

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Isatuximab (SARCLISA®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 12.08.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	17
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Ergebnisse der Zulassungsstudie GMMG-HD7 von Isa-VRd vs. VRd für patientenrelevante Endpunkte	17
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	30
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	31
Tabelle 1-13: SARCLISA-Dosierungsschema in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason	33
Tabelle 1-14: SARCLISA-Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom (NDMM), die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet sind (IMROZ).....	34
Tabelle 1-15: SARCLISA-Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für Patienten mit NDMM, die für eine ASZT geeignet sind (GMMG-HD7).....	34
Tabelle 1-16: Infusionsgeschwindigkeiten bei Anwendung von SARCLISA.....	36

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AHG	Anti-Human-Globulin
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK-Nummer	Arzneistoffkatalog-Nummer
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
CD38	Cluster of Differentiation 38
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CR	Komplette Remission (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
D-VRd	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason
D-VTd	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason
DEHP	Bis(2-ethylhexyl)phthalat
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DTT	Dithiothreitol
EHA	European Hematology Association
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMN	European Myeloma Network
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-MY20	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20
EQ-5D VAS	EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale
ETFE	Ethylen-Tetrafluorethylen-Copolymer
EVA	Ethylenvinylacetat
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio bzw. Hazard Ratios
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision)
ICR	Independent Response Committee
IFE	Immunfixationsassay
Ig	Immunglobulin
IMWG	International Myeloma Working Group
IRC	Independent Review Committee
Isa-Kd	Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
Isa-Pd	Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
Isa-VRd	Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall bzw. Konfidenzintervalle
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
nCR	Nahezu komplette Remission (Near Complete Response)
NDMM	Neu diagnostiziertes Multiples Myelom
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrate (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PBD	Polybutadien
PE	Polyethylen
PES	Polyethersulfon
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PO	Polyolefin
PP	Polypropylen
PR	Partielle Remission (Partial Response)
PT	Preferred Term nach MedDRA
PU	Polyurethan

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
PVC	Polyvinylchlorid
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) bzw. randomisierte kontrollierte Studien
RVd	Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SPE	Serum-Protein-Elektrophorese
SPM	Sekundäre Primärtumore (Second Primary Malignancies)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TLS	Tumorlysesyndrom
TTCR	Zeit bis zum kompletten Ansprechen (Time to Complete Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis bzw. unerwünschte Ereignisse
VCd	Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason
VGPR	Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response)
VRd	Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
VTd	Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
SARCLISA [®] ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	18.07.2025	D
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
SARCLISA® ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.	20.01.2025
SARCLISA® ist indiziert in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).	15.04.2021
SARCLISA® ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.	30.05.2020

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	<u>Für das vorliegende Dossier verwendete zweckmäßige Vergleichstherapie^c:</u> - Eine Induktionstherapie bestehend aus: ○ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) <i>oder</i> ○ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd) - gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, ggf. durchgeführt als Tandemtransplantation - gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit D-VTd oder D-VRd (entsprechend der jeweiligen Induktionstherapie) <u>Vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie:</u> - Eine Induktionstherapie bestehend aus: ○ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) <i>oder</i>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

		○ Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason (VTd) - oder ○ Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) [nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie] - gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation - gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit D-VTd (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd) - gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren. c: Die Begründung für die zweckmäßige Vergleichstherapie ist in Modul 3 dargelegt.		

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

Am 31. Oktober 2024 fand ein Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2024-B-210 gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt. Der G-BA benannte als Ergebnis der Beratung für das Anwendungsgebiet (AWG) „Isatuximab (SARCLISA®) ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Induktionsbehandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind“ folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT):

- Eine Induktionstherapie bestehend aus:

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd)
oder
- Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason (VTd)
oder
- Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd)
[nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie]
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation
- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit D-VTd (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd)
- gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: Lenalidomid

Nach dem Beratungsgespräch wurde das Anwendungsgebiet im Rahmen des Zulassungsprozesses wie folgt geändert: Isatuximab (SARCLISA®) ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. Die Festlegung der zVT bleibt von der Änderung des Anwendungsgebiets unberührt.

Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH folgt in Teilen der vom G-BA festgelegten zVT, weicht jedoch in 2 Punkten ab.

Bevorzugt Vierfachkombinationen gemäß aktuellem Stand der medizinischen Erkenntnisse in der Induktionstherapie empfohlen

Aus Sicht der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH stellen die im Oktober 2024 unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) aktualisierte Onkopedia-Leitlinie sowie die im Juli 2025 veröffentlichte Leitlinie der European Hematology Association (EHA) und des European Myeloma Network (EMN) den aktuellen und allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet dar. Demnach werden gemäß der Onkopedia-Leitlinie in der Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom (NDMM), die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet sind, die Vierfachkombinationen Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd), Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd) oder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) empfohlen. Die EHA-EMN-Leitlinie benennt hingegen als Therapien der ersten Wahl mit einem überlegenen Risiko-Nutzen-Profil Vierfachtherapien bestehend aus Anti-Cluster of Differentiation 38 (CD38)-Antikörpern in Kombination mit VRd (Isa-VRd und D-VRd). D-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

VTd stellt nachrangig eine weitere wirksame Therapieoption dar. Falls diese Vierfachkombinationen nicht verfügbar sind, kann alternativ VRd eingesetzt werden.

Die Dreifachkombinationen Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason (VTd) und Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) erhalten hingegen aufgrund der in klinischen Studien bewiesenen Überlegenheit der genannten Vierfachkombinationen mit Anti-CD38-Antikörpern im vorliegenden AWG keine Empfehlung mehr.

Die Induktionstherapie mit Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd bzw. RVd, im Folgenden VRd) stellt einen in der klinischen Praxis etablierten und von Experten regelhaft bevorzugten Studienkomparator im AWG dar, der nach wie vor in den EHA-EMN-Leitlinien als Therapieoption empfohlen wird, falls Vierfachkombinationen nicht verfügbar sind. VRd zeigt eine hohe Wirksamkeit sowie ein positives Verträglichkeitsprofil im Vergleich zu anderen Dreifachkombinationen mit Bortezomib, vor allem in Bezug auf Patienten mit einer Hochrisikozytogenetik oder einem Risiko für Polyneuropathie. Auch in Deutschland aktuell durchgeführte Zulassungsstudien verwenden VRd seit 10 Jahren standardmäßig als Vergleichstherapie. Dies verdeutlicht die Relevanz der Wirkstoffkombination im deutschen Versorgungskontext. VRd kann jedoch aus formalen Gründen aufgrund der fehlenden Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) nicht als zVT für Erwachsene mit Multiplem Myelom, die für eine ASZT geeignet sind, benannt werden. Im Rahmen des abgeschlossenen Zulassungsverfahrens zu Lenalidomid (REVLIMID®) wurde festgestellt, dass aufgrund der vorhandenen Evidenz keine eindeutigen Schlussfolgerungen hinsichtlich einer Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit von VRd gegenüber der Standardtherapie für Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, getroffen werden können. Diese Einschätzung wurde zuletzt vom G-BA bestätigt.

Erhaltungstherapie nicht Bestandteil des AWG

Da das AWG von Isatuximab lediglich die Induktionstherapie umfasst, ist aus Sicht der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid nicht Teil der zVT.

Aus Sicht der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH ergibt sich für das vorliegende AWG damit folgende zVT:

- Eine Induktionstherapie bestehend aus:
 - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd)
 - oder*
 - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, ggf. durchgeführt als Tandemtransplantation
- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit D-VTd oder D-VRd (entsprechend der jeweiligen Induktionstherapie)

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Mit der deutschen Zulassungsstudie GMMG-HD7 liegt eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) im AWG vor, in welcher die Vierfachkombination Isa-VRd gegenüber der Dreifachkombination VRd verglichen wird. Da VRd aufgrund der fehlenden Zulassung im AWG nicht Bestandteil der zVT ist, kann aus rein formalen Gründen kein Zusatznutzen abgeleitet werden.

VRd stellt jedoch einen in der klinischen Praxis etablierten und von Experten regelhaft bevorzugten Studienkomparator im AWG dar. VRd zeigt eine hohe Wirksamkeit sowie ein positives Verträglichkeitsprofil im Vergleich zu anderen Dreifachkombinationen mit Bortezomib, vor allem bei Patienten mit einer Hochrisikozytogenetik oder einem Risiko für Polyneuropathie. Auch in Deutschland aktuell durchgeführte Zulassungsstudien verwenden VRd seit 10 Jahren standardmäßig als Vergleichstherapie. Dies verdeutlicht die Relevanz der Wirkstoffkombination im deutschen Versorgungskontext.

Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der Zulassungsstudie GMMG-HD7 im Folgenden supportiv dargestellt und eingeordnet sowie der medizinische Nutzen von Isatuximab begründet.

In Tabelle 1-7 werden die Ergebnisse von Isa-VRd, indiziert zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine ASZT geeignet sind, gegenüber der Wirkstoffkombination VRd aus der Studie GMMG-HD7 für die betrachteten, patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst.

Tabelle 1-7: Ergebnisse der Zulassungsstudie GMMG-HD7 von Isa-VRd vs. VRd für patientenrelevante Endpunkte

	Effektschätzer [95 %-KI] (Isa-VRd vs. VRd)
Mortalität	
OS ^a	HR = 1,14 [0,75; 1,72] Mediane nicht erreicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer [95 %-KI] (Isa-VRd vs. VRd)
Morbidität (schwere / schwerwiegende Morbidität)	
PFS ^a	HR = 0,70 [0,52; 0,95] Mediane nicht erreicht
ORR (nCR, CR, VGPR oder PR) ^b	OR = 1,40 [0,79; 2,48] 93,4 % vs. 90,9 %
CR-Rate ^b	OR = 1,16 [0,81; 1,67] 24,8 % vs. 22,1 %
TTCR ^b	173,0 Tage vs. 159,5 Tage
Rate an VGPR oder besser ^b	OR = 2,22 [1,56; 3,16] 79,8 % vs. 64,0 %
MRD-Negativitätsrate Sensitivität 10 ⁻⁵ – CR-Population ^b	OR = 1,36 [0,90; 2,06] 18,7 % vs. 14,5 %
MRD-Negativitätsrate Sensitivität 10 ⁻⁵ – ITT-Population ^b	OR = 1,84 [1,35; 2,51] 50,5 % vs. 35,6 %
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	
Fatigue	HR = 0,79 [0,60; 1,03] 12,91 Monate vs. 11,96 Monate
Übelkeit und Erbrechen	HR = 1,09 [0,73; 1,63] Median nicht erreicht vs. 17,54 Monate
Schmerz	HR = 0,75 [0,53; 1,07] Median nicht erreicht vs. 13,37 Monate
Dyspnoe	HR = 1,23 [0,90; 1,69] 13,11 Monate vs. 14,42 Monate
Schlaflosigkeit	HR = 0,92 [0,66; 1,27] 15,05 Monate vs. Median nicht erreicht
Appetitverlust	HR = 0,85 [0,61; 1,19] 16,39 Monate vs. 17,54 Monate
Obstipation	HR = 0,88 [0,54; 1,42] Mediane nicht erreicht
Diarrhö	HR = 0,95 [0,68; 1,34] 16,39 Monate vs. 17,54 Monate
Finanzielle Schwierigkeiten	HR = 0,85 [0,60; 1,20] Median nicht erreicht vs. 14,42 Monate
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	
Fatigue	HR = 0,78 [0,62; 0,98] 8,48 Monate vs. 5,22 Monate
Übelkeit und Erbrechen	HR = 0,94 [0,69; 1,27] 14,75 Monate vs. 17,54 Monate
Schmerz	HR = 0,83 [0,62; 1,12] 12,62 Monate vs. 12,16 Monate

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer [95 %-KI] (Isa-VRd vs. VRd)
Dyspnoe	HR = 1,08 [0,83; 1,40] 10,97 Monate vs. 11,96 Monate
Schlaflosigkeit	HR = 0,85 [0,66; 1,09] 10,02 Monate vs. 7,72 Monate
Appetitverlust	HR = 0,87 [0,67; 1,15] 12,19 Monate vs. 11,79 Monate
Obstipation	HR = 0,89 [0,67; 1,19] Median nicht erreicht vs. 16,46 Monate
Diarrhö	HR = 1,02 [0,77; 1,34] 12,71 Monate vs. 13,21 Monate
Finanzielle Schwierigkeiten	HR = 0,86 [0,64; 1,15] Median nicht erreicht vs. 12,88 Monate
EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen)	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 11 (Krankheitssymptome) bzw. ≥ 9 (Behandlungsbedingte UE) Punkte	
Krankheitssymptome	HR = 0,92 [0,64; 1,33] 14,36 Monate vs. 16,46 Monate
Behandlungsbedingte UE	HR = 0,81 [0,63; 1,05] 12,42 Monate vs. 10,15 Monate
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 11 (Krankheitssymptome) bzw. ≥ 9 (Behandlungsbedingte UE) Punkte	
Krankheitssymptome	HR = 0,92 [0,66; 1,27] 13,60 Monate vs. 16,46 Monate
Behandlungsbedingte UE	HR = 0,85 [0,68; 1,06] 8,97 Monate vs. 7,59 Monate
EQ-5D VAS	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	
EQ-5D VAS	HR = 1,06 [0,72; 1,54] Mediane nicht erreicht
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	
EQ-5D VAS	HR = 0,78 [0,57; 1,07] Mediane nicht erreicht
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	
Globaler Gesundheitszustand	HR = 0,85 [0,60; 1,21] 16,39 Monate vs. 17,54 Monate
Physisches Empfinden	HR = 1,05 [0,78; 1,42] 12,42 Monate vs. 17,54 Monate
Rollenfunktion	HR = 0,95 [0,71; 1,26] 10,97 Monate vs. 11,30 Monate

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer [95 %-KI] (Isa-VRd vs. VRd)
Kognitives Empfinden	HR = 0,92 [0,68; 1,25] 13,60 Monate vs. 15,47 Monate
Emotionales Empfinden	HR = 0,99 [0,63; 1,56] Mediane nicht erreicht
Soziale Funktion	HR = 0,99 [0,75; 1,31] 11,33 Monate vs. 12,78 Monate
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	
Globaler Gesundheitszustand	HR = 0,82 [0,61; 1,09] 16,39 Monate vs. 12,45 Monate
Physisches Empfinden	HR = 0,94 [0,72; 1,22] 11,07 Monate vs. 10,55 Monate
Rollenfunktion	HR = 0,88 [0,68; 1,14] 8,61 Monate vs. 7,49 Monate
Kognitives Empfinden	HR = 0,93 [0,72; 1,21] 12,35 Monate vs. 11,96 Monate
Emotionales Empfinden	HR = 0,93 [0,66; 1,31] Mediane nicht erreicht
Soziale Funktion	HR = 0,88 [0,69; 1,13] 9,03 Monate vs. 8,11 Monate
EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen)	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 11 (Zukunftsperspektive) bzw. ≥ 33 (Körperbild) Punkte	
Zukunftsperspektive	HR = 0,52 [0,35; 0,77] Median nicht erreicht vs. 13,63 Monate
Körperbild	HR = 1,00 [0,76; 1,32] 11,27 Monate vs. 12,71 Monate
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 11 (Zukunftsperspektive) bzw. ≥ 33 (Körperbild) Punkte	
Zukunftsperspektive	HR = 0,56 [0,40; 0,78] Median nicht erreicht vs. 12,88 Monate
Körperbild	HR = 0,93 [0,73; 1,19] 9,86 Monate vs. 9,00 Monate
Sicherheit und Verträglichkeit	
Gesamtraten^b	
Jegliche UE, %	82,7 % vs. 78,4 %
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), %	63,6 % vs. 61,3 %
SUE, %	35,2 % vs. 36,6 %
UE, die zum Therapieabbruch führten, %	3,0 % vs. 4,3 %
Population: ITT-Population der Induktionsphase (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzw. Sicherheitspopulation der Induktionsphase (Sicherheit und Verträglichkeit). a: Ab erster Randomisierung, unabhängig von der zweiten Randomisierung (Arm IA vs. Arm IB). b: Bis zum Ende der Induktionsphase. CR: Komplette Remission (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	Effektschätzer [95 %-KI] (Isa-VRd vs. VRd)
Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); nCR: Nahezu komplette Remission (Near Complete Response); OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PR: Partielle Remission (Partial Response); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen (Time to Complete Response); UE: Unerwünschtes Ereignis; VGPR: Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.	

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

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

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

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

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) ab der ersten Randomisierung, unabhängig von der zweiten Randomisierung, zeigt sich in der GMMG-HD7-Studie bezüglich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

des Hazard Ratios (HR) kein relevanter Unterschied zwischen Isa-VRd und VRd. Der Median wurde zu diesem Zeitpunkt in beiden Studienarmen noch nicht erreicht und das Cox-Proportional-Hazards-Modell zeigt keine statistische Signifikanz (HR = 1,14; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,75; 1,72]).

In dieser Population mit einem erwarteten medianen OS von über 8 Jahren sind die aktuellen OS-Daten jedoch noch vorläufig. Der Vergleich des OS von Isa-VRd vs. VRd in der Induktionsphase könnte durch die Isatuximab-Erhaltungstherapie, die zweite Transplantation, die Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Pandemie und nachfolgende Antimyelom-Therapien verzerrt werden.

Morbidität

Die Nutzenkategorie Morbidität umfasst für die Studie GMMG-HD7 die patientenrelevanten Endpunkte PFS, Therapieansprechen (inkl. MRD-Negativität), EORTC QLQ-C30) – und EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen sowie die EQ-5D VAS.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunkts PFS ab der ersten Randomisierung, unabhängig von der zweiten Randomisierung der GMMG-HD7-Studie, verdeutlichen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Verzögerung der Krankheitsprogression bei den Patienten im Isa-VRd-Arm gegenüber denjenigen im VRd-Arm (HR = 0,70; 95 %-KI [0,52; 0,95]). Der Median wurde zu diesem Zeitpunkt in beiden Studienarmen noch nicht erreicht.

Therapieansprechen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens hinsichtlich des Therapieansprechens wurden die Endpunkte Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR), komplette Remissions (Complete Response, CR)-Rate, Rate an sehr guter partieller Remission (Very Good Partial Response, VGPR) (oder besser) und MRD-Negativitätsrate herangezogen.

Für die Endpunkte ORR und CR-Rate zeigt sich in der GMMG-HD7-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Zeit bis zum Auftreten einer CR beträgt im Isa-VRd Arm 173,0 Tage und im VRd-Arm 159,5 Tage.

Für den Endpunkt Rate an VGPR oder besser zeigt sich in der GMMG-HD7-Studie ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd (Odds Ratio (OR) = 2,22; 95 %-KI [1,56; 3,16]).

Für den patientenrelevanten und primären Endpunkt der Studie MRD-Negativitätsrate zeigt sich in der GMMG-HD7-Studie auf Basis der Intention-to-treat (ITT)-Population und einer Sensitivität von 10^{-5} bereits nach der Induktionsphase ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd (OR = 1,84; 95 %-KI [1,35; 2,51]). Für die Patienten mit einer CR zeigt sich für die MRD-Negativitätsrate eine positive Tendenz zugunsten von Isa-VRd im Vergleich zu VRd (OR = 1,36; 95 %-KI [0,90; 2,06]).

Insgesamt zeigt sich für den patientenrelevanten Endpunkt Therapieansprechen somit auf Basis einer statistisch signifikant erhöhten Rate an Patienten mit VGPR oder besser sowie einer signifikant höheren MRD-Negativitätsrate von Isa-VRd gegenüber VRd ein deutlicher medizinischer Nutzen von Isa-VRd; und dies bereits schon sehr früh nach der Induktionsphase.

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen

Die Betrachtung der Auswirkung der Behandlung auf die Krankheitssymptomatik, gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, umfasst sowohl Responderanalysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung als auch der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.

Für den patientenrelevanten Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, zeigt sich in der GMMG-HD7-Studie in insgesamt einer Domäne ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Isa-VRd hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung.

Für die Domäne Fatigue des EORTC QLQ-C30 tritt die erste Verschlechterung statistisch signifikant später bei Patienten unter Isa-VRd verglichen mit Patienten unter VRd (HR = 0,78; 95 %-KI [0,62; 0,98]) auf und zeigt somit einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd.

Insgesamt zeigt sich für den patientenrelevanten Endpunkt EORTC QLQ-C30 und des insbesondere im Multiplen Myelom relevanten Symptoms Fatigue somit auf Basis einer statistisch signifikant später auftretenden ersten Verschlechterung unter Isa-VRd gegenüber VRd ein deutlicher medizinischer Nutzen von Isa-VRd.

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zeigt sich in der GMMG-HD7-Studie bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung sowie der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Isa-VRd und VRd.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen

Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, zeigt sich in der GMMG-HD7-Studie insgesamt in einer Domäne ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Isa-VRd hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung sowie der Zeit bis zur ersten Verschlechterung.

Für die Domäne Zukunftsperspektive tritt eine dauerhafte Verschlechterung statistisch signifikant später bei Patienten unter Isa-VRd verglichen mit Patienten unter VRd (HR = 0,52; 95 %-KI [0,35; 0,77]) auf und zeigt somit einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Auch die erste Verschlechterung tritt für die Domäne Zukunftsperspektive statistisch signifikant später bei Patienten unter Isa-VRd verglichen mit Patienten unter VRd (HR = 0,56; 95 %-KI [0,40; 0,78]) auf und zeigt somit auch für diese Analyse einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd.

Insgesamt zeigt sich für den patientenrelevanten Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben anhand des EORTC QLQ-MY20, für die Domäne Zukunftsperspektive somit auf Basis einer statistisch signifikant später auftretenden ersten und auch dauerhaften Verschlechterung unter Isa-VRd gegenüber VRd ein deutlicher medizinischer Nutzen von Isa-VRd.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die mediane Dauer der Behandlung war in beiden Studienarmen während der Induktionsphase ähnlich (18 Wochen).

Bei 273 (82,7 %) Patienten im Isa-VRd-Arm und 257 (78,4 %) Patienten im VRd-Arm tritt mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) während der Induktionsphase auf. Die Anzahl an Patienten mit mindestens einem schweren UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3) (63,6 % Isa-VRd vs. 61,3 % VRd), einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) (35,2 % Isa-VRd vs. 36,6 % VRd) und einem UE, das zum Therapieabbruch führte (3,0 % Isa-VRd vs. 4,3 % VRd) ist in beiden Studienarmen vergleichbar.

Am häufigsten treten in der Induktionsphase UE aus den System Organ Classes (SOC) nach MedDRA Erkrankungen des Nervensystems (jegliche UE: 29,1 % Isa-VRd und 35,1 % VRd; Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): 8,2 % Isa-VRd und 10,1 % VRd), Untersuchungen (jegliche UE: 24,8 % Isa-VRd und 25,0 % VRd; Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): 23,9 % Isa-VRd und 23,5 % VRd), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jegliche UE: 25,8 % Isa-VRd und 17,1 % VRd; Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): 25,8 % Isa-VRd und 16,8 % VRd) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (jegliche UE: 15,8 % Isa-VRd und 4,0 % VRd; Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): 4,5 % Isa-VRd und 3,7 % VRd) auf. Die am häufigsten berichteten Preferred Terms (PT) nach MedDRA (mind. 10 % der Patienten) sind dabei Polyneuropathie / Periphere sensomotorische Neuropathie, Lymphozytenzahl erniedrigt / Lymphopenie, Neutropenie / Neutrophilenzahl erniedrigt und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion.

Insgesamt zeigt sich somit, dass die zusätzliche Gabe von Isatuximab während der Induktionsphase gut verträglich ist und das allgemeine Sicherheitsprofil des Induktionsschemas nicht beeinträchtigt.

Gesamtschau

Mit dem Anti-CD38-Antikörper Isatuximab steht eine neue, wirksame und gut verträgliche Therapie für Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, zur Verfügung. Vierfachkombinationen mit Anti-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

CD38-Antikörpern stellen gegenüber den bis zu ihrer Einführung empfohlenen Dreifachkombinationen eine überlegene Therapieoption dar.

Da VRd als Studienkomparator der Zulassungsstudie GMMG-HD7 aus rein formalen Gründen nicht Teil der zVT ist, liegt trotz der statistischen Signifikanz und der daraus resultierenden hohen medizinischen Relevanz der Studienergebnisse keine geeignete Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zVT vor, sodass kein Zusatznutzen beansprucht werden kann.

Zusammenfassend bestätigt sich der medizinische Nutzen von Isa-VRd im AWG der Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, in den Daten der Studie GMMG-HD7 und ist durch die Zulassung der Europäischen Kommission bereits belegt. Der Stellenwert von Isatuximab wird zudem durch die Aufnahme von Isa-VRd in die aktuellen Empfehlungen der Leitlinien (Onkopedia-Leitlinie und EHA-EMN-Leitlinie) bereits vor Erteilung der Zulassung deutlich.

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

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

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

Die Zielpopulation für eine Induktionsbehandlung mit Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason sind Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

Das Multiple Myelom ist eine maligne, hämatologische, seltene Krebserkrankung, die trotz großer Fortschritte in der Behandlung weiterhin als nicht heilbar gilt. Durch den medizinischen Fortschritt besteht bei einzelnen Patienten jedoch mittlerweile die Aussicht auf eine langfristige bis dauerhafte Remission. In der Literatur und in medizinischen Fachkreisen wird diskutiert, ob dies einem funktionellen Heilungszustand entsprechen könnte. Beim Multiplen Myelom kommt es zu einer unkontrollierten Proliferation der Myelomzellen, die zur Verdrängung der normalen Hämatopoese im Knochenmark und zur Überproduktion von monoklonalen Immunglobulinen (Ig) bzw. von Ig-Fragmenten führt. Diese sind als Paraproteine (monoklonale Proteine / M-Proteine) bzw. als M-Gradient oder als klonal vermehrte Leichtketten in Serum und/oder Urin nachweisbar. Die schwerwiegenden und zu Beginn der Erkrankung oft unspezifischen Symptome werden insbesondere durch folgende Beeinträchtigungen verursacht: Verdrängung der normalen Hämatopoese, Knochenzerstörung, oft einhergehend mit Knochenschmerzen, wiederkehrende Infekte, hohe Konzentration an Ig und sekundäre Immundefekte.

Diese starken Beeinträchtigungen führen dazu, dass Patienten in ihren Alltagsaktivitäten erheblich eingeschränkt sind und im Verlauf der Erkrankung zunehmend unselbstständig und pflegebedürftig werden.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das primäre Therapieziel bei Patienten mit NDMM besteht zunächst im Erreichen eines best- und schnellstmöglichen Ansprechens bei gleichzeitig tiefer und langanhaltender Remission, einer zügigen Symptomkontrolle sowie einer Normalisierung myelombedingter Komplikationen. Die Therapie soll dabei die individuelle Krankheits- und Lebenssituation der Patienten berücksichtigen. Da für die meisten Patienten keine Langzeitremission möglich ist, stellt das langfristige Therapieziel bei Patienten mit NDMM die Verlängerung des PFS sowie des OS bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität und guter Verträglichkeit dar.

Die Standardtherapien zur Induktionsbehandlung für Erwachsene mit NDMM, die für eine ASZT geeignet sind, bestehen gemäß der Onkopedia-Leitlinie aus den Vierfachkombinationen D-VRd, Isa-VRd sowie D-VTd. Gemäß EHA-EMN-Leitlinie stellen die Vierfachtherapien bestehend aus Anti-CD38-Antikörpern in Kombination mit VRd (Isa-VRd und D-VRd) die Therapien der ersten Wahl dar. D-VTd wird nachrangig als weitere wirksame Therapieoption genannt. Falls diese Vierfachkombinationen nicht verfügbar sind, kann alternativ VRd eingesetzt werden.

Für die beschriebene Zielpopulation besteht trotz der jüngsten erzielten Therapiefortschritte durch die Etablierung des Anti-CD38-Antikörpers Daratumumab weiterhin ein großer therapeutischer Bedarf an neuen Therapieoptionen, die durch das Erreichen einer MRD-Negativität und eines tiefen und langanhaltenden Ansprechens zu einer Langzeitremission und somit zu einem längeren PFS und OS führen.

Mit dem Anti-CD-38-Antikörper Isatuximab steht eine neue, wirksame und gut verträgliche Therapie für Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, zur Verfügung.

Isatuximab unterscheidet sich von Daratumumab in seinem Wirkmechanismus und bindet an ein anderes, sehr spezifisches Epitop, wodurch eine Kaskade verschiedener Mechanismen in Gang gesetzt wird, die letztlich auch zum direkten Absterben der Myelomzellen (direkte Apoptose) führen kann.

Die Vierfachkombination Isa-VRd zeigte in der GMMG-HD7-Studie eine klinisch relevante und statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der Dreifachkombination VRd bzgl. der Rate an Patienten, die eine MRD-Negativität bereits am Ende der Induktion erreichen, der Tiefe des Therapieansprechens sowie einer Verlängerung des PFS. Isatuximab trägt somit zur Erreichung der Therapieziele eines langanhaltenden und tiefen Ansprechens in der Erstlinie für ASZT-geeignete Patienten bei. Zudem zeigten sich sogar trotz der Hinzunahme von Isatuximab einzelne positive statistisch signifikante Einflüsse auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Symptomlast und Funktionseinschränkungen der Patienten und somit eine effektive Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. Domäne Zukunftsperspektive) sowie Reduzierung von krankheitsbezogenen Symptomen (z.B. Fatigue) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Außerdem führte die Hinzunahme von Isatuximab zur Dreifachkombination während der Induktionsphase nicht zu einem vermehrten Auftreten von schweren unerwünschten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ereignissen (CTCAE Grad ≥ 3), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Ereignissen, die zu Therapieabbrüchen führen.

Der Stellenwert von Isatuximab wird zudem durch die Aufnahme von Isa-VRd in die aktuellen Empfehlungen der Leitlinien (Onkopedia-Leitlinie und EHA-EMN-Leitlinie) bereits vor Erteilung der Zulassung deutlich.

Damit stellt Isatuximab als monoklonaler Anti-CD38-Antikörper in Kombination mit VRd eine neue, wirksame und gut verträgliche Therapieoption zur Induktionsbehandlung von Erwachsenen mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, dar und kann den bestehenden therapeutischen Bedarf decken.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	1.514–1.623
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
D	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	SARCLISA [®] ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	Kein Zusatznutzen	1.514–1.623
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
D	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	Kosten der Induktionsphase: 35.276,12 € - 35.277,63 € Gesamtkosten (Induktion + Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation): 61.520,84 € - 61.522,35 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurz- bezeichnung			
D	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ^b	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	Kosten der Induktionsphase: 76.595,67 € - 76.597,31 € Gesamtkosten (Induktion + Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation + Konsolidierung): 129.483,91 € - 129.486,10 €
D		Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason		Kosten der Induktionsphase: 74.480,09 € - 74.481,73 € Gesamtkosten (Induktion + Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation + Konsolidierung): 126.324,37 € - 126.326,56 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die Berechnungen der Gesamtjahrestherapiekosten von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason beziehen sich auf die Kosten der subkutanen Anwendung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

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

Dosierung und Art der Anwendung

Prämedikation

Prävention von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

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

- 40 mg Dexamethason oral oder intravenös (oder 20 mg oral oder intravenös bei Patienten ≥ 75 Jahre): bei Anwendung in Kombination mit Isatuximab und Pomalidomid.

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

20 mg Dexamethason (intravenös an den Tagen der Infusion von Isatuximab und oral an den anderen Tagen): bei Anwendung in Kombination mit Isatuximab, Bortezomib und Lenalidomid.
- 10 mg Montelukast oral (oder Äquivalent), mindestens in Zyklus 1.
- 650 mg bis 1.000 mg Paracetamol oral (oder Äquivalent).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 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, Tabelle 1-14 und Tabelle 1-15 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 für Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom (NDMM), die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet sind (IMROZ)

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.

Tabelle 1-15: SARCLISA-Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für Patienten mit NDMM, die für eine ASZT geeignet sind (GMMG-HD7)

Zyklus	Dosierungsschema
<i>Induktionsbehandlung</i>	
Zyklus 1 (42-Tage-Zyklus)	Tag 1, 8, 15, 22 und 29
Zyklus 2 bis 3 (42-Tage-Zyklen)	Tag 1, 15 und 29 (alle 2 Wochen)
Stopp für die Intensivierungsbehandlung (Hochdosis-Chemotherapie und ASZT), gefolgt von einer Erhaltungstherapie gemäß Behandlungsstandard	

Jeder Behandlungszyklus besteht aus 42 Tagen.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 (glomeruläre Filtrationsrate [GFR] $\geq 60 - < 90$ ml/min/1,73m²) bis schwerer (GFR < 30 ml/min/1,73m²) Nierenfunktionsstörung, einschließlich terminaler Niereninsuffizienz (GFR < 15 ml/min/1,73m²), 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 (Gesamtbilirubin > 1 - bis $1,5$ -fache obere Grenze des Normwerts [*upper limit of normal*, ULN] oder Aspartataminotransferase [AST] $> \text{ULN}$). Wenngleich nur unzureichende Daten zu Patienten mit mittelschwerer (Gesamtbilirubin $> 1,5$ - bis 3 -fache ULN und jegliche AST) und schwerer (Gesamtbilirubin > 3 -fache ULN und jegliche AST) 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 1-16 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).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Infusionsgeschwindigkeiten bei Anwendung von SARCLISA

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

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

- Bei Patienten, bei denen eine Intervention erforderlich ist (mittelschwere Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion vom Grad 2), ist eine vorübergehende Unterbrechung der Infusion zu erwägen und zusätzlich können symptombezogen Arzneimittel angewendet werden. Nach einer Verbesserung der Symptome auf Grad ≤ 1 (leicht) kann die SARCLISA-Infusion mit halber anfänglicher Infusionsgeschwindigkeit unter engmaschiger Überwachung und bei Bedarf mit unterstützender Behandlung wieder aufgenommen werden. Treten nach 30 Minuten keine erneuten Symptome auf, kann die Infusionsgeschwindigkeit auf die Anfangsgeschwindigkeit erhöht und anschließend wie in Tabelle 1-16 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 und bei 12,7 % der in der Induktionsphase der GMMG-HD7-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. In GMMG-HD7 traten während der Induktionsphase bei den mit Isa-VRd behandelten Patienten bei 88,1 % derjenigen, die eine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion entwickelten, diese bei der ersten Infusion auf und bei 21,4 % bei den nachfolgenden Infusionen. Alle Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion bildeten sich zurück (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 Montelukast (mindestens in Zyklus 1), 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-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Neutropenie

Bei mit Isa-Pd behandelten Patienten wurde eine Neutropenie bei 96,1 % der Patienten in Form von auffälligen Laborwerten und bei 46,7 % der Patienten als Nebenwirkung⁽¹⁾ berichtet, wobei eine Neutropenie vom Grad 3-4 bei 84,9 % der Patienten als auffälliger Laborwert und bei 45,4 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet wurde. Neutropenische Komplikationen wurden bei 30,3 % der Patienten beobachtet, darunter febrile Neutropenie bei 11,8 % und neutropenische Infektionen bei 25,0 % der Patienten. Bei mit Isa-Kd behandelten Patienten wurde eine Neutropenie bei 54,8 % der Patienten in Form von auffälligen Laborwerten und bei 4,5 % der Patienten als Nebenwirkung⁽¹⁾ berichtet, wobei eine Neutropenie vom Grad 3-4 bei 19,2 % (Grad 3 bei 17,5 % und Grad 4 bei 1,7 %) der Patienten als auffälliger Laborwert und bei 4,0 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet wurde. Neutropenische Komplikationen wurden bei 2,8 % der Patienten beobachtet, darunter febrile Neutropenie bei 1,1 % und neutropenische Infektionen bei 1,7 % der Patienten. Bei mit Isa-VRd behandelten Patienten in IMROZ 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. Bei mit Isa-VRd behandelten Patienten wurde während der Induktionsphase in GMMG-HD7 eine Neutropenie bei 30,9 % der Patienten in Form von auffälligen Laborwerten und bei 16,1 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet, wobei eine Neutropenie vom Grad 3-4 bei 5,9 % der Patienten als auffälliger Laborwert (3,1 % mit Grad 3 und 2,8 % mit Grad 4) und bei 16,1 % der Patienten als Nebenwirkung berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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

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

Infektion

Infektionen, einschließlich Infektionen vom Grad ≥ 3 , überwiegend Pneumonien, Infektionen der oberen Atemwege und Bronchitis, traten unter SARCLISA mit einer höheren Inzidenz auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten, die mit SARCLISA behandelt werden, sind engmaschig auf Anzeichen von Infektionen zu überwachen und eine geeignete Standardtherapie ist einzuleiten.

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

Sekundäre primäre Malignitäten

In ICARIA-MM wurden sekundäre primäre Malignitäten (*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 eine hämatologische bösartige Erkrankung (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 eine hämatologische bösartige Erkrankung (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 bösartige Erkrankungen. 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. In der GMMG-HD7-Studie wurden während der Induktion, Intensivierung und Nachbeobachtung bei Patienten, die noch kein 2. Mal randomisiert wurden, SPMs bei 2 Patienten (0,6 %), die mit Isa-VRd behandelt wurden, und bei 4 Patienten (1,2 %), die VRd erhielten, berichtet. Bei den SPMs handelte es sich bei einem Patienten (0,3 %), der mit VRd behandelt wurde, um Hautkrebs. Bei einem (0,3 %) der mit Isa-VRd behandelten Patienten und 2 (0,6 %) der mit VRd behandelten Patienten handelte es sich um andere solide Tumore als Hautkrebs. Bei einem (0,3 %) mit Isa-VRd behandelten Patienten und einem (0,3 %) Patienten, der VRd erhielt, handelte es sich um hämatologische bösartige Erkrankungen. Die Gesamtinzidenz von SPMs über alle mit SARCLISA behandelten Patienten beträgt 6,1 %. Ärzte sollen Patienten vor und während der Behandlung gemäß den IMWG (*International Myeloma Working Group*)-Leitlinien auf die Bildung von SPMs sorgfältig untersuchen und, falls indiziert, eine Behandlung einleiten.

Tumorlysesyndrom

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

Interferenz mit serologischen Untersuchungen (indirekter Antiglobulin-Test)

Isatuximab bindet an CD38 (*cluster of differentiation 38*), das sich auf Erythrozyten befindet. Dies kann zu einem falsch positiven indirekten Antiglobulin-Test (indirekter Coombs-Test) führen. Diese Interferenz mit dem indirekten Coombs-Test kann für mindestens 6 Monate nach der letzten Infusion von SARCLISA bestehen bleiben. Um mögliche Probleme bei Erythrozyten-Transfusionen zu vermeiden, sind bei mit SARCLISA behandelten Patienten vor der ersten Infusion die Blutgruppe zu bestimmen und ein Screening vorzunehmen. Eine Phänotypisierung kann vor Beginn der Behandlung mit SARCLISA gemäß den lokalen Standards in Erwägung gezogen werden. Wurde bereits mit der Behandlung mit SARCLISA begonnen, ist die Blutbank darüber zu informieren. Patienten sind auf das theoretische Risiko einer Hämolyse zu überwachen. Falls eine Notfalltransfusion erforderlich ist, können ungekreuzte AB0/Rh-kompatible Erythrozyten gemäß den Standards der lokalen Blutbanken gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Interferenz mit der Bestimmung des kompletten Ansprechens

Isatuximab ist ein monoklonaler IgG-Kappa-Antikörper, der sowohl durch Serum-Protein-Elektrophorese (SPE) als auch durch 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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,2 mg Polysorbat 80 pro 1 ml Isatuximab-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, entsprechend 0,1 mg/kg Körpergewicht. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 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-µm-In-Line-Filter (Polyethersulfon [PES], Polysulfon oder Nylon) angewendet werden.
- Die Infusionsdauer der Lösung ist abhängig von der Infusionsgeschwindigkeit (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).
- Bei der Aufbewahrung nach der Zubereitung muss der Infusionsbeutel bei normalem Kunstlicht nicht vor Licht geschützt werden.
- SARCLISA-Lösung darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln durch denselben Infusionsschlauch infundiert werden.

Beseitigung

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung gemäß Risk Management Plan

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

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