildete die Datenbasis für die Schätzung des Anteilswerts die Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin, die Krankenkassendaten von ca. 4 Millionen Versicherten aus 70 verschiedenen Krankenkassen enthält. Es wurden anhand des

ICD-10-Diagnosecodes C90.0- alle mit einem multiplen Myelom neu diagnostizierten Patientinnen und Patienten im stationären (Haupt- oder Nebendiagnose) oder im ambulanten (gesicherte Diagnose) Bereich ermittelt. Die Analyse erfolgte für den Zeitraum der Jahre 2013 und 2014. Zur Prüfung, ob es sich um eine Erstdiagnose handelte, wurde ein individueller Vorbeobachtungszeitraum von 8 Quartalen gewählt.

In den beiden Dossiers zu Daratumumab [13,14] wurden Patientinnen und Patienten, die nach der Diagnose und vor dem Start einer Therapie versterben, nicht der Zielpopulation zugerechnet. Dafür wurde laut pU ein Zeitraum betrachtet, der sich über das Quartal der Diagnose und das sich anschließende Quartal erstreckt. Es wurde ein Anteil von 6,54 % für die vor Therapiebeginn verstorbenen Patientinnen und Patienten ermittelt.

Der pU überträgt den Komplementärwert (93,46 %) auf die Patientenzahl aus Schritt 3 und berechnet 5568 bis 5765 Patientinnen und Patienten, die zu Therapiebeginn leben.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten, für die eine autoSZT nicht geeignet ist

Für die Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die eine autoSZT nicht geeignet ist, zieht der pU die vom Deutschen Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie (DRST) gemeldeten Fallzahlen autologer Ersttransplantationen heran.

Hierfür legt er die Jahresberichte 2021 und 2022 des DRST [15,16] zugrunde, dem die Fallzahlen – gemeldet durch die autolog transplantierenden Zentren in Deutschland – für autologe Ersttransplantationen beim multiplen Myelom der Jahre 2011 bis 2021 bzw. 2012 bis 2022 zu entnehmen sind.

Der pU ermittelt schrittweise den Anteil der Fälle mit autoSZT und geht dabei folgendermaßen vor: Zunächst überträgt er die Anteilswerte der Schritte 2, 3 und 4 auf die vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI berichteten Neuerkrankungen der Diagnosegruppe ICD-10 C90 der Jahre 2011 bis 2019 (Stand: 13.09.2022) [17] sowie auf die im Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ [2] angegebene Anzahl der Neuerkrankungen der Diagnosegruppe ICD-10 C90 im Jahr 2020. Anschließend dividiert der pU die berichteten Fallzahlen des DRST der Jahre 2011 bis 2020 durch die ermittelten Ergebnisse für die Jahre 2011 bis 2020. Im Umkehrschluss berechnet er die Anteilswerte der Fälle ohne autoSZT der jeweiligen Jahre. Anschließend bildet er die gewichtete mittlere Anteilsspanne der Fälle ohne autoSZT an allen Neuerkrankungen der Diagnosegruppe ICD-10 C90 in Höhe von 67,86 % bis 68,96 %. Der pU multipliziert die Spanne mit der in Schritt 4 berechneten Patientenzahl und ermittelt so 3778 bis 3976 Patientinnen und Patienten, für die eine autoSZT nicht geeignet ist.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,75 % [18,19] ermittelt der pU eine Anzahl von 3315 bis 3489 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nachvollziehbar. Die von ihm ermittelte Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation liegt in einer plausiblen Größenordnung. Die folgenden Aspekte sind bei der Herleitung jedoch zu beachten.

Zu Schritt 1: neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Plasmozytom und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) im Jahr 2020

Der pU verwendet die im Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ für das Jahr 2020 angegebenen Fallzahlen an Neuerkrankungen (n = 6710). Für das Jahr 2025 wird in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass die Fallzahl höher liegt, da gemäß einer Datenbankabfrage des ZfKD des RKI (Stand: 05.09.2024) [20] die Fallzahlen in den Jahren 2012 bis 2021 zwischen 6928 und 7658 lagen.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit therapiebedürftigem multiplen Myelom

Der pU gibt korrekt an, dass ein Abzug aller Patientinnen und Patienten mit SMM bei Erstdiagnose diejenigen unberücksichtigt ließe, die eine Progression zu einer Behandlungsbedürftigkeit erleiden.

Jedoch ist – wie bereits in den Dossierbewertungen zu Daratumumab aus den Jahren 2020 und 2021 angemerkt [10,21] – im kumulierten Anteil, der sich auf die Progression des SMM zu einem behandlungsbedürftigen multiplen Myelom innerhalb von 10 Jahren bezieht und über Wahrscheinlichkeiten geschätzt wird, nicht berücksichtigt, dass Patientinnen und Patienten innerhalb dieses Zeitraums versterben können.

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten, für die eine autoSZT nicht geeignet ist

Das Vorgehen des pU, die Fallzahlen des DRST heranzuziehen, ist vor dem Hintergrund, dass diese bereits in Verfahren zu Daratumumab im gleichen Anwendungsgebiet in den Jahren 2020 und 2021 [10,21] verwendet wurden, nachvollziehbar.

Dennoch bestehen Unsicherheiten. Beispielsweise ist es denkbar, dass in den Fallzahlen des DRST auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, deren Erkrankung im Betrachtungsjahr nicht neu diagnostiziert wurde. Andererseits wurden diejenigen Patientinnen und Patienten nicht erfasst, für die zwar zumindest initial eine autoSZT geeignet war, die sie jedoch nicht erhalten haben. In der Gesamtschau wird allerdings in der

vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass diese Unsicherheiten ausreichend gering sind, um die Patientenzahlen als in der Größenordnung plausibel zu bewerten.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Die vom pU vorgelegten Patientenzahlen (3315 bis 3489 Patientinnen und Patienten) liegen etwas niedriger als die im letzten Verfahren zu Daratumumab im gleichen Anwendungsgebiet im Jahr 2024 beschlossenen Patientenzahlen von ca. 3450 bis 3680 Patientinnen und Patienten [22]. In der entsprechenden Dossierbewertung wurden die ermittelten Patientenzahlen als in der Größenordnung plausibel bewertet [23].

Aufgrund der zu geringen Ausgangsbasis (siehe Schritt 1 in Abschnitt II 1.3.1 sowie die zugehörige Bewertung oben) stellt die Angabe des pU keine bessere Schätzung für die GKV-Zielpopulation dar als die zuletzt im Beschluss zu Daratumumab [22] angegebenen Patientenzahlen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU berechnet eine mittlere jährliche Änderungsrate für die Inzidenz (ICD-10 C90) für die Jahre 2016 bis 2020 in Höhe von $-2,44\%$ und für die Jahre 2011 bis 2020 in Höhe von $-0,31\%$. Für die Prognose der 5- bzw. 10-Jahres-Prävalenz berechnet er für die Jahre 2016 bis 2020 eine mittlere jährliche Änderungsrate in Höhe von $0,47\%$ bzw. $1,77\%$ und für die Jahre 2011 bis 2020 in Höhe von $1,49\%$ bzw. $2,70\%$. Hierzu zieht er die Angaben des ZfKD zur Inzidenz und 5- bzw. 10-Jahres-Prävalenz der Erkrankungen mit dem ICD-10-Code C90 (Stand: 13.09.2022) sowie den Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ des RKI heran [2,17,24,25]. Diese Änderungsraten nimmt er ebenfalls für die kommenden Jahre bis einschließlich 2030 an.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation¶

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autoSZT nicht geeignet ist	3315–3489	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in der Größenordnung plausibel. Aufgrund der zu geringen Ausgangsbasis stellt die Angabe des pU keine bessere Schätzung für die GKV-Zielpopulation dar als die zuletzt im Beschluss zu Daratumumab [22] angegebenen Patientenzahlen.
<p>a. Angabe des pU autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 C, Abschnitt 3.3)

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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- 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).

II 2.1 Behandlungsdauer

Sofern in den Fachinformationen [1,26-28] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dabei wird zwischen dem 1. Behandlungsjahr und den Folgejahren unterschieden, wenn der Behandlungsmodus zwischen diesen Jahren variiert. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für die Therapien ohne Angabe einer maximalen Behandlungsdauer laut Fachinformationen [1,26-28] berechnet der pU implizit die Anzahl der Behandlungstage auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr und auf Basis von einer gerundeten Anzahl an Zyklen (auf 1 Nachkommastelle gerundet).

Abweichend davon geht der pU für den Wirkstoff Daratumumab – nur in der Kombinations-therapie mit Bortezomib, Melphalan und Prednison – im 1. Behandlungsjahr vor: Hier rundet der pU auf volle Zyklen auf (ohne Nachkommastelle) und ermittelt auf dieser Basis die Anzahl der Behandlungstage. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine niedrigere Anzahl der Behandlungstage für das 1. Behandlungsjahr.

Für die Therapien, deren Behandlungsdauer laut Fachinformation begrenzt ist [27-30], aber über das 1. Behandlungsjahr hinausgeht, ermittelt der pU teilweise die Anzahl der

Behandlungstage, indem er auf volle Zyklen im 1. Behandlungsjahr aufrundet. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine andere Aufteilung der Behandlungstage auf das 1. und 2. Behandlungsjahr. Teilweise ordnet der pU aber auch die gesamte Behandlungsdauer dem 1. Behandlungsjahr zu, obwohl die Behandlung nicht innerhalb 1 Jahres abgeschlossen werden kann. Somit berücksichtigt der pU in diesen Fällen nicht, dass ein Teil der Behandlung in das 2. Behandlungsjahr fällt.

Für die Anzahl der Behandlungen von Dexamethason in der Induktionsphase in der Kombinationstherapie mit Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid weist die Fachinformation von Isatuximab [1] in Abschnitt 5.1 eine geringere Anzahl der Behandlungstage für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren aus. Dies wird vom pU nicht berücksichtigt. Die Berücksichtigung einer Spanne wäre angemessener gewesen.

Zur Behandlungsdauer von Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason steht in Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: „Im Regelfall 3-4 Zyklen Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason (VCD) als Induktionstherapie vor einer Konsolidierung mit Hochdosistherapie und autologer Stammzelltransplantation. In Abhängigkeit von Ansprechen und Toxizität kann, insbesondere wenn keine Konsolidierung erfolgen soll, im Einzelfall eine längere Therapie vorgenommen werden.“ [31] Des Weiteren wird in der Anlage ausgeführt, dass bei nicht akzeptabler Toxizität oder Progress der Tumorerkrankung die Behandlung abgebrochen werden sollte [31]. Der pU legt rechnerisch implizit die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde. Dies ist nachvollziehbar, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Auch für diese Wirkstoffkombination rundet der pU auf volle Zyklen auf und ordnet die Anzahl an Behandlungstagen gänzlich dem 1. Behandlungsjahr zu. Das 2. Behandlungsjahr stellt der pU nicht dar. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine niedrigere Anzahl der Behandlungstage für das 1. Behandlungsjahr.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [1,26-30] bzw. der Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie [31], wobei der pU im Fall von Dosisspannen ausschließlich maximale Dosierungen zugrunde legt (siehe dazu Ausführungen weiter unten).

Der Verbrauch der Wirkstoffe Bortezomib, Cyclophosphamid, Melphalan sowie Prednison (Ausnahme bei beiden Letztgenannten siehe weiter unten) richtet sich nach der Körperoberfläche. Der Verbrauch von Isatuximab, Daratumumab als intravenöse Darreichungsform, Melphalan sowie Prednison (die beiden Letztgenannten bei der Kombinationstherapie mit

Thalidomid) richtet sich nach dem Körpergewicht. Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 zugrunde [32].

Für die Dosis von Dexamethason bei der Kombinationstherapie mit Daratumumab und Lenalidomid verweisen die Fachinformationen von Daratumumab [27,28] auf Abschnitt 5.1. Dort ist zu entnehmen, dass in der entsprechenden Studie 40 mg Dexamethason pro Woche oder eine reduzierte Dosis von 20 mg pro Woche (bei Patientinnen und Patienten > 75 Jahre oder mit einem Body-Mass-Index < 18,5) verabreicht wurde. Der pU legt ausschließlich 40 mg Dexamethason für die Berechnungen zugrunde. Eine Spanne zur Dosierung wäre angemessener.

Für Thalidomid sowie Melphalan bei der Kombinationstherapie mit Prednison empfiehlt die Fachinformation unterschiedliche Dosierungen unter anderem in Abhängigkeit des Alters [29]. Der pU legt die jeweils höchste Dosierung für ≤ 75-Jährige zugrunde. Eine Spanne zur Dosierung wäre angemessener.

In den Fällen, in denen der pU die gesamte Behandlungsdauer dem 1. Behandlungsjahr zuordnet (siehe Abschnitt II 2.1), überschätzt der pU den Verbrauch für das 1. Behandlungsjahr, da er in diesen Fällen nicht berücksichtigt, dass ein Teil der Behandlung ins 2. Behandlungsjahr fällt und dort auch ein entsprechender Verbrauch anfallen würde.

Die Berechnungen des pU zu Melphalan und Prednison (in der Kombinationstherapie mit Daratumumab und Bortezomib, in der Kombinationstherapie mit Bortezomib sowie in der Kombinationstherapie mit Thalidomid) beinhalten außerdem keinen Verwurf zum Ende der Behandlung, obwohl ein Verwurf aufgrund der begrenzten Behandlungsdauer zu veranschlagen wäre.

Der pU veranschlagt zwar keinen Verwurf in der Induktionsphase für Dexamethason in der Kombinationstherapie mit Bortezomib und Lenalidomid, berücksichtigt die dadurch verbleibenden 20 mg-Tabletten jedoch nicht für die Zieldosis von 40 mg in der Erhaltungsphase.

Für Melphalan in den oben genannten Kombinationstherapien kann teilweise, bei Berücksichtigung von Verwurf, mit einer anderen Stückelung bzw. einer kleineren Packung am Ende der Behandlungszeit ein geringerer Verwurf erreicht werden als mit den vom pU zugrunde gelegten Packungsgrößen.

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Isatuximab und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.11.2024 wieder.

Dabei ist folgendes zu beachten:

- Für Daratumumab legt der pU die Kosten sowohl für die intravenöse als auch für die subkutane Darreichungsform zugrunde, berücksichtigt jedoch für die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten ausschließlich die subkutane Darreichungsform.
- Für Dexamethason 20 mg und einer Packungsgröße von 50 Tabletten sowie Dexamethason 40 mg und einer Packungsgröße von 50 Tabletten veranschlagt der pU jeweils einen Rabatt auf Basis des Festbetrags, der nicht zu veranschlagen ist, da ein Solitärstatus – also kein generischer Wettbewerb – besteht. Dadurch entstehen höhere Arzneimittelkosten als vom pU veranschlagt.
- Für Prednison (in der Kombinationstherapie mit Melphalan und Bortezomib sowie in der Kombinationstherapie mit Daratumumab, Melphalan und Bortezomib) steht eine zweckmäßigere Stückelung pro Gabe zur Verfügung (2-mal 50 mg und 1-mal 20 mg), die jedoch mit höheren Kosten verbunden ist als die vom pU angesetzte Stückelung (6-mal 20 mg).
- Für Cyclophosphamid (in der Kombinationstherapie mit Bortezomib und Dexamethason) steht eine zweckmäßigere Stückelung zur Verfügung (1-mal 2000 mg), die jedoch mit höheren Kosten verbunden ist als die vom pU angesetzte Stückelung (2-mal 1000 mg).

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt Kosten für eine Testung auf das Vorliegen einer Hepatitis-B-Virus-Infektion bei Daratumumab [27,28], Lenalidomid [26] und Thalidomid [29], die nachvollziehbar sind. Darüber hinaus berücksichtigt er Kosten für eine Prämedikation bei Isatuximab [1] sowie bei Daratumumab [27,28]. Dies ist zwar grundsätzlich nachvollziehbar, jedoch unterschätzt der pU die Kosten für Dimetinden als Bestandteil der Prämedikation von Isatuximab und Daratumumab, da er zu wenige Einheiten pro Gabe berücksichtigt (1 statt 2 notwendige Einheiten pro Gabe). Die weiteren Kosten für Dexamethason und Paracetamol als Bestandteile der Prämedikation sind weitgehend nachvollziehbar. Es ist darauf hinzuweisen, dass der pU nicht die Kosten für einen H2-Antagonisten veranschlagt, der in der Fachinformation von Isatuximab [1] als Bestandteil der Prämedikation aufgeführt wird.

Bei zugelassenen Therapien mit den Wirkstoffen Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomid, Melphalan und Thalidomid sind gemäß Fachinformationen [1,26,29,30,33] jeweils weitere Untersuchungen, z. B. unterschiedliche Blutuntersuchungen, durchzuführen. Hierfür

veranschlagt der pU keine Kosten. Für Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ist unklar, inwieweit zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen, da diese Kombination nicht in den Fachinformationen genannt ist. Darüber hinaus können bei intravenösen Verabreichungen entsprechend zusätzliche Kosten für Infusionen angesetzt werden, die der pU nicht veranschlagt.

Der pU setzt für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern bzw. Zytostatika Kosten gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € je Zubereitung an. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind je applikationsfertiger Einheit zum aktuellen Sachstand plausibel [34].

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (mit Ausnahme der Therapien Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison sowie Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason) sowie Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen (mit Ausnahme der Therapie Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison sowie der Therapie mit Daratumumab in der subkutanen Anwendung in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason).

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 3 in Abschnitt II 2.6.

Zu bewertende Therapie

Der pU ermittelt für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason Jahrestherapiekosten in Höhe von

- 81 984,52 € bis 81 988,42 € für das 1. Behandlungsjahr,
- 49 722,92 € bis 49 725,57 € für das 2. Behandlungsjahr und
- 34 202,87 € bis 34 204,68 € ab dem 3. Behandlungsjahr.

Die Arzneimittelkosten sind für alle vom pU dargestellten Behandlungsjahre in der Größenordnung plausibel, obwohl der pU für Dexamethason einen Rabatt auf Basis des Festbetrages veranschlagt, der nicht anzusetzen wäre, da ein Solitärstatus besteht (siehe Abschnitt II 2.3). Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind unterschätzt, insbesondere da der pU zu niedrige Kosten für die Prämedikation von Isatuximab ansetzt (siehe Abschnitt II 2.4). Die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind je applikationsfertiger Einheit zum aktuellen Sachstand plausibel (siehe Abschnitt II 2.4).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für die Kombinationstherapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist Folgendes anzumerken:

- Für Daratumumab (in der subkutanen Darreichung) in der Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sind die Arzneimittelkosten für das 1. Behandlungsjahr und die Folgejahre in einer plausiblen Größenordnung, trotz des nicht anzusetzenden Rabatts auf Basis des Festbetrags für Dexamethason (siehe Abschnitt II 2.3).
- Für Daratumumab (in der subkutanen Darreichung) in der Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison sind die Arzneimittelkosten im 1. Jahr überschätzt, da der pU auf volle Zyklen aufrundet und die für Bortezomib, Melphalan und Prednison im 2. Jahr anfallenden Kosten dem 1. Jahr zuordnet (siehe Abschnitt II 2.1). In den Folgejahren sind die Arzneimittelkosten aufgrund der Abrundung auf volle Zyklen unterschätzt.
- Für Bortezomib in der Kombination mit Melphalan und Prednison sind die Arzneimittelkosten im 1. Jahr überschätzt, da der pU die gesamte Behandlungsdauer dem 1. Jahr zuordnet (siehe Abschnitt II 2.1), obwohl ein Teil von ihnen im 2. Jahr anfällt, sodass die Angabe des pU (keine Kosten für Folgejahre) für das 2. Jahr eine Unterschätzung darstellt.
- Für Bortezomib in der Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sind die Arzneimittelkosten für das 1. Jahr und die Folgejahre in der Größenordnung plausibel – trotz des nicht anzusetzenden Rabatts auf Basis des Festbetrags für Dexamethason (siehe Abschnitt II 2.3) und trotz der nicht berücksichtigten Möglichkeit, übrige 20 mg-Tabletten von Dexamethason nach der Induktionsphase zu verbrauchen (siehe Abschnitt II 2.2).
- Für Thalidomid in der Kombination mit Melphalan und Prednison sind die Arzneimittelkosten insgesamt in der Größenordnung plausibel, obwohl der pU den Verwurf im 2. Behandlungsjahr nicht berücksichtigt, der bei allen Kombinationspartnern aufgrund der begrenzten Behandlungsdauer anfällt (siehe Abschnitt II 2.2).
- Für Bortezomib in der Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason sind die Arzneimittelkosten aufgrund der Rundung auf volle Zyklen für die vom pU veranschlagte Behandlung über das gesamte Jahr (siehe Abschnitt II 2.1) überschätzt.

Des Weiteren sind die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für die oben aufgelisteten Kombinationstherapien unterschätzt, mit Ausnahme der Therapie Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason, bei der unklar ist, inwieweit zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Darüber hinaus sind für alle betreffenden Kombinationstherapien die vom pU angegebenen Kosten zur Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe je applikationsfertiger Einheit zum aktuellen Sachstand plausibel (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autoSZT nicht geeignet ist	1. Jahr: 75 422,21 2. Jahr: 47 513,55 ab 3. Jahr: 32 691,20	1. Jahr: 562,30–566,21 2. Jahr: 309,36–312,01 ab 3. Jahr: 211,67–213,48	1. Jahr: 6000,00 2. Jahr: 1900,00 ab 3. Jahr: 1300,00	1. Jahr: 81 984,52– 81 988,42 2. Jahr: 49 722,92– 49 725,57 ab 3. Jahr: 34 202,87– 34 204,68	Die Arzneimittelkosten sind für alle Behandlungsjahre in der Größenordnung plausibel. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind unterschätzt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind je applikationsfertiger Einheit zum aktuellen Sachstand plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ^b	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autoSZT nicht geeignet ist	1. Jahr: 134 144,19 Folgejahre: 76 099,90	1. Jahr: 284,49–287,69 Folgejahre: 100,66–102,47	0	1. Jahr: 134 428,68– 134 431,88 Folgejahre: 76 200,56– 76 202,37	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind unterschätzt.
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison ^b		1. Jahr: 135 142,41 Folgejahre: 75 502,31	1. Jahr: 246,32–249,39 Folgejahre: 82,68–84,49	1. Jahr: 4000,00 Folgejahre: 0	1. Jahr: 139 388,73– 139 391,80 Folgejahre: 75 584,99– 75 586,80	Die Arzneimittelkosten sind für das 1. Jahr überschätzt und für die Folgejahre unterschätzt. Die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind ebenfalls unterschätzt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind je applikationsfertiger Einheit zum aktuellen Sachstand plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison	erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autoSZT nicht geeignet ist	1. Jahr: 9484,56 Folgejahre: 0	0	1. Jahr: 5200,00 Folgejahre: 0	1. Jahr: 14 684,56 Folgejahre: 0	Die Arzneimittelkosten sind für das 1. Jahr überschätzt, da ein Teil von ihnen im 2. Jahr anfällt, sodass die Angabe des pU zu Folgejahren eine Unterschätzung für das 2. Jahr darstellt. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind je applikationsfertiger Einheit zum aktuellen Sachstand plausibel.
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason		1. Jahr: 6278,21 Folgejahre: 642,32	1. Jahr: 106,40 Folgejahre: 0	1. Jahr: 3200,00 Folgejahre: 0	1. Jahr: 9584,61 Folgejahre: 642,32	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind je applikationsfertiger Einheit zum aktuellen Sachstand plausibel.
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison		1. Jahr: 30 953,61 Folgejahr: 10 317,87	1. Jahr: 106,40 Folgejahr: 0	0	1. Jahr: 31 060,01 Folgejahr: 10 317,87	Die Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Es fallen weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason ^c		1. Jahr: 13 904,55 Folgejahre: 0	0	1. Jahr: 9000,00 Folgejahre: 0	1. Jahr: 22 904,55 Folgejahre: 0	Bei einer Behandlung über das gesamte Jahr sind die Arzneimittelkosten überschätzt. Es ist unklar, inwieweit Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind je applikationsfertiger Einheit zum aktuellen Sachstand plausibel.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Die angegebenen Jahrestherapiekosten von Daratumumab beziehen sich auf die Kosten der subkutanen Anwendung. Für die intravenöse Anwendung entstehen höhere Jahrestherapiekosten.</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 [31]</p> <p>autoSZT: autologe Stammzelltransplantation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass eine Einschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason mit Unsicherheit behaftet sei und macht aus diesem Grund keine quantitativen Angaben. Der pU erläutert, dass davon auszugehen sei, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten im ambulanten Bereich behandelt werde.

II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen

Ein Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen entfällt, da das zu bewertende Arzneimittel vor dem 01.01.2025 in Verkehr gebracht wurde und somit die Anzahl an Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmern nicht anzugeben ist.

II 4 Literatur

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

1. Sanofi-Aventis Deutschland. Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2025.
2. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland für 2019/2020 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?blob=publicationFile.
3. Krebsregister Bremen. Datenbankabfrage Krebsregister Bremen [online]. 2024. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/database/age>.
4. Krebsregister Hamburg. Datenbankabfrage Krebsregister Hamburg [online]. 2024. URL: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/age>.
5. Krebsregister Niedersachsen. Datenbankabfrage ICD-10 C90 und C90.0 [online]. 2024. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/timeline>.
6. Krebsregister Saarland. Datenbankabfrage Inzidenz ICD-10 C90 und C90.0 [online]. 2024. URL: <https://krebsregister.saarland.de/daten-auswertungen-veroeffentlichungen/datenbank/>.
7. Krebsregister Schleswig Holstein. Datenbankabfrage Inzidenz ICD-10 C90 und C90.0 [online]. 2024. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte-2>.
8. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Datenbankabfrage ICD-10 C90 und C90.0 [online]. 2024. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/timeline>.
9. Sanofi-Aventis Deutschland. Berechnungen zur GKV-Zielpopulation für neudiagnostizierte MM-Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-14_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_1-0.pdf.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 02.05.2025]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-66_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.

12. Janssen-Cilag. Daratumumab (Darzalex); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2018 [Zugriff: 02.05.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/402/#dossier>.
13. Janssen-Cilag. Daratumumab (Darzalex); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2020 [Zugriff: 02.05.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/#dossier>.
14. Janssen-Cilag. Daratumumab (Darzalex); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 02.05.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/744/#dossier>.
15. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen. Jahresbericht 2022 [online]. 2022. URL: <https://drst.de/drst/download/jb2022.pdf>.
16. Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie. Jahresbericht 2021 [online]. 2022 [Zugriff: 17.04.2025]. URL: <https://drst.de/wp-content/uploads/2024/08/jb2021.pdf>.
17. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland 2011-2019 [online]. 2024. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html.
18. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar-November 2023 [online]. 2023. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2023.pdf.
19. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) 2023 [online]. 2024. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#651186>.
20. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland 2020 [online]. [Zugriff: 17.04.2025]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse); Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-126_daratumumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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) [online]. 2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6611/2024-05-16_AM-RL-XII_Daratumumab_D-1014_BAnz.pdf.
23. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Daratumumab (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 04.03.2024]. URL: <https://doi.org/10.60584/A23-127>.
24. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: 10-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland [online]. 2024. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html.
25. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland 2011 - 2019 [online]. 2024. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_form.html.
26. AbZ Pharma. Fachinformation Lenalidomid AbZ Hartkapseln [online]. 12.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023565/Lenalidomid%20AbZ%20Hartkapseln>.
27. Janssen-Cilag International. Fachinformation DARZALEX 1.800 mg Injektionslösung [online]. 10.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/023056>.
28. Janssen-Cilag International. Fachinformation DARZALEX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 10.2024. URL: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Germany/SMPC/DE-PL-0009.pdf>.
29. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation Thalidomid BMS 50 mg Hartkapsel [online]. 07.2023. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/011019>.
30. medac. Fachinformation Bortezomib medac 2,5 mg [online]. 11.2021. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022998>.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie; Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) [online]. 2025 [Zugriff: 12.03.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/15/>.
32. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 02.09.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
33. Aspen Pharma Trading. Fachinformation Alkeran 2 mg Filmtabletten [online]. 04.2019. URL: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/003174>.
34. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2024 [Zugriff: 04.02.2025]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2024-10-15_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zum_Vertrag_Hilfstaxe_idF_34.EV.pdf.