

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Isatuximab (SARCLISA<sup>®</sup>)*

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

### **Modul 3 D**

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im  
Geltungsbereich des SGB V

Stand: 12.08.2025

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>6</b>
<b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>10</b>
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	13
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	17
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	17
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	31
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	34
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	46
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	47
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	56
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	56
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	64
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	74
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	87
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	92
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	93
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	94
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	97
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	97
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	110
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	111
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	111
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	113
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	113
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	114
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	115
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	118

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben .....	119
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6 .....	120

**Tabellenverzeichnis**

Tabelle 3-1: IMWG-Kriterien zur Diagnosestellung des Multiplen Myeloms .....	22
Tabelle 3-2: Kriterien zur Einleitung einer Therapie des Multiplen Myeloms .....	23
Tabelle 3-3: Remissionskriterien nach IMWG .....	24
Tabelle 3-4: Revised International Staging System .....	26
Tabelle 3-5: Prognose nach International Staging System und Revised International Staging System .....	26
Tabelle 3-6: Prognostische Relevanz ausgewählter genetischer Marker .....	28
Tabelle 3-7: Geschlechtsspezifische und Gesamtinzidenz ICD-10 C90, Fallzahlen und standardisierte Neuerkrankungsraten .....	35
Tabelle 3-8: Geschlechtsspezifische 5- und 10-Jahresprävalenz ICD-10 C90 .....	37
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....	38
Tabelle 3-10: Herleitung der GKV-Zielpopulation .....	42
Tabelle 3-11: Übersicht über die methodischen Limitationen der Berechnung der GKV-Zielpopulation .....	43
Tabelle 3-12: Prognose der Inzidenz ICD-10 C90 .....	44
Tabelle 3-13: Prognose der 5- bzw. 10-Jahresprävalenz ICD-10 C90 .....	45
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....	46
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	57
Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	64
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	70
Tabelle 3-18: Kosten der Hochdosischemotherapie mit Melphalan und der anschließenden Autologen Stammzelltransplantation .....	73
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....	75
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....	83
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....	84
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) .....	88
Tabelle 3-23: SARCLISA-Dosierungsschema in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason .....	98
Tabelle 3-24: 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).....	99
Tabelle 3-25: SARCLISA-Dosierungsschema in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für Patienten mit NDMM, die für eine ASZT geeignet sind (GMMG-HD7).....	99
Tabelle 3-26: Infusionsgeschwindigkeiten bei Anwendung von SARCLISA.....	101
Tabelle 3-27: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan....	112
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind .....	115
Tabelle 3-29: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet .....	120

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 3-1: Phasen des Krankheitsverlaufs beim Multiplen Myelom.....	19
Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland, 2019–2020 je 100.000 Einwohner) .....	36
Abbildung 3-3: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation .....	39

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AHG	Anti-Human-Globulin
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApU	Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmer
AST	Aspartataminotransferase
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWG	Anwendungsgebiet
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BBFW	Bundesbasisfallwert
CC	Komplikationen oder Komorbiditäten (Complications or Comorbidities)
CD38	Cluster of Differentiation 38
CR	Komplette Remission (Complete Response)
CRAB	Kalzium, Niere, Anämie, Knochen (Calcium, Renal, Anemia, Bone)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
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
del	Deletion
DFL	Durchstechflasche
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DRG	Fallpauschale (Diagnosis Related Group)
DRST	Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie
DTT	Dithiothreitol

EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EHA	European Hematology Association
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMN	European Myeloma Network
EPAR	European Public Assessment Report
ETFE	Ethylen-Tetrafluorethylen-Copolymer
EU	Europäische Union
EVA	Ethylenvinylacetat
FB	Festbetrag
FDA	Food and Drug Administration
FDG-PET	Fluor-desoxyglucose-Positronenemissionstomographie
FLC	Freie Leichtkette (Free Light Chain)
FTA	Filmtablette
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
HBc-Antikörper	Hepatitis B-core-Antikörper
HBs-Antigen	Hepatitis B-surface-Antigen
HBV	Hepatitis B-Virus
HKP	Hartkapsel
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision)
IFE	Immunfixationsassay
Ig	Immunglobulin
IMWG	International Myeloma Working Group
IMWG-FI	International Myeloma Working Group Frailty Index
IRC	Independent Response Committee
Isa-Kd	Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason

Isa-Pd	Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
Isa-VRd	Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason
ISS	International Staging System
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
Konz.z.Her.e.Inf.-L.	Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
LDH	Lactatdehydrogenase
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance)
MM	Multiples Myelom
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
NDMM	Neu diagnostiziertes Multiples Myelom
ODAC	Oncologic Drugs Advisory Committee
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PBD	Polybutadien
PD	Progrediente Erkrankung (Progressive Disease)
PE	Polyethylen
PES	Polyethersulfon
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
PET-CT	Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
Plv.z.Her.e.Inj.-Lsg.Dsfl	Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Durchstechflasche
p.o.	Peroral
PO	Polyolefin
PP	Polypropylen
PR	Partielle Remission (Partial Response)
PU	Polyurethan
PVC	Polyvinylchlorid
PZN	Pharmazentralnummer

R-ISS	Revised International Staging System
RKI	Robert Koch-Institut
R-MCI	Revised Myeloma Comorbidity Index
RMP	Risk Management Plan
RVd	Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
s.c.	Subkutan
sCR	Stringente komplette Remission (Stringent Complete Response)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLiM	Sixty Percent Bone Marrow Plasma Cells, Light Chain Ratio, Magnetic Resonance Imaging
SMM	Smoldering Multiples Myelom (Smoldering Multiple Myeloma)
SPE	Serum-Protein-Elektrophorese
SPM	Sekundäre Primärtumore (second primary malignancies)
St	Stück
t	Translokation
TAB	Tablette
TLS	Tumorlysesyndrom
ULN	Upper Limit of Normal
UTA	Überzogene Tabletten
VCd	Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason
VerfO	Verfahrensordnung
VGPR	Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response)
VRd	Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
Wirkstoffgl.	Wirkstoffgleich
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

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

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

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Dieses Dokument bezieht sich auf das folgende Anwendungsgebiet (AWG): Isatuximab (SARCLISA®) ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

Aus Sicht der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH ergibt sich für das vorliegende AWG folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (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)
- 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)

### 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 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 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 zVT (G-BA 2024):

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

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

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 aktualisierte Onkopedia-Leitlinie unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) 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-VTd stellt nachrangig eine weitere wirksame Therapieoption dar. Falls diese Vierfachkombinationen nicht verfügbar sind, kann alternativ VRd eingesetzt werden (DGHO 2024; Dimopoulos 2025).

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 (DGHO 2024; Dimopoulos 2025).

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 der EHA-EMN-Leitlinie als Therapieoption empfohlen wird, falls Vierfachkombinationen nicht verfügbar sind (Dimopoulos 2025; G-BA 2025a; Sonneveld 2024; Stadtmauer 2024). 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 (G-BA 2025a; Mai 2024; Mai 2025). 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 (EMA 2019). Diese Einschätzung wurde zuletzt vom G-BA bestätigt (G-BA 2025b).

### **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.

### **3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1**

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

Der Erstellung des Abschnitts 3.1 wurde die finale Niederschrift zum Beratungsgespräch zugrunde gelegt (G-BA 2024).

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

### **3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1**

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

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2024. *Multiples Myelom - Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Verfügbar unter:

- <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 09.07.2025.
2. Dimopoulos M. A., Terpos E., Boccadoro M. et al. 2025. *EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma*. Nature Reviews Clinical Oncology 2025, S. 1759-4782.
  3. European Medicines Agency (EMA) 2019. *Assessment report Revlimid: EMA/232212/2019*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0102-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0102-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf), abgerufen am: 09.07.2025.
  4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2024-B-210*.
  5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025a. *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Daratumumab (D-1138): Wortprotokoll*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1154/2025-04-07\\_Wortprotokoll\\_Daratumumab\\_D-1138.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1154/2025-04-07_Wortprotokoll_Daratumumab_D-1138.pdf), abgerufen am: 09.07.2025.
  6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11487/2025-05-15\\_AM-RL-XII\\_Daratumumab\\_D-1138\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11487/2025-05-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-1138_TrG.pdf), abgerufen am: 09.07.2025.
  7. Mai E. K., Bertsch U., Pozek E. et al. 2025. *Isatuximab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Part 1 Analysis of the GMMG-HD7 Trial*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 43 (11), S. 1279–1288.
  8. Mai E. K., Goldschmid H., Miah K. et al. 2024. *Elotuzumab, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone, and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (GMMG-HD6): results from a randomised, phase 3 trial* 11 (2), S. e101-e113.
  9. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025. *Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2025*.
  10. Sonneveld P., Dimopoulos M. A., Boccadoro M. et al. 2024. *Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma*. The New England journal of medicine 390 (4), S. 301–313.
  11. Stadtmauer E. A. 2024. *Antibody-Based Therapy for Transplantation-Eligible Patients with Multiple Myeloma*. The New England journal of medicine 390 (4), S. 368–369.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

#### **Anwendungsgebiet von Isatuximab (SARCLISA®)**

SARCLISA® ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind (Sanofi 2025b).

#### **Definition des Multiplen Myeloms**

Das Multiple Myelom ist eine maligne, hämatologische, seltene Krebserkrankung, die trotz großer Fortschritte in der Behandlung weiterhin als nicht heilbar gilt. Durch den medizinischen Fortschritt besteht bei einzelnen Patienten jedoch mittlerweile die Aussicht auf eine langfristige bis dauerhafte Remission, wodurch die Unheilbarkeit der Erkrankung in Fachkreisen zunehmend in Frage gestellt und unterschiedliche Definitionen von Heilung offen diskutiert werden (AWMF 2022; DGHO 2024; Mateos 2022). Beim Multiplen Myelom kommt es zu einer unkontrollierten Proliferation der Myelomzellen, die zur Verdrängung der normalen Hämatopoese im Knochenmark und zur Überproduktion von monoklonalen Immunglobulinen (Ig) bzw. von 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 (AWMF 2022; DGHO 2024; Heider 2021). Die schwerwiegenden und zu Beginn der Erkrankung oft unspezifischen Symptome werden insbesondere durch folgende Beeinträchtigungen verursacht: Verdrängung der normalen Hämatopoese, Knochenzerstörung, oft einhergehend mit Knochenschmerzen, wiederkehrende Infekte, hohe Konzentration an Ig und sekundäre Immundefekte (AWMF 2022; DGHO 2024; Fairfield 2016). Gemäß Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) gehört das Multiple Myelom zu den B-Zell-Lymphomen (Gerecke 2016).

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

## Ursache und Pathogenese

Die Ursache des Multiplen Myeloms ist bisher ungeklärt. Die Erkrankung zeichnet sich durch eine genetische und klinische Heterogenität aus (AWMF 2022; DGHO 2024). Als Risikofaktoren konnten ionisierende Strahlung und Stoffe, die in der Petrochemie und bei der Gummiverarbeitung eingesetzt werden, identifiziert werden (van de Donk 2021). Persönliche und familiäre Merkmale, die ein erhöhtes Risiko für das Multiple Myelom darstellen, sind vermehrte Fälle von Autoimmunkrankheiten in der Familie, Adipositas und chronische Infektionen. Auch Alter, Geschlecht und ethnische Faktoren haben einen Einfluss auf die Krankheitsentstehung (AWMF 2022; DGHO 2024; Hemminki 2012; Marinac 2020; Wallin 2011).

Dem Multiplen Myelom geht meistens eine Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance, MGUS) als asymptomatische, prämaligne Vorstufe voraus (siehe Abbildung 3-1) (AWMF 2022; DGHO 2024). In dem Stadium der MGUS besteht ein erhöhtes Risiko, an einem Multiplen Myelom zu erkranken. Die Progressionsrate von einer MGUS zum Multiplen Myelom beträgt ca. 1 % pro Jahr, variiert aber je nach Subtyp (AWMF 2022). Die Prävalenz des MGUS in der Altersgruppe zwischen 45 und 75 Jahren wird in Deutschland mit 3,5 % beziffert (Eisele 2012). Eine weitere Vorstufe des Multiplen Myeloms ist das Smoldering Multiple Myelom (Smoldering Multiple Myeloma, SMM), das üblicherweise mit Knochenschmerzen einhergeht. Die Progressionsrate vom SMM zum Multiplen Myelom beträgt in den ersten 5 Jahren nach Diagnose ca. 10 % pro Jahr und nimmt in den Folgejahren auf 3 % bzw. 1 % ab (Rajkumar 2022). Typischerweise ist zum Zeitpunkt der Diagnose des Multiplen Myeloms der M-Proteingehalt im Serum und/oder Urin erhöht. Weiterhin sind zum Zeitpunkt der Diagnose in der Regel Endorganschäden gemäß der CRAB (Kalzium, Niere, Anämie, Knochen / Calcium, Renal, Anemia, Bone)-Kriterien nachweisbar. Zudem ist bei Diagnose oftmals ein erhöhter Anteil klonaler Plasmazellen im Knochenmark, ein abnormaler freier Leichtkettenquotient  $> 100$  oder ein Herdbefund  $> 1$  in der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) kennzeichnend. Letztere Kriterien werden als SLiM (Sixty Percent Bone Marrow Plasma Cells, Light Chain Ratio, Magnetic Resonance Imaging)-Kriterien bezeichnet. Es entwickeln sich zwar nur wenige MGUS- und SMM-Fälle zu einem Multiplen Myelom, dennoch weisen Patienten, bei denen ein MGUS oder SMM diagnostiziert wurde, ein erhöhtes Risiko auf, ein manifestes Multiples Myelom zu entwickeln. Die Phasen des Multiplen Myeloms sind zudem durch periodisches Therapieansprechen und Krankheitsprogressionen gekennzeichnet (siehe Abbildung 3-1).

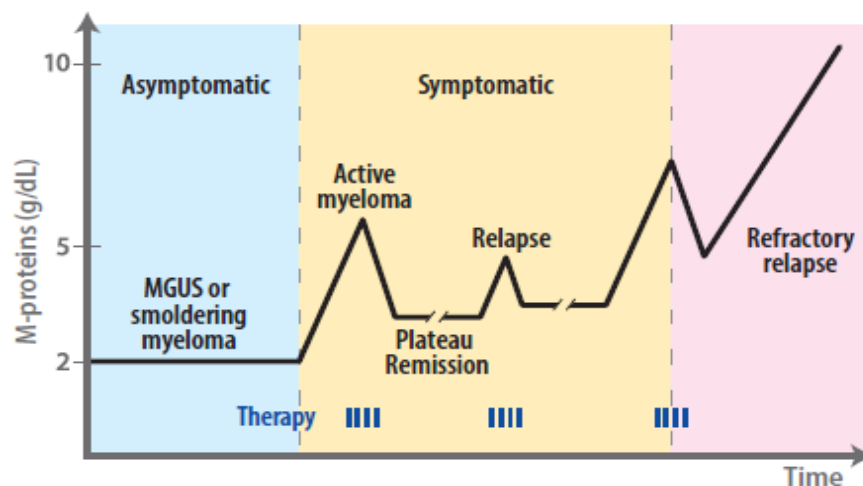


Abbildung 3-1: Phasen des Krankheitsverlaufs beim Multiplen Myelom

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

Quelle: Durie 2023

Das Multiple Myelom ist charakterisiert durch eine Akkumulation genetischer Veränderungen in Plasmazellen. Dabei kann es zu Translokationen (Verlagerung von Genabschnitten) oder Deletionen (Verlust von Genabschnitten) kommen. Primäre genetische Veränderungen des Multiplen Myeloms umfassen Trisomien und IgH-Translokationen. Sekundäre genetische Veränderungen beinhalten: Deletionen (del(1p), del(13), del(17p)), RAS-Mutationen und Translokation unter Beteiligung des Transkriptionsfaktors MYC. Die genetische Heterogenität beeinflusst das klinische Bild, den Krankheitsverlauf, das Therapieansprechen und die Prognose (AWMF 2022; DGHO 2024; Kortüm 2016). In Folge genetischer Veränderungen werden Onkogene aktiviert und die Apoptose inhibiert, so dass eine unkontrollierte Vermehrung von Myelomzellen im Knochenmark induziert wird. Die Ansammlung von malignen Myelomzellen im Knochenmark resultiert vor allem in einer variablen Anämie, Knochenschmerzen aufgrund von Knochendestruktion, einer Hyperkalzämie und einer Verschlechterung der Nierenfunktion.

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

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

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

### **Natürlicher Verlauf**

Da die Symptome des Multiplen Myeloms unspezifisch und vielgestaltig sind, erfolgt die Diagnosestellung oftmals zu einem späten Zeitpunkt der Erkrankung (Gerecke 2016). Etwa 25 % der Patienten sind bei Diagnosestellung beschwerdefrei (Friese 2009; Kyle 2003). Zu Beginn der Erkrankung treten diffuse Symptome wie osteolytische Knochenschmerzen (ca. 60 %), Fatigue (ca. 40 %), Leistungsminderung, Hyperkalzämie und in Folge dessen Infektneigung (ca. 10–20 %) sowie Gewichtsverlust (ca. 25 %) als dominierende Symptome auf (AWMF 2022; DGHO 2024). Die Fatigue ist dabei meist eine Begleiterscheinung der Anämie, die bei etwa 75 % der Patienten auftritt. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium treten pathologische Frakturen, Blutungen, Nierenfunktionsbeeinträchtigung bis hin zu Nierenversagen, schwerwiegende Infektionen und neurologische Ausfälle auf (Melton 2005; Mohty 2010; Nucci 2009). Am häufigsten betroffen sind die Niere, das Herz, der Gastrointestinaltrakt, die Leber sowie das autonome und periphere Nervensystem (AWMF 2022). Diese starken Beeinträchtigungen führen dazu, dass Patienten in ihren Alltagsaktivitäten erheblich eingeschränkt sind und im Verlauf der Erkrankung zunehmend unselbstständig und pflegebedürftig werden.

### **Diagnose**

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

Entscheidend für die Diagnosestellung des Multiplen Myeloms ist vor allem der Nachweis der CRAB-Merkmale und ein Plasmazellanteil im Knochenmark von  $\geq 10\%$  (siehe Tabelle 3-1 und Tabelle 3-2). Hyperkalzämie und erhöhte Serumkreatininwerte sind ebenfalls häufige Befunde. Diese findet man bei jeweils 15 % bzw. 20 % der Patienten. Anhand einer Anamnese und körperlichen Untersuchung werden Symptome und Beschwerden des Patienten identifiziert. Im Rahmen einer Labordiagnostik erfolgt der Nachweis von monoklonalen Proteinen mit Hilfe einer Protein-Elektrophorese (Sensitivität von bis zu 97 %) in Kombination mit einer Immunfixations-Elektrophorese und einem zusätzlichen serumfreien Leichtketten- (Free Light Chain, FLC)-Assay oder einer 24-Stunden-Sammelurinanalyse. Anhand weiterführender labordiagnostischer Verfahren werden weitere Serumuntersuchungen durchgeführt (Gesamteiweiß-, Albumin- und  $\beta_2$ -Mikroglobulin-Anteil), ein Differenzialblutbild erstellt und eine Knochenmarksuntersuchung durchgeführt (siehe Tabelle 3-1 (AWMF 2022; DGHO 2024)).

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

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

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

Kriterium	Nachweisgrenze
Klonale Plasmazellen im Knochenmark	≥ 10 %
<b>und/oder</b>	
Monoklonales Protein im Serum	nachweisbar
<b>und/oder</b>	
Monoklonales Protein im Urin	nachweisbar
<b>und</b>	
Endorganschäden <sup>a</sup>	
Hyperkalzämie	Serum-Kalzium > 0,25 mmol/l (> 1 mg/dl) oberhalb des oberen Normwertes oder > 2,5 mmol/l (> 11 mg/dl)
Niereninsuffizienz	Kreatinin-Clearance < 40 ml/min oder Serum-Kreatinin > 177 µmol/l (> 2 mg/dl)
Anämie	Hämoglobinkonzentration > 20 g/l unterhalb des unteren Normwertes oder < 100 g/l
Diffuse Knochendestruktion	≥ 1 osteolytische Läsionen (Nachweis durch Röntgen, CT oder PET-CT)
<b>Oder</b>	
Biomarker <sup>b</sup>	
Klonale Plasmazellinfiltration im Knochenmark	≥ 60 %
Ratio der beteiligten und nicht-beteiligten freien Leichtketten	≥ 100 (betroffene freie Leichtkette ≥ 100 mg/l)
Fokale Läsion (Nachweis durch MRT)	> 1 fokale Läsion > 5 mm in der MRT-Bildgebung
a: nach CRAB-Kriterien. b: nach SliM-Kriterien. CRAB: Kalzium, Niere, Anämie, Knochen (Calcium, Renal, Anemia, Bone); CT: Computertomographie; IMWG: International Myeloma Working Group; MRT: Magnet-Resonanz-Tomographie; PET-CT: Positronen-Emissions-Tomographie und Computertomographie; SliM: Sixty Percent Bone Marrow Plasma Cells, Light Chain Ratio, Magnetic Resonance Imaging. Quellen: AWMF 2022; DGHO 2024; Rajkumar 2014; Rajkumar 2022	

## Therapiebeginn, Remissionskriterien, Stadieneinteilung und Prognose

### Therapiebeginn

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

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

Kriterium	Definition
<b>CRAB</b>	
Hyperkalzämie (C)	Calcium > 2,75 mmol/l (> 10,5 mg/dl) oder > 0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes
Niereninsuffizienz (R)	Kreatinin $\geq$ 2,0 mg/dl (> 173 $\mu$ mol/l) oder GFR < 40 ml/min <sup>a</sup>
Anämie (A)	Hämoglobin < 10,0 g/l (< 6,21 mmol/l) oder $\geq$ 2,0 g/l (> 1,24 mmol/l) unterhalb des unteren Normwertes
Knochenbeteiligung (B)	Nachweis mindestens einer ossären Läsion in der Bildgebung
<b>Myelom-definierte Biomarker<sup>b</sup></b>	
Knochenmarksinfiltration	Klonaler Plasmazellgehalt im Knochenmark > 60 % (zytologisch und histologisch)
Freie Leichtketten	Freier Leichtkettenquotient im Serum > 100 (betroffene / nicht betroffene Leichtkette)
Fokale Läsionen im MRT	> 1 fokale Läsion > 5 mm in der MRT-Bildgebung
<p>a: Der Kreatinin-Grenzwert dient lediglich als Richtwert; bei einer eindeutigen durch pathogene Leichtketten verursachten Nierenfunktionseinschränkung ist ein früher Therapiebeginn indiziert.</p> <p>b: SLiM-Kriterien.</p> <p>CRAB: Kalzium, Niere, Anämie, Knochen (Calcium, Renal, Anemia, Bone); GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; MRT: Magnet-Resonanz-Tomographie; SLiM: Sixty Percent Bone Marrow Plasma Cells, Light Chain Ratio, Magnetic Resonance Imaging.</p> <p>Quellen: AWMF 2022; DGHO 2024</p>	

Die Behandlung des Multiplen Myeloms kann bereits bei Erfüllung eines CRAB-Kriteriums initiiert werden. Eine weitere Therapieindikation stellt das Zutreffen eines der SLiM-Kriterien dar, die für Patienten mit hohem Risiko für Endorganschäden zur Vermeidung derselben entwickelt wurden (AWMF 2022; DGHO 2024). Es sind jedoch auch weitere Behandlungsindikationen definiert, die eine Therapie in begründeten Einzelfällen notwendig machen, wie (AWMF 2022):

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

**Remissionskriterien**

Die Beurteilung des Therapieansprechens basiert auf den IMWG-Kriterien und ermöglicht eine Vergleichbarkeit von Studienergebnissen, eine Einschätzung der Therapiewirkung sowie Therapiesteuerung. Die Zusammenfassung der Ansprechkriterien ist Tabelle 3-3 zu entnehmen. Ein tiefes und langes Ansprechen in Form des Erreichens einer klinischen bzw. einer bestätigten kompletten Remission (CR, Complete Response) korreliert mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für eine Langzeitremission sowie einer besseren Prognose für die Gesamtüberlebenszeit und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Bei der Langzeitremission bestehen keine sichtbaren Anzeichen der Erkrankung oder klinische Symptome. In Fachkreisen wird diskutiert, ob dieser Zustand einer Heilung gleichzusetzen ist (AWMF 2022; DGHO 2024; Kumar 2016; Mateos 2022).

Tabelle 3-3: Remissionskriterien nach IMWG

Kriterien Status	M-Protein Elektrophorese	M-Protein Immun-fixation	Freie Leichtketten (FLC-Ratio)	Weichteil-Manifestation	Plasmazellen im Knochenmark
Stringente komplette Remission (sCR) (alle Kriterien sind erfüllt)	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar in Serum und Urin	normalisiert	nicht nachweisbar	≤ 5 %; keine klonalen Plasmazellen nachweisbar (normaler Leichtkettenquotient in Immun-histochemie oder Durchflusszytometrie)
Komplette Remission (CR) (alle Kriterien sind erfüllt)	nicht nachweisbar	nicht nachweisbar in Serum und Urin	-	nicht nachweisbar	≤ 5 %
Sehr gute partielle Remission (VGPR) (alle Kriterien sind erfüllt)	≥ 90 % Reduktion im Serum <u>und</u> < 100 mg/24 h im Urin <u>oder</u> kein M-Protein in Serum und Urin nachweisbar	nachweisbar	-	-	-
Partielle Remission (PR)	≥ 50 % Reduktion im Serum und ≥ 90 % Reduktion im Urin oder < 200 mg/24 h im Urin	-	≥ 50 % Reduktion der Differenz, falls M-Protein nicht bestimmbar	≥ 50 % Reduktion (obligates Kriterium)	≥ 50 % Reduktion der Infiltration, falls Anteil vor Therapie > 30 % und falls M-Protein und FLC-Ratio nicht bestimmbar
Stabile					

Kriterien Status	M-Protein Elektrophorese	M-Protein Immun-fixation	Freie Leichtketten (FLC-Ratio)	Weichteil-Manifestation	Plasmazellen im Knochenmark
Erkrankung (SD)	Weder Kriterien von sCR, CR, VGPR, PR noch PD erfüllt				
Progrediente Erkrankung (PD) (mindestens ein Kriterium ist erfüllt, oder neue Symptome <sup>a)</sup> )	≥ 25 % Anstieg im Serum <u>und</u> absolut ≥ 0,5 g/dl und/oder ≥ 25 % Anstieg im Urin oder absolut ≥ 200 mg/24 h	-	≥ 25 % Anstieg der Differenz der freien Leichtketten (dFLC) im Serum, absolut um mindestens 100 mg	Neuaufreten oder Progress	> 25 % Anstieg in Bezug auf den niedrigsten erreichten Infiltrationsgrad und absolut ≥ 10 %
Refraktärität (Ergänzung)	PD der Erkrankung unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende				
<p>a: Weitere Kriterien sind: Neuaufreten oder Progress ossärer Manifestationen, MM-bedingte Hyperkalzämie. CR: Komplette Remission (Complete Response); FLC: Freie Leichtkette (Free Light Chain); MM: Multiples Myelom; PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielle Remission (Partial Response); sCR: Stringente komplette Remission (Stringent Complete Response); SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); VGPR: Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response).</p> <p>Quellen: DGHO 2024; Durie 2006; Kumar 2016</p>					

### Stadieneinteilung und Prognose

Eine Klassifikation bzw. Stadieneinteilung dient einer besseren Abschätzung der Prognose sowie zur Identifikation von prädiktiven Therapiemarkern. Im Jahr 2005 wurde das International Staging System (ISS) durch die IMWG publiziert (Greipp 2005). Demnach werden Patienten mit Multiplem Myelom anhand des Serum-β<sub>2</sub>-Mikroglobulin- und des Serumalbumin-Gehalts in 3 prognostische Subgruppen eingeteilt. Im Jahr 2015 erfolgte eine Erweiterung der ISS-Klassifikation (Revised ISS, R-ISS) um die Lactatdehydrogenase (LDH) und zytogenetischen Aberrationen als prognostische Faktoren (Palumbo 2015). Die Stadieneinteilung kann der nachfolgenden Tabelle 3-4 entnommen werden.

Tabelle 3-4: Revised International Staging System

R-ISS Stadium	Kriterien
I	Serum-β2-Mikroglobulin < 3,5 mg/l <u>und</u> Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl <u>und</u> Keine chromosomale Anomalie mit hohem Risiko (del(17p) und/oder t(4;14) und/oder (14;16)) <u>und</u> LDH ≤ oberer Normwert
II	Weder R-ISS Stadium I noch Stadium III
III	Serum-β2-Mikroglobulin ≥ 5,5 mg/l <u>und</u> Chromosomale Anomalie mit hohem Risiko (del(17p) und/oder t(4;14) und/oder t(14;16)) <u>oder</u> LDH > oberer Normwert

del: Deletion; LDH: Lactatdehydrogenase; R-ISS: Revised International Staging System; t: Translokation.  
Quellen: AWMF 2022; DGHO 2024; Palumbo 2015

### Internationales Staging System

Eine Zusammenfassung prognostischer Daten auf Basis von ISS und R-ISS ist in Tabelle 3-5 dargestellt. Demnach reduzieren sich mit höherem Stadium die Überlebenszeit, -rate und die progressionsfreie Überlebensrate.

Tabelle 3-5: Prognose nach International Staging System und Revised International Staging System

	ISS, IMWG 2005	R-ISS, IMWG 2015	
	Überlebenszeit (Median, Monate)	Überlebensrate (5 Jahre, %)	Progressionsfreie Überlebensrate (5 Jahre, %)
<b>Stadium I</b>	62	82	55
<b>Stadium II</b>	44	62	36
<b>Stadium III</b>	29	40	24

IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: International Staging System; R-ISS: Revised International Staging System.  
Quellen: AWMF 2022; Greipp 2005; Palumbo 2015

### Minimal Residual Disease

Trotz einer CR gemäß aktueller IMWG-Kriterien, kann bei einem Großteil der Patienten eine minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD) mittels molekulargenetischer Methoden, Durchflusszytometrie, MRT oder PET nachgewiesen werden (Davies 2017; DGHO 2024). Die MRD-Negativität ist ein Zustand, in dem bei Patienten nach intensiver Therapie keine Krebszellen mehr nachweisbar sind. Die aktuellen IMWG-Kriterien definieren MRD-Negativität als weniger als eine Tumorzelle unter 100.000 Knochenmarkzellen ( $10^{-5}$ ) bei einem Patienten, der die Kriterien für eine CR erfüllt (Kumar 2016).

Die Bedeutung der Beurteilung der MRD bei Patienten mit Multiplem Myelom hat in den letzten Jahren immer stärker zugenommen. Das Erreichen einer MRD-Negativität im Knochenmark ist einer der stärksten Prognosefaktoren beim Multiplen Myelom (Attal 2017; Avet-Loiseau 2020; Cedena 2020; Kostopoulos 2020; Kumar 2016; Perrot 2018). In einer Meta-Analyse wurde überprüft, wie der prognostische Wert der MRD sich auf das progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) und das Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) von Patienten mit Multiplem Myelom auswirkt. Dabei wurden 44 Studien mit PFS-Daten von 8.098 Patienten und 23 Studien mit OS-Daten von 4.297 Patienten identifiziert. Im Vergleich zu Patienten, die MRD-positiv waren, waren das PFS (Hazard Ratio [HR] = 0,33; 95 %-KI [0,29;0,37];  $p < 0,001$ ) und das OS (HR = 0,45; 95 %-KI [0,39-0,51];  $p < 0,001$ ) bei MRD-negativen Patienten statistisch signifikant verlängert (Munshi 2020). Vergleichbare Studien bestätigen, dass MRD-Negativität mit einem verlängerten PFS und OS bei Patienten mit Multiplem Myelom assoziiert ist (Attal 2017; Avet-Loiseau 2020; Lahuerta 2017; Landgren 2016; Martinez-Lopez 2014; Martinez-Lopez 2021; Paiva 2008; Rawstron 2013). Zudem zeigten weitere Studien, dass eine fehlende MRD-Negativität im Vergleich zu anderen Prognosefaktoren für das Multiple Myelom der wichtigste Prädiktor für ein Rezidiv ist (Cedena 2020; Kostopoulos 2020). Folglich werden MRD-Tests routinemäßig in klinischen Studien durchgeführt und bereits jetzt als prädiktiver Faktor verstärkt in der Standardversorgung eingesetzt. Im April 2024 stimmte das ODAC (Oncologic Drugs Advisory Committee) der Food and Drug Administration (FDA) einheitlich dafür, dass MRD als primärer Endpunkt in klinischen Studien für ein angestrebtes Accelerated Assessment (beschleunigte Zulassungsoption der FDA) für neue Behandlungsoptionen beim Multiplen Myelom verwendet werden kann (ODAC 2024). Außerdem überprüft die EMA in Form einer aktualisierten Leitlinie die Verwendung von MRD als Endpunkt in klinischen Studien (EMA 2022). Im Versorgungsalltag stellt die MRD-Bestimmung gemäß der Onkopedia-Leitlinie, der EHA-EMN-Leitlinie, sowie gemäß den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) derzeit noch keine Standarduntersuchung bei der Therapieentscheidung des Multiplen Myeloms dar (AWMF 2022; DGHO 2024; Dimopoulos 2025). Gleichwohl wird dies diskutiert und es wird wissenschaftlich untersucht, inwieweit MRD-Analysen zukünftig zu einer verbesserten Diagnostik und erweiterten Therapieindividualisierung von Patienten mit Multiplem Myelom beitragen können. In klinischen Studien kann beispielsweise die Dauer der Therapie von MRD-Parametern abhängig gemacht werden. Bereits jetzt wird die MRD-Analyse verstärkt eingesetzt und hat sich im Vergleich zu anderen prognostischen Faktoren als überlegen und als einer der wichtigsten Prädiktoren des klinischen Ergebnisses erwiesen (Dimopoulos 2025; Kortüm 2016; Kostopoulos 2020; Sonneveld 2024).

#### *Genetische Marker mit prognostischer Aussagekraft*

Eine Zusammenfassung der prognostischen Relevanz von genetischen Hochrisikomarkern ist Tabelle 3-6 zu entnehmen. Weitere Marker wie Hyperdiploidie (günstig), t(14:20) und gain(1q21) (ungünstig) sowie andere genetische Modifikationen und Prognose-Scores werden auf Grundlage von Genexpressionsprofilen als prognostisch relevant eingestuft (Chesi 2013; Palumbo 2015). Allerdings werden genetische Marker derzeit nicht prädiktiv für eine spezifische Therapie herangezogen. Es zeigt sich lediglich bei der Tandemtransplantation, dass

Patienten mit Hochrisikozytogenetik davon besonders profitieren können (AWMF 2022; DGHO 2024).

Tabelle 3-6: Prognostische Relevanz ausgewählter genetischer Marker

Hochrisiko	Standardrisiko
del(17p)	Alle anderen
t(4;14)	
t(14;16)	
del: Deletion; t: Translokation. Quelle: Palumbo 2015	

## Therapie

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 (AWMF 2022; DGHO 2024).

Bei der Entscheidung für eine Erstlinientherapie wird zunächst die Eignung bzw. Nichteignung des Patienten für eine ASZT geprüft. Hierbei wird auch berücksichtigt, ob ein Patient mit den Nebenwirkungen der vorausgehenden Hochdosischemotherapie umgehen kann. Die Eignung für eine ASZT wird grundsätzlich in Abhängigkeit des biologischen Alters, von Komorbiditäten, dem allgemeinen Gesundheitszustand und dem Patientenwunsch bewertet. Das chronologische Alter und die Nierenfunktion bestimmen nicht allein über die Transplantationsfähigkeit der Patienten. Auch kann diese nach 2–3 Zyklen einer Therapie und einer Verbesserung des Allgemeinzustands erneut evaluiert werden. Zur Beurteilung des Gesundheitszustands kann unterstützend zum Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) oder Karnofsky-Index ein myelomspezifischer Komorbiditätsindex wie der International Myeloma Working Group Frailty Index (IMWG-FI) oder der Revised Myeloma Comorbidity Index (R-MCI) herangezogen werden. Die Entscheidung für oder gegen eine ASZT sollte individuell für jeden Patienten unter Berücksichtigung aller Komorbiditäten und deren Auswirkungen auf die allgemeine Gesundheit und die alltägliche Aktivität des Patienten getroffen werden (AWMF 2022; DGHO 2024).

Sofern eine solche Eignung festgestellt wird, sollen Patienten als Erstlinientherapie eine Induktionstherapie mit dem Ziel einer Hochdosischemotherapie und anschließender ASZT erhalten. Die Hochdosisbehandlung mit Melphalan ist weiterhin Therapie der ersten Wahl und mit einer erhöhten Rate für eine komplette Remission, einer anhaltenden MRD-Negativität,

Verbesserung des Ansprechens und Verlängerung des PFS assoziiert (AWMF 2022; DGHO 2024).

Zur Therapieentscheidung bei Erwachsenen mit NDMM, die für eine ASZT geeignet sind, wurden bisher die Empfehlungen der Leitlinie AWMF von Februar 2022 herangezogen (AWMF 2022). Diese stellen allerdings aufgrund von Neuzulassungen im AWG nicht mehr den aktuellen Therapiealgorithmus dar und werden derzeit überarbeitet. Stattdessen werden deshalb die Onkopedia-Leitlinie unter Federführung der DGHO von Oktober 2024 sowie die EHA-EMN-Leitlinie von Juli 2025 herangezogen, welche den aktuellen Stand medizinischer Erkenntnisse widerspiegeln (DGHO 2024; Dimopoulos 2025).

Als Standardtherapien zur Erstlinienbehandlung für Erwachsene mit NDMM, die für eine ASZT geeignet sind, sollen laut aktuellen Empfehlungen der Onkopedia-Leitlinie als Induktionstherapie Vierfachkombinationen mit einem Anti-CD38-Antikörper eingesetzt werden, die auf einem Immunmodulator und einem Proteasominhibitor basieren (DGHO 2024):

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd)
- Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd)
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd)

In der EHA-EMN-Leitlinie werden hingegen D-VRd sowie Isa-VRd aufgrund ihres überlegenen Risikos-Nutzen-Profiles als Therapie der ersten Wahl empfohlen. D-VTd stellt nachrangig eine weitere wirksame Therapieoption dar. Falls diese Vierfachkombinationen nicht verfügbar sind, kann alternativ VRd eingesetzt werden (Dimopoulos 2025).

Dabei ist hervorzuheben, dass Isa-VRd aufgrund der vorläufigen Ergebnisse der GMMG-HD7-Studie in Bezug auf die Erhöhung der Rate von MRD-negativen Patienten und der Erhöhung der Remissionsraten bereits vor Erteilung der Zulassung in die Leitlinien-Empfehlungen aufgenommen wurde (DGHO 2024; Dimopoulos 2025). Dies unterstreicht die Relevanz der Therapieoption bei den Fachgesellschaften und im Versorgungsalltag.

Die bis dahin etablierten Dreifachkombinationen Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason (VTd) und Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) sind hingegen nicht mehr Teil des Therapiealgorithmus für die Induktionsbehandlung (DGHO 2024; Dimopoulos 2025).

Nach der Induktionstherapie erfolgt in Vorbereitung auf die ASZT die Mobilisierung und Sammlung der Stammzellen. Anschließend sollen die Patienten eine Standard-Hochdosischemotherapie mit Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> erhalten (DGHO 2024; Dimopoulos

2025). Liegt eine signifikante Einschränkung der Nierenfunktion vor, kann eine Dosisreduktion auf 100 mg/m<sup>2</sup> erfolgen (DGHO 2024).

Die ASZT kann als Einzel- oder Tandemtransplantation durchgeführt werden. Im Rahmen der Tandemtransplantation ist eine zweite ASZT innerhalb von sechs Monaten vorgesehen (DGHO 2024; Dimopoulos 2025). Zur Überlegenheit der Tandemtransplantation liegen bisher keine eindeutigen Ergebnisse vor. Unter Berücksichtigung der Studienergebnisse zeigen sich jedoch Vorteile für einzelne Patientengruppen (Cavo 2020; Gagelmann 2019; Hari 2020; Stadtmauer 2019). Gemäß der EHA-EMN-Leitlinie kann eine Tandemtransplantation sinnvoll sein bei Patienten, die eine genetisch definierte Hochrisikoerkrankung aufweisen sowie bei Patienten, die als Induktionstherapie VCd erhalten haben (Dimopoulos 2025). Die Onkopedia-Leitlinie empfiehlt das Angebot einer Tandemtransplantation für Patienten mit R-ISS Stadium III, einer Hochrisikozytogenetik oder für Patienten, die nach einer ersten Transplantation keine CR erreichen. Angesichts der erhöhten Toxizität einer weiteren Hochdosistherapie mit ASZT muss als Voraussetzung für die Tandemtransplantation die erste ASZT ohne schwere Komplikationen abgeschlossen worden sein und es bedarf einer ausreichenden Zahl von kryokonservierten autologen Stammzellen (DGHO 2024).

Im Rahmen der Therapie mit D-VTd und D-VRd sind gemäß den Zulassungsstudien nach der ASZT 2 Zyklen einer Konsolidierungstherapie im Behandlungsschema vorgesehen. Für den Nutzen einer Konsolidierungstherapie liegt derzeit jedoch keine belastbare Evidenz aus randomisierten Studien vor (DGHO 2024; Dimopoulos 2025).

Im Anschluss wird allen Patienten eine Erhaltungstherapie empfohlen. Die EHA-EMN-Leitlinie empfiehlt eine Behandlung mit Lenalidomid oder Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid (Dimopoulos 2025). In der Onkopedia-Leitlinie wird bestätigt, dass eine Erhaltungstherapie mit Lenalidomid bis zum Progress oder zeitlich begrenzt, z.B. bis zu 3 Jahre in mehreren Studien mit einer Verlängerung des PFS und OS assoziiert wurde (Goldschmidt 2020; Jackson 2019; McCarthy 2017). Es wird jedoch angemerkt, dass ein einheitliches Vorgehen nicht etabliert ist, da die derzeitigen Empfehlungen auf dem Design aktueller Zulassungsstudien basieren (DGHO 2024).

### **Zielpopulation**

Die Zielpopulation für eine Induktionsbehandlung mit Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason sind Erwachsene mit NDMM, die für eine ASZT geeignet sind (Sanofi 2025b). 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. In der EHA-EMN-Leitlinie wird, sofern Vierfachkombinationen nicht verfügbar sind, alternativ ebenfalls VRd empfohlen. Im Anschluss an die Induktionstherapie erfolgt eine Hochdosistherapie mit anschließender ASZT, ggf. durchgeführt als Tandemtransplantation. Darauf folgt im Rahmen der Behandlung mit D-VRd oder D-VTd eine Konsolidierungsphase sowie allgemein eine Erhaltungsphase (DGHO 2024; Dimopoulos 2025).

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. Die Bedeutung der Ergebnisse der GMMG-HD7 Studie werden durch die Aufnahme in die Erstlinientherapie der Onkopedia-Leitlinie und der EHA-EMN-Leitlinie bereits vor Zulassung unterstrichen (DGHO 2024; Dimopoulos 2025). Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason stellt daher eine wichtige neue Therapieoption zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, dar (Sanofi 2025b).

### 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

#### **Therapeutischer Bedarf**

Die Therapielandschaft beim Multiplen Myelom hat sich in den letzten 20 Jahren kontinuierlich weiterentwickelt. Trotz großer Fortschritte in der Behandlung gilt das Multiple Myelom weiterhin als nicht heilbar. Für einzelne Patienten besteht jedoch mittlerweile die Perspektive auf eine langfristige bis dauerhafte Remission durch das Erreichen einer MRD-Negativität und somit einer langfristigen Krankheitskontrolle. In der Literatur und in medizinischen Fachkreisen wird diskutiert, ob dies einem funktionellen Heilungszustand entsprechen könnte (DGHO 2024; Mateos 2022). Durch die Einführung von Wirkstoffen wie Bortezomib, Thalidomid und Lenalidomid mit oder ohne Hochdosischemotherapie und anschließender ASZT konnte das OS von Patienten mit Multiplem Myelom bereits bedeutend verlängert werden (Attal 2017; Goldschmidt 2018). Lange galt die Behandlungssequenz der Induktionstherapie mit Kombinationen aus Proteasominhibitoren, Immunmodulatoren, Kortikosteroiden und/oder oraler Chemotherapie, gefolgt von hochdosiertem Melphalan und ASZT sowie einer Erhaltungstherapie, als Standardbehandlung für transplantationsgeeignete Patienten mit Multiplem Myelom.

Durch die Einführung der Anti-CD38-Antikörper hat sich die Versorgungsrealität im vorliegenden AWG jedoch umfassend gewandelt. Die Ergebnisse der Zulassungsstudien von Isatuximab und Daratumumab zeigen, dass durch die Ergänzung dieser Wirkstoffklasse als Vierfachkombination bessere Behandlungserfolge erzielt werden können als mit bisherigen Dreifachkombinationen und eine langfristige und teilweise auch dauerhafte Remission

ermöglicht wird. Der therapeutische Bedarf in der Indikation wird auch durch die Aufnahme von Isa-VRd in die aktuellen Empfehlungen der Onkopedia-Leitlinie und der EHA-EMN-Leitlinie bereits vor Erteilung der Zulassung deutlich (DGHO 2024; Dimopoulos 2025).

### ***Verlängerung der Lebenserwartung sowie ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen***

Auch wenn sich die relative 5-Jahresüberlebensrate beim Multiplen Myelom in den letzten 10 Jahren deutlich verbessert hat (von 45 % für Männer und Frauen im Jahr 2010 auf 56 % bzw. 58 % in 2020), ist die langfristige Prognose der Patienten weiterhin ungünstig. Weniger als 40% der Frauen und Männer lebten im Jahr 2020 länger als 10 Jahre mit der Erkrankung. (RKI 2013, 2023). Da das Multiple Myelom weiterhin als nicht heilbar gilt, liegt der Fokus der Behandlung auf einer möglichst langanhaltenden und symptomarmen Remission. Besonders wichtig ist dabei ein schnelles, effektives, tiefes und vor allem langanhaltendes Ansprechen. In diesem Zusammenhang gewinnt die MRD-Negativität als Therapieziel zunehmend an Bedeutung. Sie wird mit einem längeren OS, einem längeren PFS und einem langanhaltenden Therapieansprechen assoziiert (Landgren 2016; Munshi 2020). Eine ASZT mit vorangegangener Induktionstherapie bietet Patienten mit NDMM die beste Chance, diese Therapieziele zu erreichen (Attal 2017; Cavo 2020).

Außerdem zeichnet sich die Erkrankung durch eine hohe Rezidivrate aus, wobei die Wirksamkeit von Arzneimitteln mit jeder Rezidivtherapie aufgrund der Entwicklung von Resistenzen abnimmt (AWMF 2022). Daher ist der Einsatz einer wirksamen Erstlinientherapie von besonderer Relevanz.

### ***Lebensqualität und Sicherheit***

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung nimmt die Lebensqualität der betroffenen Patienten aufgrund von krankheits- und/oder therapieassoziierten Morbidität ab. Daher ist der Erhalt der Lebensqualität eines der zentralen Therapieziele beim Multiplen Myelom (AWMF 2022; DGHO 2024). Bei der Erstdiagnose sind die meisten Patienten bereits von Symptomen des Multiplen Myeloms betroffen, was mit einer geringeren Lebensqualität im Vergleich zur Gesamtbevölkerung einhergeht und sich mit zunehmender Krankheitsprogression weiter verschlechtert (AWMF 2022; Robinson 2016).

Die Behandlung der Krankheit durch eine Reduzierung der Myelomzellen führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität und einer Linderung von Symptomen. Das Erreichen einer langanhaltenden Remission, idealerweise in der Erstlinientherapie, ist daher von großer Bedeutung, um die Lebensqualität der Patienten nicht durch Rezidivtherapien weiter zu beeinträchtigen und sich durch die Krankheitsprogression ergebende Verschlechterungen der Lebensqualität möglichst frühzeitig zu stoppen (AWMF 2022; DGHO 2024).

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

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Isatuximab**

Mit dem Anti-CD-38-Antikörper Isatuximab steht eine neue, wirksame und gut verträgliche Therapie für Erwachsene mit NDMM, die für eine ASZT geeignet sind, zur Verfügung. Vierfachkombinationen mit Anti-CD38-Antikörpern stellen gegenüber den bis zu ihrer Einführung empfohlenen Dreifachkombinationen eine überlegene Therapieoption dar.

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 (Bannas 2018; Deckert 2014; Zhu 2020).

Im Rahmen der GMMG-HD7-Studie wurde Isa-VRd gegenüber der Dreifachkombination VRd untersucht. Diese stellt einen sowohl in klinischen Studien als auch im deutschen Versorgungskontext etablierten und von Experten regelhaft bevorzugten Studienkomparator dar und wird nach wie vor in der EHA-EMN-Leitlinie als Therapieoption genannt, falls Vierfachkombinationen (D-VRd, Isa-VRd, D-VTd) nicht verfügbar sind (Dimopoulos 2025; G-BA 2025b; Mai 2024; Mai 2025; Sonneveld 2024; Stadtmauer 2024). In der Studie konnte gezeigt werden, dass Isa-VRd den hohen Bedarf für eine hochwirksame und gut verträgliche Therapie bei Erwachsenen mit NDMM, die für eine ASZT geeignet sind, decken 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 (siehe Modul 4 und Mai 2025).

Außerdem führte die Hinzunahme von Isatuximab zur Dreifachkombination während der Induktionsphase nicht zu einem vermehrten Auftreten von schweren unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad  $\geq 3$ ), schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder unerwünschten Ereignissen, die zu Therapieabbrüchen führen (siehe Modul 4 und Goldschmidt 2022). Damit stellt Isatuximab als monoklonaler Anti-CD38-Antikörper in Kombination mit VRd eine neue, wirksame und gut verträgliche Therapieoption für Erwachsene mit NDMM, die für eine ASZT geeignet sind, dar.

### 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Als allgemein akzeptierte Datenquellen für die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz von Krebserkrankungen in Deutschland gelten die Zahlen des Robert Koch-Instituts (RKI) und des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD). In den vom RKI regelmäßig veröffentlichten Berichten „Krebs in Deutschland“ sowie in der ZfKD-Datenbank werden Daten zur Schätzung der Inzidenz und Prävalenz auf Ebene der ICD-10 C90: Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen berichtet. Dies umfasst die Diagnosen Multiples Myelom (ICD-10 C90.0), Plasmazellenleukämie (ICD-10 C90.1), Extramedulläres Plasmozytom (ICD-10 C90.2) und Solitäres Plasmozytom (ICD-10 C90.3). Dies führt dazu, dass die Angaben des RKI und ZfKD zur Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms geringfügig überschätzt sind. Im Folgenden werden für die Berechnung der Inzidenz die Angaben für die Jahre 2013–2022 aus der Datenbank des ZfKD sowie für die Berechnung der Prävalenz neben den Daten des ZfKD für die Jahre 2011–2019 zusätzlich der aktuellste RKI-Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ herangezogen (RKI 2023; ZfKD 2025a, 2025b, 2025c, 2025d).

#### **Inzidenz des MM**

Die Angaben zur Inzidenz und zu den altersstandardisierten Erkrankungsrate für die Jahre 2013–2022 sind der ZfKD Datenbank entnommen (siehe Tabelle 3-7) (ZfKD 2025c, 2025d). Dabei lag gemäß den Daten des ZfKD die Gesamtanzahl der Neuerkrankungen im Jahr 2022 bei 6.514 Patienten, davon 2.728 Frauen und 3.786 Männer (ZfKD 2025c). Die altersstandardisierte Neuerkrankungsrate im Jahr 2022 lag bei Frauen bei 3,3/100.000 bzw. bei Männern bei ca. 5,6/100.000 (ZfKD 2025d).

Tabelle 3-7: Geschlechtsspezifische und Gesamtinzidenz ICD-10 C90, Fallzahlen und standardisierte Neuerkrankungsraten

Jahr	Fallzahlen			Standardisierte Neuerkrankungsrate <sup>a</sup>	
	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen
2013	3.827	3.101	6.928	6,3	4,1
2014	3.861	3.180	7.041	6,3	4,2
2015	4.101	3.334	7.435	6,5	4,3
2016	4.301	3.307	7.608	6,7	4,1
2017	4.284	3.374	7.658	6,6	4,3
2018	4.104	3.173	7.277	6,2	4,0
2019	4.183	3.331	7.514	6,3	4,1
2020	4.123	3.330	7.453	6,2	4,1
2021	4.174	3.171	7.345	6,2	3,9
2022	3.786	2.728	6.514	5,6	3,3

a: Altersstandardisiert nach altem Europastandard (Europabevölkerung 1976), pro 100.000 Einwohner.  
 ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision.  
 Quellen: ZfKD 2025c, 2025d

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

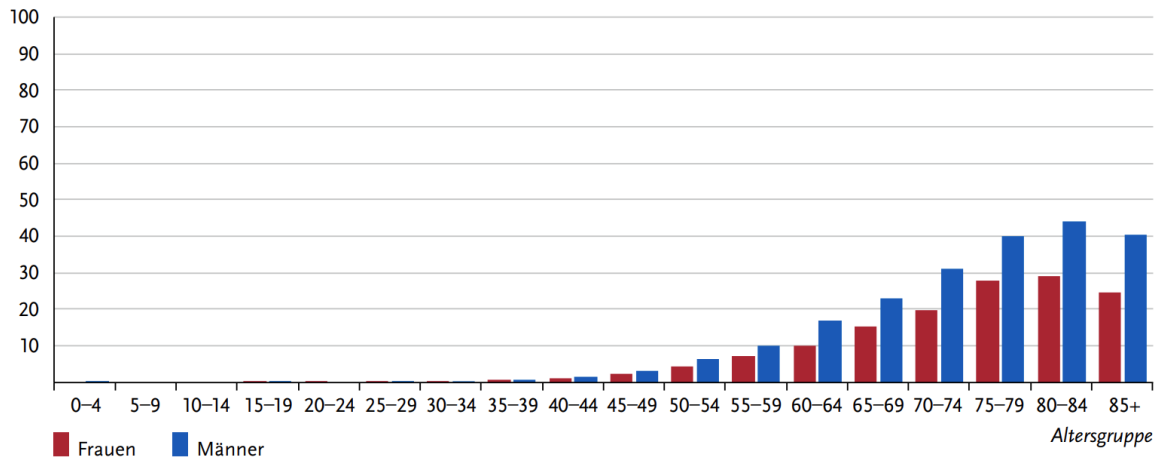


Abbildung 3-2: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland, 2019–2020 je 100.000 Einwohner)

ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision

Quelle: RKI 2023

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

### Prävalenz des Multiplen Myeloms

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

Für die 5-Jahresprävalenz werden aus der ZfKD-Datenbank Angaben für die Jahre von 2011–2019 herangezogen. Zu der 10-Jahresprävalenz werden in der ZfKD-Datenbank Angaben für die Jahre von 2011–2019 gemacht (siehe Tabelle 3-8). Die Daten für das Jahr 2020 werden dem aktuellen RKI-Bericht über Krebs in Deutschland entnommen (RKI 2023).

Tabelle 3-8: Geschlechtsspezifische 5- und 10-Jahresprävalenz ICD-10 C90

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

ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision  
 Quellen: RKI 2023; ZfKD 2025a, 2025b

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.*

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

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)</b>	<b>Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>	<b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)</b>
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.	1.700–1.822	1.514–1.623 <sup>a</sup>
<p>a: Der Anteil der Personen in der GKV beträgt basierend auf 74.412.613 Versicherten in der GKV im Jahr 2024 (BMG 2024, S. 62) und einer Gesamtbevölkerung von 83.555.478 im Jahr 2024 (Destatis 2025, S. 1) 89,06 %.</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.</p> <p>Quelle: Eigene Berechnungen gemäß Sanofi 2025a</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-s dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.*

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

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

Zur Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation werden epidemiologische Daten des ZfKD herangezogen. Die einzelnen Schritte zur Herleitung der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV)-Zielpopulation sind in Abbildung 3-3 und in Tabelle 3-10 dargestellt.

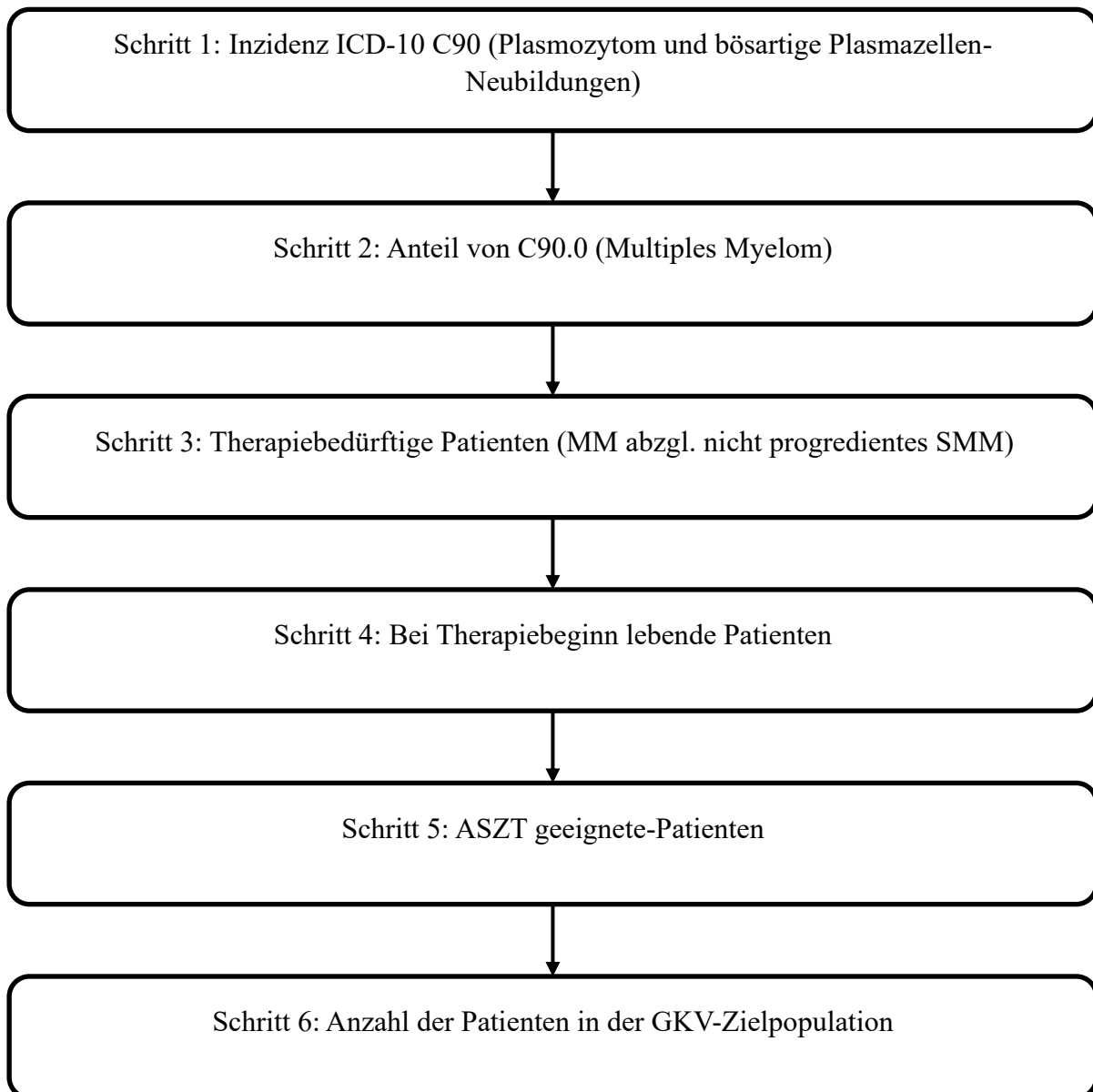


Abbildung 3-3: Schritte zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

Quelle: Eigene Abbildung

### **Schritt 1: Neuerkrankungen von ICD-10 C90**

Als Grundlage für die Berechnung der Zielpopulation wird die Inzidenz des Multiplen Myeloms im Jahr 2022 herangezogen. Diese sind die aktuellsten für Deutschland verfügbaren Daten und der Datenbank des ZfKD entnommen (ZfKD 2025c, S. 1-2). Die darin angegebenen Fallzahlen sind unter der ICD-10 C90 (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) Diagnose zusammengefasst und beziehen sich sowohl auf Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche. Die Fallzahlen für Kinder und Jugendliche sind jedoch

vernachlässigbar gering (meist je Altersgruppe < 5 Fälle) und werden daher im Folgenden nicht explizit ausgeschlossen. Im Jahr 2022 wurden bei Frauen 2.728 Neuerkrankungen und bei Männern 3.786 Neuerkrankungen dokumentiert. Die Inzidenz liegt somit bei 6.514 Patienten.

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

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

Einige Landeskrebsregister schlüsseln diese Unterdiagnose in ihren Datensätzen auf (Baden-Württemberg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Nordrhein-Westfalen, Saarland und Schleswig-Holstein). Der Anteil der C90.0-Diagnosen an den C90-Diagnosen wurde für jedes Bundesland auf Basis des jeweils aktuellsten Datensatzes berechnet und anschließend gewichtet gemittelt (Sanofi 2025a). Insgesamt 95,6 % der C90-Diagnosen entfallen in diesen Bundesländern auf die Diagnose Multiples Myelom C90.0 (Krebsregister Baden-Württemberg 2025; Krebsregister Bremen 2025; Krebsregister Hamburg 2025; Krebsregister Niedersachsen 2025; Krebsregister Nordrhein-Westfalen 2025; Krebsregister Saarland 2025; Krebsregister Schleswig-Holstein 2025). Es ist davon auszugehen, dass dieser Anteil auf das gesamte Bundesgebiet übertragen werden kann, da keine Erkenntnisse zu regionalen Unterschieden vorliegen. Unter Berücksichtigung des berechneten Anteils liegt die Anzahl der Patienten mit einem NDMM im Jahr 2022 bei 6.227 (6.514 x 95,6 %).

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

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

In vorherigen Nutzenbewertungsverfahren im Bereich NDMM wurde für den Anteil der SMM-Patienten an der C90.0-Population oft eine Spanne von 8 %–15 % angenommen (IQWiG 2020, S. 15; IQWiG 2022, S. 44; Janssen-Cilag GmbH 2020, S. 43; Janssen-Cilag GmbH 2021, S. 32-33). Für eine sachgemäße Berechnung darf jedoch nicht die gesamte Anteilsspanne abgezogen werden, da bei einigen Patienten von einer Krankheitsentwicklung auszugehen ist. Aus diesem Grund ist der erwartete Anteil an Patienten abzuziehen, die ein nicht-progredientes SMM aufweisen.

Der Anteil dieser Patienten liegt zwischen 3,74 % und 7,02 % (Janssen-Cilag GmbH 2020, S. 41). Diese Zahlen wurden einem früheren Nutzenbewertungsverfahren im selben AWG entnommen und basieren auf Patientendaten der Mayo-Klinik. Unter der Berücksichtigung dieser Spanne verbleiben nach diesem Berechnungsschritt 5.790–5.994 (6.227 - (6.227 x 3,74 %) bzw. 6.227 - (6.227 x 7,02 %)) Patienten in der Zielpopulation.

**Schritt 4: Anteil der Patienten, die zu Therapiebeginn leben**

Es ist davon auszugehen, dass ein Teil der Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom bereits vor Beginn der Therapie verstirbt und deswegen von der Berechnung ausgeschlossen werden muss. Aufgrund fehlender Angaben aus der Literatur wird ein Anteil von 6,54 %, die zu Therapiebeginn verstorben sind, auf Basis von Krankenkassendaten aus der Nutzenbewertung von Daratumumab im selben AWG herangezogen (Janssen-Cilag GmbH 2020, S. 43). Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation liegt somit nach diesem Berechnungsschritt zwischen 5.411 und 5.602 ( $5.790 \times 93,46\%$  bzw.  $5.994 \times 93,46\%$ ).

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

Die Datengrundlage für diesen Berechnungsschritt bildet der Jahresbericht 2023 des Deutschen Registers für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie (DRST) (DRST 2023, S. 14). In diesem Bericht werden unter anderem die jährlichen autologen Ersttransplantationen nach verschiedenen Indikationen aufgeschlüsselt. Mithilfe der Anzahl der Stammzelltransplantationen für die Behandlung eines Multiplen Myeloms kann der Anteil der Patienten mit einer ASZT ermittelt werden. Es wird die Annahme getroffen, dass der Anteil der transplantierten Patienten dem Anteil der Patienten entspricht, der für eine ASZT geeignet ist.

Für die weitere Berechnung wird daher der Anteil der durchgeführten ASZT an der Gesamtzahl der neu diagnostizierten Patienten herangezogen. Hierzu wird für die Jahre 2013–2022 die Anzahl der neu diagnostizierten Patienten ermittelt. Anhand der anschließenden Bestimmung des gewichteten Mittels der Anteile der Jahre in diesem Zeitraum kann ein aussagekräftiger Wert zu Patienten, die eine ASZT erhalten, ermittelt werden.

Der Anteil an Patienten mit NDMM, die eine ASZT erhalten haben, liegt nach eigener Berechnung auf Basis der Daten des DRST bei 31,42 %–32,53 % (siehe Tabelle 3-10). Dies entspricht demnach dem Anteil der Patienten mit NDMM, die für eine ASZT geeignet sind. Damit verbleiben 1.700–1.822 Patienten ( $5.411 \times 31,42\%$  bzw.  $5.602 \times 32,53\%$ ) in der Zielpopulation.

**Schritt 6: Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Die Anzahl der Patienten der Zielpopulation, die in der GKV versichert sind, wird über den Anteil der GKV-Versicherten im Jahr 2024 berechnet. Dafür wird der Quotient aus der Anzahl der Versicherten in der GKV und der Anzahl der in Deutschland lebenden Menschen gebildet. In Deutschland lebten im September 2024 83.555.478 Menschen. Davon waren 74.412.613 Menschen in der GKV versichert (BMG 2024, S. 62; Destatis 2025, S. 1). Der Anteil der Bevölkerung, der in der GKV versichert ist, beträgt somit 89,06 % ( $74.412.613/83.555.478 \times 100$ ).

Somit beträgt die Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt 1.514–1.623 Patienten ( $1.700 \times 89,06\%$  bzw.  $1.822 \times 89,06\%$ ). Diese Größenordnung der GKV-Zielpopulation stimmt mit den G-BA-Beschlüssen aus bisherigen Verfahren überein (G-BA 2020, S. 6; G-BA 2025a, S. 3).

Tabelle 3-10: Herleitung der GKV-Zielpopulation

#	Berechnungsschritt	Anteil	Min	Max	Quelle
1	Anzahl der neuerkrankten Patienten (ICD-10 C90) in 2022	100 %		6.514	(ZfKD 2025c, S.1)
2	Anteil des MM (C90.0) an ICD-10 C90	95,60 %		6.227	(Krebsregister Baden-Württemberg 2025; Krebsregister Bremen 2025; Krebsregister Hamburg 2025; Krebsregister Niedersachsen 2025; Krebsregister Nordrhein-Westfalen 2025; Krebsregister Saarland 2025; Krebsregister Schleswig-Holstein 2025)
3	Anteil der therapiebedürftigen Patienten (MM abzgl. nicht progredientes SMM, 3,74 %–7,02 %)	92,98 %–96,26 %	5.790	5.994	(IQWiG 2020, S. 15; IQWiG 2022, S. 44; Janssen-Cilag GmbH 2020, S. 43; Janssen-Cilag GmbH 2021, S. 32-33)
4	Anteil der Patienten, die zu Therapiebeginn leben (Therapiebedürftige Patienten abzgl. der Patienten, die vor Therapiebeginn versterben, 6,54 %)	93,46 %	5.411	5.602	(Janssen-Cilag GmbH 2020, S. 43)
5	Anteil der Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	31,42 %–32,53 %	1.700	1.822	(DRST 2023, S. 14)
6	GKV-Zielpopulation	89,06 %	1.514	1.623	(BMG 2024, S. 62; Destatis 2025, S. 1)
<p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision; MM: Multiples Myelom, SMM: Smoldering Multiples Myelom.  Quelle: Eigene Berechnungen gemäß Sanofi 2025a</p>					

### Methodische Limitationen

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

Tabelle 3-11: Übersicht über die methodischen Limitationen der Berechnung der GKV-Zielpopulation

<b>Limitationen</b>	
<b>1</b>	<p><b>Inzidenz des C90</b></p> <p>Für die Berechnung wird auf Daten des ZfKD zurückgegriffen, welche bis zum Jahr 2022 reichen (Stand Juli 2025). Daher ist eine Fortschreibung der Daten zum aktuellen Zeitraum notwendig. Außerdem sind die Meldungen der Landeskrebsregister nicht vollständig. Teile der Daten werden geschätzt. Dies kann zu einer Unter- oder Überschätzung der wahren Fallzahlen führen. Insgesamt sollte dies aber einen begrenzten Effekt auf die Aussagekraft der Berechnung haben.</p>
<b>2</b>	<p><b>Anteil der Patienten mit ICD-10 C90 Diagnose</b></p> <p>Nicht alle Bundesländer weisen in ihren öffentlich verfügbaren Datenbanken die ICD-10-Diagnose C90 in die entsprechenden Untertypen aus. Daher kann nicht vollends nachvollzogen werden, inwieweit die hier herangezogenen Werte repräsentativ sind. Da allerdings nichts bzgl. lokalen Häufungen von Multiplen Myelom-Fällen in bestimmten Bundesländern bekannt ist, kann davon ausgegangen werden, dass der berechnete Anteil an C90.0-Diagnosen auf das gesamte Bundesgebiet ausgeweitet werden kann.</p>
<b>3</b>	<p><b>Anteil nicht-progredientes SMM</b></p> <p>Die Anteile in Berechnungsschritt 3 werden bisherigen Multiplen Myelom-Verfahren entnommen. Die dort aufgeführten Anteile beruhen auf einer Kassendatenanalyse. Die Ergebnisse und verwendeten Methoden dieser Analyse sind nicht öffentlich einsehbar, zusätzlich liegt die Anfertigung der Analyse schon einige Jahre in der Vergangenheit. Die Anteile werden dennoch für die Verwendung genutzt, da nicht von einer Veränderung im üblichen Krankheitsverlauf des SMM in den letzten Jahren auszugehen ist.</p> <p>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, wird jedoch nicht berücksichtigt, dass Patientinnen und Patienten innerhalb dieses Zeitraums versterben können.</p>
<b>4</b>	<p><b>Anteil der Patienten, die vor Therapiebeginn leben</b></p> <p>Für den Anteil der Patienten, die vor Therapiebeginn leben, wird auf die genannte, nicht öffentlich einsehbare Kassendatenanalyse Bezug genommen. Auch hier ist nicht mit einer Veränderung des Anteils in den letzten Jahren zu rechnen. Insgesamt sollte die Nutzung dieses Anteils keine große Ungenauigkeit in die Berechnung einbringen.</p>
<b>5</b>	<p><b>Anteil der ASZT geeigneten Patienten</b></p> <p>Bei der Berechnung des Anteils der Patienten, der für eine ASZT geeignet ist, wird die Annahme getroffen, dass jeder Patient, der für eine ASZT geeignet ist, diese Behandlung auch erhält. Es ist allerdings möglich, dass Patienten nicht erfasst wurden, die zwar potenziell für eine ASZT geeignet waren, diese jedoch nicht erhalten haben. Des Weiteren könnten in den Fallzahlen des DRST auch Patienten eingeschlossen worden sein, bei denen die Erkrankung im Betrachtungsjahr nicht neu diagnostiziert wurde. Die Berechnung des Anteils an ASZT geeigneten Patienten ist allerdings dennoch plausibel, da die Höhe des Anteils in der gleichen Größenordnung liegt, die schon in anderen Verfahren in diesem Anwendungsgebiet akzeptiert wurde.</p>
<b>6</b>	<p><b>GKV-Zielpopulation</b></p> <p>Der Berechnung der GKV-Zielpopulation werden Daten aus September 2024 zugrunde gelegt und insgesamt als plausibel eingeschätzt. Die Größenordnung der GKV-Zielpopulation stimmt mit vorangegangenen Verfahren im Multiplen Myelom überein.</p>
<p>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; DRST: Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantation und Zelltherapie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision; SMM: Smoldering Multiples Myelom; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten.</p>	

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

### Änderung der Inzidenz bis zum Jahr 2030

Die Berechnung der Inzidenz- und Prävalenzentwicklung für die nächsten 5 Jahre basiert auf der Annahme einer gleichbleibenden, jährlichen Veränderungsrate, welche linear in die Zukunft fortgeschrieben wird. Dieser Ansatz wurde auch in bisherigen Dossiers zum Multiplen Myelom gewählt. Zur Berücksichtigung der Unsicherheit werden die Zahlen des ZfKD zwischen den Jahren 2013–2022 bzw. 2018–2022 verwendet (ZfKD 2025c).

Für die Inzidenzentwicklung ergibt sich eine mittlere jährliche Veränderungsrate von -0,68 % bzw. -2,73 % für die Gesamtpopulation (siehe Tabelle 3-12). Bei getrennter Betrachtung der Geschlechter ergibt sich für weibliche Patienten eine Veränderungsrate von -1,41 % bzw. -3,71 % und für männliche Patienten ein Wert von -0,12 % bzw. -2,00 % (Sanofi 2025a).

Somit ergibt sich für das Jahr 2030 eine prognostizierte Inzidenz von 5.219–6.167 Patienten (siehe Tabelle 3-12) (Sanofi 2025a). Für die Herleitung der Zahlen wird jeweils mit dem ungerundeten Wert der Veränderungsrate gerechnet.

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

Tabelle 3-12: Prognose der Inzidenz ICD-10 C90

	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030
-2,73 %	6.336	6.163	5.995	5.831	5.672	5.517	5.366	5.219
-0,68 %	6.470	6.426	6.382	6.338	6.295	6.252	6.209	6.167
Mittlere jährliche Veränderungsrate der Inzidenz:								
(2018 – 2022): $\sqrt[4]{\frac{\text{Inzidenz 2022}}{\text{Inzidenz 2018}}} - 1 = \sqrt[4]{\frac{6.514}{7.277}} - 1 = -2,73 \%$								
(2013 – 2022): $\sqrt[9]{\frac{\text{Inzidenz 2022}}{\text{Inzidenz 2013}}} - 1 = \sqrt[9]{\frac{6.514}{6.928}} - 1 = -0,68 \%$								
ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision.								
Quellen: ZfKD 2025c; Eigene Berechnungen gemäß Sanofi 2025a								

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

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

2016 und 2020 bzw. 2011 und 2020 ergibt sich eine jährliche mittlere Steigerungsrate von 1,77 % bzw. 2,70 % (RKI 2023; ZfKD 2025a, 2025b).

Basis für die Prognose bis 2030 sind die aus der ZfKD-Datenbank entnommenen Zahlen zur 5- und 10-Jahresprävalenz für die Jahre 2011–2019 (ZfKD 2025a, 2025b). Die entsprechenden Zahlen für das Jahr 2020 werden dem RKI-Bericht aus dem Jahr 2023 entnommen (RKI 2023). Somit ergibt sich für das Jahr 2030 eine prognostizierte 5-Jahresprävalenz von 23.680–26.210 Patienten bzw. eine prognostizierte 10-Jahresprävalenz von 40.297–44.110 Patienten (siehe Tabelle 3-13). Für die Herleitung der Zahlen wird jeweils mit dem ungerundeten Wert der Steigerungsrate gerechnet.

Tabelle 3-13: Prognose der 5- bzw. 10-Jahresprävalenz ICD-10 C90

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

### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Isatuximab	SARCLISA® ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	Kein Zusatznutzen	1.514–1.623
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: Eigene Berechnungen gemäß Sanofi 2025a			

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.*

Für Isatuximab wird im vorliegenden AWG aus rein formalen Gründen kein Zusatznutzen beansprucht. Dennoch ist der medizinische Nutzen von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason auf Basis der Studienergebnisse der GMMG-HD7 gegen den relevanten Studienkomparator VRd belegt.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Isatuximab beträgt 1.514–1.623 Patienten und wurde in Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Für die Beschreibung des Krankheitsbildes und therapeutischen Bedarfs in Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2 wurde medizinisch-wissenschaftliche Fachliteratur herangezogen. Informationen zu einzelnen Wirkstoffen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (AbZ 2024; Janssen 2025a, 2025b; Lipomed 2024; medac 2021; TAD 2022a, 2022b). Zudem wurden internationale und national anerkannte Leitlinien herangezogen (AWMF 2022; DGHO 2024; Dimopoulos 2025).

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz des Multiplen Myeloms in Deutschland in Abschnitt 3.2.3 wurde eine orientierende bibliographische Recherche in MEDLINE via PubMed durchgeführt. Die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz basieren auf dem Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ des RKI und der Datenbank des ZfKD (RKI 2023; ZfKD 2025a, 2025b, 2025c, 2025d).

Zur Herleitung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt und die identifizierten Publikationen im Abschnitt 3.2.4 beschrieben. Zudem erfolgte eine Einordnung der Patientenzahlen zu früheren Beschlüssen des G-BA (G-BA 2020, 2025a). Die Angaben zum Anteil der GKV-Versicherten basieren auf Daten zur deutschen Bevölkerung des Statistischen Bundesamts und Daten zur Anzahl an GKV-Versicherten vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG 2024; Destatis 2025).

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

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

1. AbZ-Pharma GmbH (AbZ) 2024. *Fachinformation Lenalidomid AbZ Hartkapseln: Stand: März 2024*. Verfügbar unter:

<https://www.abz.de/assets/products/de/label/Lenalidomid%20AbZ%20Hartkapseln%20-%207.pdf?pzn=17216744>, abgerufen am: 09.07.2025.

2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) 2022. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom*. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/018-035OLI\\_S3\\_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom\\_2022-05.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf), abgerufen am: 09.07.2025.
3. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C. et al. 2017. *Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma*. *The New England journal of medicine* 376 (14), S. 1311–1320.
4. Avet-Loiseau H., Ludwig H., Landgren O. et al. 2020. *Minimal Residual Disease Status as a Surrogate Endpoint for Progression-free Survival in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Studies: A Meta-analysis*. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 20 (1), S. e30-e37.
5. Bannas P. und Koch-Nolte F. 2018. *Perspectives for the Development of CD38-Specific Heavy Chain Antibodies as Therapeutics for Multiple Myeloma*. *Frontiers in immunology* 9 (2559), S. 1–6.
6. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2024. *Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Monatswerte Januar-Dezember 2024: Ergebnisse der GKV-Statistik KM1*. Verfügbar unter: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_Januar\\_bis\\_Dezember\\_2024.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2024.pdf), abgerufen am: 09.07.2025.
7. Cavo M., Gay F., Beksac M. et al. 2020. *Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study* 7 (6), S. e456-e468.
8. Cedena M.-T., Martin-Clavero E., Wong S. et al. 2020. *The clinical significance of stringent complete response in multiple myeloma is surpassed by minimal residual disease measurements*. *PloS one* 15 (8), S. e0237155.
9. Chesi M. und Bergsagel P. L. 2013. *Molecular pathogenesis of multiple myeloma: basic and clinical updates*. *International journal of hematology* 97 (3), S. 313–323.
10. Dao A., McDonald M. M., Savage P. B. et al. 2022. *Preventing osteolytic lesions and osteomyelitis in multiple myeloma*. *Journal of bone oncology* 37, S. 100460.
11. Davies F. E. 2017. *Is molecular remission the goal of multiple myeloma therapy?* *Hematology. American Society of Hematology. Education Program* 2017 (1), S. 205–211.
12. Deckert J., Wetzel M.-C., Bartle L. M. et al. 2014. *SAR650984, a novel humanized CD38-targeting antibody, demonstrates potent antitumor activity in models of multiple myeloma*

*and other CD38+ hematologic malignancies.* Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 20 (17), S. 4574–4583.

13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2024. *Multiples Myelom - Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen.* Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 09.07.2025.
14. Deutsches Register für hämatopoetische Stammzelltransplantationen und Zelltherapie (DRST) 2023. *Jahresbericht 2023.* Verfügbar unter: <https://drst.de/wp-content/uploads/2024/08/jb2023.pdf>, abgerufen am: 09.07.2025.
15. Dimopoulos M. A., Terpos E., Boccadoro M. et al. 2025. *EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma.* Nature Reviews Clinical Oncology 2025, S. 1759-4782.
16. Durie B. G. M. 2023. *International Myeloma Foundation: Concise Review of Relapsed and Refractory Myeloma: September 2023 Edition.* Verfügbar unter: <https://www.myeloma.org/resource-library/concise-review>, abgerufen am: 09.07.2025.
17. Durie B. G. M., Harousseau J.-L., Miguel J. S. et al. 2006. *International uniform response criteria for multiple myeloma.* Leukemia 20 (9), S. 1467–1473.
18. Eisele L., Dürig J., Hüttmann A. et al. 2012. *Prevalence and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and light-chain MGUS in Germany.* Annals of hematology 91 (2), S. 243–248.
19. European Medicines Agency (EMA) 2022. *Reflection paper on the use of measurable residual disease as a clinical endpoint in multiple myeloma studies.* Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-measurable-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-use-measurable-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies_en.pdf), abgerufen am: 09.07.2025.
20. Fairfield H., Falank C., Avery L. et al. 2016. *Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments.* Annals of the New York Academy of Sciences 1364 (1), S. 32–51.
21. Friese C. R., Abel G. A., Magazu L. S. et al. 2009. *Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma.* Leukemia & lymphoma 50 (3), S. 392–400.
22. Gagelmann N., Eikema D.-J., Koster L. et al. 2019. *Tandem Autologous Stem Cell Transplantation Improves Outcomes in Newly Diagnosed Multiple Myeloma with Extramedullary Disease and High-Risk Cytogenetics: A Study from the Chronic Malignancies Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation.* Biology of Blood and Marrow Transplantation 25 (11), S. 2134–2142.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab(neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten*

- für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason*). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4426/2020-08-20\\_AM-RL-XII\\_Daratumumab\\_D-522\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4426/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-522_BAnz.pdf), abgerufen am: 09.07.2025.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025a. *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 (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason)*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7208/2025-05-15\\_AM-RL-XII\\_Daratumumab\\_D-1138.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7208/2025-05-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-1138.pdf), abgerufen am: 09.07.2025.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025b. *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Daratumumab (D-1138): Wortprotokoll*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1154/2025-04-07\\_Wortprotokoll\\_Daratumumab\\_D-1138.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1154/2025-04-07_Wortprotokoll_Daratumumab_D-1138.pdf), abgerufen am: 09.07.2025.
26. Gerecke C., Fuhrmann S., Striffler S. et al. 2016. *The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma*. Deutsches Arzteblatt international 113 (27-28), S. 470–476.
27. Goldschmidt H., Lokhorst H. M., Mai E. K. et al. 2018. *Bortezomib before and after high-dose therapy in myeloma: long-term results from the phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial*. Leukemia 32 (2), S. 383–390.
28. Goldschmidt H., Mai E. K., Dürig J. et al. 2020. *Response-adapted lenalidomide maintenance in newly diagnosed myeloma: results from the phase III GMMG-MM5 trial*. Leukemia 34 (7), S. 1853–1865.
29. Goldschmidt H., Mai EK, Bertsch U et al. 2022. *Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial* 9 (11), S. e810.
30. Greipp P. R., San Miguel J., Durie B. G. M. et al. 2005. *International staging system for multiple myeloma*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 23 (15), S. 3412–3420.
31. Hari P., Pasquini M. C., Stadtmauer E. A. et al. 2020. *Long-term follow-up of BMT CTN 0702 (STaMINA) of postautologous hematopoietic cell transplantation (autoHCT) strategies in the upfront treatment of multiple myeloma (MM)*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 38 (15\_suppl), S. 8506.
32. Heider M., Nickel K., Högner M. et al. 2021. *Multiple Myeloma: Molecular Pathogenesis and Disease Evolution*. Oncology research and treatment 44 (12), S. 672–681.
33. Hemminki K., Liu X., Försti A. et al. 2012. *Effect of autoimmune diseases on incidence and survival in subsequent multiple myeloma*. Journal of hematology & oncology 5, S. 59.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2020. *Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation geeignet) –: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. Verfügbar unter: <https://www.g->

ba.de/downloads/92-975-3534/2020-02-15\_Nutzenbewertung-IQWiG\_Daratumumab\_D-522.pdf, abgerufen am: 09.07.2025.

35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. *Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (neue wissenschaftliche Erkenntnisse)*-. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5162/2021-10-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Daratumumab\\_D-736\\_aktualisiert.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5162/2021-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Daratumumab_D-736_aktualisiert.pdf), abgerufen am: 09.07.2025.
36. Jackson G. H., Davies F. E., Pawlyn C. et al. 2019. *Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial*. The Lancet. Oncology 20 (1), S. 57–73.
37. Janssen-Cilag GmbH 2020. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Daratumumab (Darzalex®) Modul 3B*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3531/2020-02-14\\_Modul3B\\_Daratumumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3531/2020-02-14_Modul3B_Daratumumab.pdf), abgerufen am: 09.07.2025.
38. Janssen-Cilag GmbH 2021. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Daratumumab (Darzalex®) Modul 3A*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5160/2021\\_09\\_30\\_Modul3A\\_Daratumumab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5160/2021_09_30_Modul3A_Daratumumab.pdf), abgerufen am: 09.07.2025.
39. Janssen-Cilag International NV (Janssen) 2025a. *Fachinformation DARZALEX® 1.800 mg Injektionslösung: Stand: April 2025*. Verfügbar unter: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Germany/SMPC/DE-PL-0063.pdf>, abgerufen am: 09.07.2025.
40. Janssen-Cilag International NV (Janssen) 2025b. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: April 2025*. Verfügbar unter: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Germany/SMPC/DE-PL-0009.pdf>, abgerufen am: 09.07.2025.
41. Kortüm K. M., Mai E. K., Hanafiah N. H. et al. 2016. *Targeted sequencing of refractory myeloma reveals a high incidence of mutations in CRBN and Ras pathway genes*. Blood 128 (9), S. 1226–1233.
42. Kostopoulos I. V., Ntanasis-Stathopoulos I., Gavriatopoulou M. et al. 2020. *Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Current Landscape and Future Applications With Immunotherapeutic Approaches*. Frontiers in oncology 10, S. 860.
43. Krebsregister Baden-Württemberg 2025. *Datenbankabfrage ICD-10 C90 und C90.0*. Verfügbar unter: <https://krebsregister-bw.de/CARESS/index.html#/database/timeline>, abgerufen am: 10.03.2025.
44. Krebsregister Bremen 2025. *Datenbankabfrage ICD-10 C90 und C90.0*. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/database/age>, abgerufen am: 10.03.2025.

45. Krebsregister Hamburg 2025. *Datenbankabfrage ICD-10 C90 und C90.0*. Verfügbar unter: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/age>, abgerufen am: 10.03.2025.
46. Krebsregister Niedersachsen 2025. *Datenbankabfrage ICD-10 C90 und C90.0*. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/timeline>, abgerufen am: 10.03.2025.
47. Krebsregister Nordrhein-Westfalen 2025. *Datenbankabfrage ICD-10 C90 und C90.0*. Verfügbar unter: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/timeline>, abgerufen am: 10.03.2025.
48. Krebsregister Saarland 2025. *Datenbankabfrage ICD-10 C90 und C90.0*. Verfügbar unter: <https://krebsregister.saarland.de/daten-auswertungen-veroeffentlichungen/datenbank/>, abgerufen am: 10.03.2025.
49. Krebsregister Schleswig-Holstein 2025. *Datenbankabfrage ICD-10 C90 und C90.0*. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sh.de/iWOB/index.html#/database/timeline>, abgerufen am: 10.03.2025.
50. Kumar S., Paiva B., Anderson K. C. et al. 2016. *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma*. The Lancet. Oncology 17 (8), S. e328-e346.
51. Kyle R. A., Gertz M. A., Witzig T. E. et al. 2003. *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. Mayo Clinic proceedings 78 (1), S. 21–33.
52. Lahuerta J.-J., Paiva B., Vidriales M.-B. et al. 2017. *Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 35 (25), S. 2900–2910.
53. Landgren O., Devlin S., Boulad M. et al. 2016. *Role of MRD status in relation to clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients: a meta-analysis*. Bone marrow transplantation 51 (12), S. 1565–1568.
54. Lipomed GmbH (Lipomed) 2024. *Fachinformation Thalidomid Lipomed 100 mg überzogene Tabletten: Stand: Mai 2024*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025386/thalidomid-lipomed-100-mg-ueberzogene-tabletten>, abgerufen am: 21.07.2025.
55. Mai E. K., Bertsch U., Pozek E. et al. 2025. *Isatuximab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Part 1 Analysis of the GMMG-HD7 Trial*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 43 (11), S. 1279–1288.
56. Mai E. K., Goldschmid H., Miah K. et al. 2024. *Elotuzumab, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone, and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (GMMG-HD6): results from a randomised, phase 3 trial* 11 (2), S. e101-e113.

57. Marinac C. R., Ghobrial I. M., Birmann B. M. et al. 2020. *Dissecting racial disparities in multiple myeloma*. Blood cancer journal 10 (2), S. 19.
58. Martinez-Lopez J., Alonso R., Wong S. W. et al. 2021. *Making clinical decisions based on measurable residual disease improves the outcome in multiple myeloma*. Journal of hematology & oncology 14 (1), S. 126.
59. Martinez-Lopez J., Lahuerta J. J., Pepin F. et al. 2014. *Prognostic value of deep sequencing method for minimal residual disease detection in multiple myeloma*. Blood 123 (20), S. 3073–3079.
60. Mateos M.-V., Nooka A. K. und Larson S. M. 2022. *Moving Toward a Cure for Myeloma*. American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting 42, S. 1–12.
61. McCarthy P. L., Holstein S. A., Petrucci M. T. et al. 2017. *Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 35 (29), S. 3279–3289.
62. medac 2021. *Fachinformation Bortezomib medac 2,5 mg: Stand: November 2021*. Verfügbar unter: [https://www.medac.eu/fileadmin/user\\_upload/medac-eu/SPCs/Germany/spc-de-Bortezomib\\_medac\\_\\_2\\_5mg.pdf](https://www.medac.eu/fileadmin/user_upload/medac-eu/SPCs/Germany/spc-de-Bortezomib_medac__2_5mg.pdf), abgerufen am: 09.07.2025.
63. Melton L. J., Kyle R. A., Achenbach S. J. et al. 2005. *Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study*. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research 20 (3), S. 487–493.
64. Mohty B., El-Cheikh J., Yakoub-Agha I. et al. 2010. *Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: background and practical recommendations*. Haematologica 95 (2), S. 311–319.
65. Munshi N. C., Avet-Loiseau H., Anderson K. C. et al. 2020. *A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma*. Blood advances 4 (23), S. 5988–5999.
66. Nucci M. und Anaissie E. 2009. *Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 49 (8), S. 1211–1225.
67. Oncologic Drugs Advisory Committee (ODAC) 2024. *Drug Topic: Use of Minimal Residual Disease (MRD) as an Endpoint in Multiple Myeloma Clinical Trials*. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/177652/download>, abgerufen am: 09.07.2025.
68. Paiva B., Vidriales M.-B., Cerveró J. et al. 2008. *Multiparameter flow cytometric remission is the most relevant prognostic factor for multiple myeloma patients who undergo autologous stem cell transplantation*. Blood 112 (10), S. 4017–4023.
69. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S. et al. 2015. *Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group*. Journal of

- clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 33 (26), S. 2863–2869.
70. Perrot A., Lauwers-Cances V., Corre J. et al. 2018. *Minimal residual disease negativity using deep sequencing is a major prognostic factor in multiple myeloma*. Blood 132 (23), S. 2456–2464.
71. Pratt G., Goodyear O. und Moss P. 2007. *Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma*. British journal of haematology 138 (5), S. 563–579.
72. Rajkumar S. V. 2022. *Multiple myeloma: 2022 update on diagnosis, risk stratification, and management*. American journal of hematology 97 (8), S. 1086–1107.
73. Rajkumar S. V., Dimopoulos M. A., Palumbo A. et al. 2014. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. The Lancet. Oncology 15 (12), S. e538-e548.
74. Rawstron A. C., Child J. A., Tute R. M. de et al. 2013. *Minimal residual disease assessed by multiparameter flow cytometry in multiple myeloma: impact on outcome in the Medical Research Council Myeloma IX Study*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 31 (20), S. 2540–2547.
75. Robert Koch-Institut (RKI) 2013. *Krebs in Deutschland 2009/2010*. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3244/22CB1fIWqCiw.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, abgerufen am: 09.07.2025.
76. Robert Koch-Institut (RKI) 2023. *Krebs in Deutschland für 2019/2020*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/krebs\\_in\\_deutschland\\_2023.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile), abgerufen am: 09.07.2025.
77. Robinson D., Esseltine D.-L., Regnault A. et al. 2016. *The influence of baseline characteristics and disease stage on health-related quality of life in multiple myeloma: findings from six randomized controlled trials*. British journal of haematology 174 (3), S. 368–381.
78. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025a. *Berechnungen zur GKV-Zielpopulation für neudiagnostizierte MM-Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind*.
79. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025b. *Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2025*.
80. Sonneveld P., Dimopoulos M. A., Boccadoro M. et al. 2024. *Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma*. The New England journal of medicine 390 (4), S. 301–313.
81. Stadtmauer E. A. 2024. *Antibody-Based Therapy for Transplantation-Eligible Patients with Multiple Myeloma*. The New England journal of medicine 390 (4), S. 368–369.
82. Stadtmauer E. A., Pasquini M. C., Blackwell B. et al. 2019. *Autologous Transplantation, Consolidation, and Maintenance Therapy in Multiple Myeloma: Results of the BMT CTN*

0702 Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 37 (7), S. 589–597.

83. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2025. *Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) 2024*. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-basis-2022.html#1396674>, abgerufen am: 09.07.2025.
84. TAD Pharma GmbH (TAD) 2022a. *Fachinformation Dexamethason TAD® 20 mg: Stand: Januar 2022*. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, abgerufen am: 09.07.2025.
85. TAD Pharma GmbH (TAD) 2022b. *Fachinformation Dexamethason TAD® 40 mg: Stand: Januar 2022*. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, abgerufen am: 09.07.2025.
86. van de Donk N. W. C. J., Pawlyn C. und Yong K. L. 2021. *Multiple myeloma*. Lancet (London, England) 397 (10272), S. 410–427.
87. Wallin A. und Larsson S. C. 2011. *Body mass index and risk of multiple myeloma: a meta-analysis of prospective studies*. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 47 (11), S. 1606–1615.
88. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2025a. *Datenbankabfrage: 10-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland 2011 - 2019*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html), abgerufen am: 10.03.2025.
89. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2025b. *Datenbankabfrage: 5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland 2011 - 2019*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html), abgerufen am: 10.03.2025.
90. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2025c. *Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland 2013-2022*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html), abgerufen am: 22.05.2025.
91. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2025d. *Datenbankabfrage: Inzidenzraten, altersstandardisiert in Deutschland 2013-2022*. Verfügbar unter: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html), abgerufen am: 10.03.2025.
92. Zhu C., Song Z., Wang A. et al. 2020. *Isatuximab Acts Through Fc-Dependent, Independent, and Direct Pathways to Kill Multiple Myeloma Cells*. Frontiers in immunology 11, S. 1771.

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-22 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<b>Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason</b>					
<i>Induktionsphase</i>					
Isatuximab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	Über 3 Zyklen: 10 mg/kg KG i.v.  Zyklus 1: Tag 1, 8, 15, 22 und 29 eines 42-Tage-Zyklus  Zyklus 2–3: Tag 1, 15 und 29 eines 42-Tage-Zyklus	3	5 (Zyklus 1) 3 (Zyklus 2–3)	11
Bortezomib		Über 3 Zyklen: 1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF s.c.  Zyklus 1–3: Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 eines 42-Tage-Zyklus	3	8	24
Lenalidomid		Über 3 Zyklen: 25 mg/Tag p.o.  Zyklen 1–3: Tag 1–14 und 22–35 eines 42-Tage-Zyklus	3	28	84
Dexamethason		Über 3 Zyklen: 20 mg/Tag p.o.  Zyklen 1–3: Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 und 33 eines 42-Tage-Zyklus	3	12 (Zyklus 1) <sup>a</sup> 14 (Zyklus 2–3) <sup>a</sup>	40 <sup>a</sup>
<i>Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation</i>					
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason</b>					
<i>Induktionsphase</i>					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	Über 4 Zyklen: 16 mg/kg KG i.v. oder 1.800 mg s.c.  Zyklus 1–2: alle 7 Tage eines 28-Tage-Zyklus  Zyklus 3–4: alle 14 Tage eines 28-Tage-Zyklus	4	4 (Zyklus 1–2) 2 (Zyklus 3–4)	12
Bortezomib		Über 4 Zyklen: 1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF s.c.  Zyklus 1–4: Tag 1, 4, 8, 11 eines 28-Tage-Zyklus	4	4	16
Thalidomid		Über 4 Zyklen: 100 mg/Tag p.o.  Zyklen 1–4: Tag 1–28 eines 28-Tage-Zyklus	4	28	112
Dexamethason		Über 4 Zyklen  Zyklen 1–2: <u>40 mg/Tag p.o.</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 eines 28-Tage-Zyklus  Zyklen 3–4: <u>40 mg/Tag p.o.</u> Tag 1, 2 eines 28-Tage-Zyklus  Zyklen 3–4: <u>20 mg/Tag p.o.</u> Tag 8, 9, 15, 16 eines 28-Tage-Zyklus	<u>40 mg</u> 4  <u>20 mg</u> 2	<u>40 mg</u> 4 (Zyklus 1–2) <sup>b</sup> 1 (Zyklus 3–4) <sup>b</sup>  <u>20 mg</u> 3 (Zyklus 3–4) <sup>b</sup>	<u>40 mg</u> 10 <sup>b</sup>  <u>20 mg</u> 6 <sup>b</sup>
<i>Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation</i>					
<i>Konsolidierungsphase</i>					
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen	Über 2 Zyklen: 16 mg/kg KG i.v. oder 1.800 mg s.c.	2	2	4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Bortezomib	Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	Zyklus 5–6: alle 14 Tage eines 28-Tage-Zyklus			
		Über 2 Zyklen: 1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF s.c.	2	4	8
		Zyklus 5–6: Tag 1, 4, 8, 11 eines 28-Tage-Zyklus			
Thalidomid		Über 2 Zyklen: 100 mg/Tag p.o.	2	28	56
Zyklen 5–6: Tag 1–28 eines 28-Tage-Zyklus					
Dexamethason		Über 2 Zyklen: 20 mg/Tag p.o.	2	4 <sup>b</sup>	8 <sup>b</sup>
	Zyklen 5–6: Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 eines 28-Tage-Zyklus				
<b>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason</b>					
<i>Induktionsphase</i>					
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	Über 4 Zyklen: 1.800 mg s.c.	4	4 (Zyklus 1-2) 2 (Zyklus 3-4)	12
Bortezomib		Zyklus 1–2: alle 7 Tage eines 28-Tage-Zyklus			
		Zyklus 3–4: alle 14 Tage eines 28-Tage-Zyklus			
		Über 4 Zyklen: 1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF s.c.	4	4	16
		Zyklus 1–4: Tag 1, 4, 8, 11 eines 28-Tage-Zyklus			
Lenalidomid		Über 4 Zyklen: 25 mg/Tag p.o.	4	21	84
		Zyklus 1–4:			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
		Tag 1–21 eines 28-Tage-Zyklus			
Dexamethason		Über 4 Zyklen: 40 mg/Tag p.o.  Zyklus 1–4: Tag 1–4 und 9–12 eines 28-Tage-Zyklus	4	7 <sup>b</sup>	28 <sup>b</sup>
<i>Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation</i>					
<i>Konsolidierungsphase</i>					
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	Über 2 Zyklen: 1.800 mg s.c.  Zyklus 5–6: alle 14 Tage eines 28-Tage-Zyklus	2	2	4
Bortezomib		Über 2 Zyklen: 1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF s.c.  Zyklus 5–6: Tag 1, 4, 8, 11 eines 28-Tage-Zyklus	2	4	8
Lenalidomid		Über 2 Zyklen: 25 mg/Tag p.o.  Zyklus 5–6: Tag 1–21 eines 28-Tage-Zyklus	2	21	42
Dexamethason		Über 2 Zyklen: 40 mg/Tag p.o.  Zyklus 5–6: Tag 1–4 und 9–12 eines 28-Tage-Zyklus	2	7 <sup>b</sup>	14 <sup>b</sup>
<p><i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i></p> <p>a: An den Tagen der Isatuximab-Gabe wird die Dexamethason-Dosis i.v. als Prämedikation angewendet.  b: An den Tagen der Daratumumab-Gabe wird die Dexamethason-Dosis p.o. als Prämedikation angewendet.  KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; i.v.: Intravenös; p.o.: Peroral; s.c.: Subkutan.  Quellen: AbZ 2024; Du Bois 1989; Janssen 2025a, 2025b; Lipomed 2024; medac 2021; Sanofi 2025b; TAD 2022a, 2022b</p>					

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

In Tabelle 3-15 werden die Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason sowie der zVT aufgeführt. Die Angaben hierzu werden den jeweiligen Fachinformationen entnommen (AbZ 2024; Du Bois 1989; Janssen 2025a, 2025b; Lipomed 2024; medac 2021; Sanofi 2025b; TAD 2022a, 2022b). Die Anzahl an Behandlungstagen entspricht den Infusionstagen bzw. Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden.

### **Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels**

#### ***Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason***

##### *Isatuximab*

Die Induktionsbehandlung mit Isatuximab erfolgt intravenös in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (KG) in 6-wöchigen Zyklen über eine Dauer von 3 Zyklen (Sanofi 2025b).

Isatuximab wird in Zyklus 1 an den Tagen 1, 8, 15, 22 und 29 verabreicht (5 Behandlungstage/Zyklus). In den Zyklen 2–3 wird Isatuximab an den Tagen 1, 15 und 29 verabreicht (3 Behandlungstage/Zyklus). Somit fallen insgesamt 11 Behandlungstage an. Darauf folgt die Hochdosischemotherapie mit Melphalan und eine anschließende ASZT.

##### *Bortezomib*

Die Induktionsbehandlung mit Bortezomib erfolgt subkutan in einer Dosierung von 1,3 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) in 6-wöchigen Zyklen über eine Dauer von 3 Zyklen (medac 2021).

Bortezomib wird an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32 verabreicht (8 Behandlungstage/Zyklus). Somit fallen insgesamt 24 Behandlungstage an.

##### *Lenalidomid*

Lenalidomid wird als Induktionsbehandlung in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral in 6-wöchigen Zyklen über eine Dauer von 3 Zyklen verabreicht (AbZ 2024).

Die Lenalidomid Gabe erfolgt an den Tagen 1–14 und 22–35 eines jeden Zyklus (28 Behandlungstage/Zyklus). Somit fallen insgesamt 84 Behandlungstage an.

##### *Dexamethason*

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

Dexamethason wird an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 und 33 eines 42-Tage-Zyklus verabreicht. An den Tagen der Isatuximab-Gabe wird die Gabe von Dexamethason als Prämedikation unter den zusätzlichen GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 berücksichtigt. Es fallen daher 40 Behandlungstage an.

## **Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### ***Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason***

#### *Daratumumab*

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt entweder intravenös in einer Dosierung von 16 mg/kg KG oder subkutan in einer Dosierung von 1.800 mg in 4-wöchigen Zyklen (Janssen 2025a, 2025b).

In der Induktionsphase wird Daratumumab in den Zyklen 1–2 wöchentlich verabreicht (4 Behandlungstage/Zyklus). In den Zyklen 3–4 wird Daratumumab alle 2 Wochen verabreicht (2 Behandlungstage/Zyklus). Darauf folgt die Hochdosischemotherapie mit Melphalan und eine anschließende ASZT. In der Konsolidierungsphase ab Zyklus 5–6 wird Daratumumab alle 2 Wochen verabreicht (2 Behandlungstag/Zyklus). In der Induktionsphase fallen somit 12 Behandlungstage, in der Konsolidierungsphase 4 Behandlungstage an.

#### *Bortezomib*

Die Behandlung mit Bortezomib erfolgt subkutan in einer Dosierung von 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF in 4-wöchigen Zyklen für eine Dauer von 4 Zyklen in der Induktions- und 2 Zyklen in der Konsolidierungsphase. Bortezomib wird immer an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht (4 Behandlungstage/Zyklus). In der Induktionsphase fallen somit 16 Behandlungstage, in der Konsolidierungsphase 8 Behandlungstage an (medac 2021).

#### *Thalidomid*

Die Behandlung mit Thalidomid erfolgt oral in einer Dosierung von 100 mg einmal täglich in 4-wöchigen Zyklen für eine Dauer von 4 Zyklen in der Induktions- und 2 Zyklen in der Konsolidierungsphase. Die Gabe erfolgt an den Tagen 1–28 eines jeden 28-Tage-Zyklus (28 Behandlungstage/Zyklus). In der Induktionsphase fallen somit 112 Behandlungstage, in der Konsolidierungsphase 56 Behandlungstage an (Lipomed 2024).

#### *Dexamethason*

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg bzw. 20 mg einmal täglich verabreicht. Die Gabe kann oral oder intravenös erfolgen. Im Folgenden wird lediglich die orale Gabe dargestellt. In der Induktionsphase in den Zyklen 1–2 wird Dexamethason als 40 mg Dosierung an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht (8 Behandlungstage/Zyklus). In den Zyklen 3–4 wird Dexamethason als 40 mg Dosierung an den Tagen 1 und 2 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht (2 Behandlungstage/Zyklus). Ebenfalls in den Zyklen 3–4 an den Tagen 8, 9, 15 und 16 eines 28-Tage-Zyklus wird Dexamethason als 20 mg Dosierung gegeben (4 Behandlungstage/Zyklus). In der Konsolidierungsphase in den Zyklen 5–6 wird Dexamethason als 20 mg Dosierung an den Tagen 1, 2, 8, 9, 15 und 16 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht (6 Behandlungstage/Zyklus).

An den Tagen der Daratumumab-Gabe wird die Gabe von Dexamethason als Prämedikation unter den zusätzlichen GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 berücksichtigt. Für Dexamethason als Kombinationspartner fallen in der Induktionsphase somit 10 (40 mg) bzw.

6 (20 mg) Behandlungstage an. In der Konsolidierungsphase fallen 8 (20 mg) Behandlungstage an (TAD 2022b).

### ***Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason***

#### *Daratumumab*

Die Behandlung mit Daratumumab erfolgt subkutan in einer Dosierung von 1.800 mg in 4-wöchigen Zyklen (Janssen 2025a, 2025b).

In der Induktionsphase in den Zyklen 1–2 wird Daratumumab wöchentlich verabreicht (4 Behandlungstage/Zyklus). In den Zyklen 3–4 wird Daratumumab alle 2 Wochen verabreicht (2 Behandlungstage/Zyklus). Darauf folgt die Hochdosischemotherapie mit Melphalan und eine anschließende ASZT. In der Konsolidierungsphase in den Zyklen 5–6 wird Daratumumab alle 2 Wochen verabreicht (2 Behandlungstag/Zyklus). In der Induktionsphase fallen somit 12 Behandlungstage an. In der Konsolidierungsphase fallen 4 Behandlungstage an.

#### *Bortezomib*

Die Behandlung mit Bortezomib erfolgt subkutan in einer Dosierung von 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF in 4-wöchigen Zyklen für eine Dauer von 4 Zyklen in der Induktions- und 2 Zyklen in der Konsolidierungsphase. Bortezomib wird immer an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht (4 Behandlungstage/Zyklus). In der Induktionsphase fallen somit 16 Behandlungstage an. In der Konsolidierungsphase fallen 8 Behandlungstage an (medac 2021).

#### *Lenalidomid*

Lenalidomid wird kontinuierlich in einer Dosierung von 25 mg einmal täglich oral gegeben in 4-wöchigen Zyklen für eine Dauer von 4 Zyklen in der Induktions- und 2 Zyklen in der Konsolidierungsphase. Lenalidomid wird an den Tagen 1–21 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht (21 Behandlungstage/Zyklus). In der Induktionsphase fallen somit 84 Behandlungstage an. In der Konsolidierungsphase fallen 42 Behandlungstage an (AbZ 2024).

#### *Dexamethason*

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg einmal täglich verabreicht. Die Gabe kann oral oder intravenös erfolgen. Im Folgenden wird lediglich die orale Gabe dargestellt. Dexamethason wird für eine Dauer von 4 Zyklen in der Induktions- und 2 Zyklen in der Konsolidierungsphase an den Tagen 1–4 und 9–12 eines 28-Tage-Zyklus verabreicht (8 Behandlungstage/Zyklus).

An den Tagen der Daratumumab-Gabe wird die Gabe von Dexamethason als Prämedikation unter den zusätzlichen GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 berücksichtigt. Für Dexamethason als Kombinationspartner fallen in der Induktionsphase somit 28 Behandlungstage an. In der Konsolidierungsphase fallen 14 Behandlungstage an (TAD 2022b).

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason</b>				
<i>Induktionsphase</i>				
Isatuximab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	11	10 mg/kg KG i.v. 10 mg/kg x 77,7 kg = 777 mg 3 DFL x 100 mg 1 DFL x 500 mg	8.800 mg
Bortezomib		24	1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF s.c. 1,3 mg/m <sup>2</sup> x 1,91 m <sup>2</sup> = 2,5 mg 1 DFL x 2,5 mg	60 mg
Lenalidomid		84	25 mg p.o. 1 HKP zu 25 mg	2.100 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Dexamethason		40	20 mg p.o. 1 TAB zu 20 mg	800 mg <sup>a</sup>
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason</b>				
<i>Induktionsphase</i>				
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	12	<i>Intravenös</i> 16 mg/kg KG x 77,7 kg = 1.243,2 mg  3 DFL x 400 mg 1 DFL x 100 mg	<i>Intravenös</i> 15.600 mg
			<i>Subkutan</i> 1.800 mg  1 DFL x 1.800 mg	<i>Subkutan</i> 21.600 mg
Bortezomib		16	1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF s.c.  1,3 mg/m <sup>2</sup> x 1,91 m <sup>2</sup> = 2,5 mg  1 DFL x 2,5 mg	40 mg
Thalidomid		112	100 mg pro Tag p.o.  1 UTA zu 100 mg	11.200 mg
Dexamethason		16	Zyklus 1–4: 40 mg p.o. <sup>c</sup> 1 TAB zu 40 mg  Zyklus 3–4: 20 mg p.o. <sup>c</sup> 1 TAB zu 20 mg	400 mg (10 x 40 mg)  120 mg (6 x 20 mg) Gesamt: 520 mg <sup>b</sup>
<i>Hochdosismethotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation</i>				
<i>Konsolidierungsphase</i>				
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom,	4	<i>Intravenös</i> 16 mg/kg KG x 77,7 kg = 1.243,2 mg	<i>Intravenös</i> 5.200 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
	die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.		3 DFL x 400 mg 1 DFL x 100 mg	
			<i>Subkutan</i> 1.800 mg 1 DFL x 1.800 mg	<i>Subkutan</i> 7.200 mg
Bortezomib		8	1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF s.c.  1,3 mg/m <sup>2</sup> x 1,91 m <sup>2</sup> = 2,5 mg 1 DFL x 2,5 mg	20 mg
Thalidomid		56	100 mg pro Tag p.o.  1 UTA zu 100 mg	5.600 mg
Dexamethason		8	20 mg p.o.  1 TAB zu 20 mg	160 mg <sup>b</sup>
<b>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason</b>				
<i>Induktionsphase</i>				
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	12	1.800 mg s.c. 1 DFL x 1.800 mg	21.600 mg
Bortezomib		16	1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF s.c.  1,3 mg/m <sup>2</sup> x 1,91 m <sup>2</sup> = 2,5 mg 1 DFL x 2,5 mg	40 mg
Lenalidomid		84	25 mg p.o.  1 HKP zu 25 mg	2.100 mg
Dexamethason		28	40 mg p.o. <sup>c</sup>  1 TAB zu 40 mg	1.120 mg <sup>b</sup>
<i>Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation</i>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
<i>Konsolidierungsphase</i>				
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	4	1.800 mg s.c. 1 DFL x 1.800 mg	7.200 mg
Bortezomib		8	1,3 mg/m <sup>2</sup> KOF s.c. 1,3 mg/m <sup>2</sup> x 1,91 m <sup>2</sup> = 2,5 mg 1 DFL x 2,5 mg	20 mg
Lenalidomid		42	25 mg p.o. 1 HKP zu 25 mg	1.050 mg
Dexamethason		14	40 mg p.o. <sup>c</sup> 1 TAB zu 40 mg	560 mg <sup>b</sup>
<p>a: An den Tagen der Isatuximab-Gabe wird die Dexamethason-Dosis i.v. als Prämedikation angewendet.</p> <p>b: An den Tagen der Daratumumab-Gabe wird die Dexamethason-Dosis p.o. als Prämedikation angewendet.</p> <p>c: Die Gabe kann oral oder intravenös erfolgen. Da die orale Gabe wirtschaftlicher ist, wird nur diese dargestellt.</p> <p>DFL: Durchstechflasche; FTA: Filmtablette; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche; i.v.: Intravenös; HKP: Hartkapsel; p.o.: Peroral; s.c.: Subkutan; TAB: Tablette; UTA: Überzogene Tabletten.</p>				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).*

Die Angaben zum Verbrauch basieren auf den Angaben der jeweiligen Fachinformation. Das Statistische Bundesamt legt auf Basis des Mikrozensus 2021 für Erwachsene ein mittleres KG von 77,7 kg und eine mittlere Körpergröße von 172,5 cm zugrunde (Destatis 2023). Hieraus lässt sich anhand der Dubois-Formel eine durchschnittliche KOF von 1,91 m<sup>2</sup> berechnen (Du Bois 1989). Das durchschnittliche KG von Patienten mit Multiplem Myelom in der Versorgungsrealität kann von dem für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogenen KG abweichen.

Der Jahresdurchschnittsverbrauch ergibt sich aus der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr multipliziert mit dem Verbrauch pro Gabe anhand der empfohlenen Dosierung.

### **Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels**

#### ***Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason***

##### *Isatuximab*

Isatuximab wird in einer Dosierung von 10 mg/kg KG intravenös verabreicht. Bei einem mittlerem KG von 77,7 kg ergeben sich 777 mg Verbrauch pro Gabe. Diese Menge kann aus 3 x 100 mg und 1 x 500 mg Durchstechflaschen (DFL) entnommen werden (800 mg pro Gabe). Bei 11 Behandlungstagen ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 8.800 mg (Sanofi 2025b).

##### *Bortezomib*

Bortezomib wird subkutan in einer Dosierung von 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht. Bei einer KOF von 1,91 m<sup>2</sup> ergeben sich 2,5 mg Verbrauch pro Gabe. Diese Menge kann aus 1 x 2,5 mg DFL entnommen werden. Bei 24 Behandlungstagen ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 60 mg (medac 2021).

##### *Lenalidomid*

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg pro Tag oral als Hartkapsel (HKP) verabreicht. Bei 84 Behandlungstagen ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 2.100 mg (AbZ 2024).

##### *Dexamethason*

Dexamethason wird in einer Dosierung von 20 mg pro Tag oral als Tablette (TAB) gegeben. Bei 40 Behandlungstagen ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 800 mg (TAD 2022a).

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

### **Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

#### ***Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason***

##### *Daratumumab*

Daratumumab kann intravenös oder subkutan verabreicht werden. Bei der intravenösen Gabe beträgt die Dosis 16 mg/kg KG. Bei einem mittlerem KG von 77,7 kg ergeben sich 1.243,2 mg Verbrauch pro Gabe. Diese Menge kann aus 3 x 400 mg und 1 x 100 mg DFL entnommen werden (1.300 mg pro Gabe). Bei 12 Behandlungstagen in der Induktionsphase ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 15.600 mg. In der Konsolidierungsphase ergibt sich bei 4 Behandlungstagen ein Gesamtverbrauch von 5.200 mg (Janssen 2025b).

Daratumumab wird bei subkutaner Gabe in einer Dosierung von 1.800 mg verabreicht. Bei 12 Behandlungstagen in der Induktionsphase ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 21.600 mg. In der Konsolidierungsphase ergibt sich bei 4 Behandlungstagen ein Gesamtverbrauch von 7.200 mg (Janssen 2025a).

*Bortezomib*

Bortezomib wird subkutan in einer Dosierung von 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht. Bei einer KOF von 1,91 m<sup>2</sup> ergeben sich 2,5 mg Verbrauch pro Gabe. Diese Menge kann aus 1 x 2,5 mg DFL entnommen werden. Bei 16 Behandlungstagen in der Induktionsphase ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 40 mg. In der Konsolidierungsphase ergibt sich bei 8 Behandlungstagen ein Gesamtverbrauch von 20 mg (medac 2021).

*Thalidomid*

Thalidomid wird in einer Dosierung von 100 mg p.o. täglich gegeben. Das entspricht 1 UTA zu je 100 mg. Bei 112 Behandlungstagen in der Induktionsphase ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 11.200 mg. In der Konsolidierungsphase ergibt sich bei 56 Behandlungstagen ein Gesamtverbrauch von 5.600 mg (Lipomed 2024).

*Dexamethason*

Dexamethason wird in der Induktionsphase in den Zyklen 1–4 in einer Dosierung von 40 mg pro Tag und in den Zyklen 3–4 in einer Dosierung von 20 mg pro Tag oral als Tablette gegeben. Bei insgesamt 16 Behandlungstagen in der Induktionsphase (10 Behandlungstage zu 40 mg und 6 Behandlungstage zu 20 mg) ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 520 mg. In der Konsolidierungsphase in Zyklus 5–6 wird Dexamethason in einer Dosierung von 20 mg pro Tag oral als Tablette gegeben. Somit ergibt sich bei 8 Behandlungstagen zu 20 mg in der Konsolidierungsphase ein Gesamtverbrauch von 160 mg (TAD 2022a, 2022b).

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

Daratumumab wird subkutan in einer Dosierung von 1.800 mg verabreicht. Bei 12 Behandlungstagen ergibt sich in der Induktionsphase ein Gesamtverbrauch von 21.600 mg. In der Konsolidierungsphase ergibt sich bei 4 Behandlungstagen ein Gesamtverbrauch von 7.200 mg (Janssen 2025a).

*Bortezomib*

Bortezomib wird subkutan in einer Dosierung von 1,3 mg/m<sup>2</sup> KOF verabreicht. Bei einer KOF von 1,91 m<sup>2</sup> ergeben sich 2,5 mg Verbrauch pro Gabe. Diese Menge kann aus 1 x 2,5 mg DFL entnommen werden. Bei 16 Behandlungstagen in der Induktionsphase ergibt sich ein Gesamtverbrauch von 40 mg. In der Konsolidierungsphase ergibt sich bei 8 Behandlungstagen ein Gesamtverbrauch von 20 mg (medac 2021).

*Lenalidomid*

Lenalidomid wird in einer Dosierung von 25 mg pro Tag oral als HKP verabreicht. Bei 84 Behandlungstagen ergibt sich in der Induktionsphase ein Gesamtverbrauch von 2.100 mg. In der Konsolidierungsphase ergibt sich bei 42 Behandlungstagen ein Gesamtverbrauch von 1.050 mg (AbZ 2024).

*Dexamethason*

Dexamethason wird in einer Dosierung von 40 mg pro Tag oral als Tablette gegeben. Bei 28 Behandlungstagen ergibt sich in der Induktionsphase ein Gesamtverbrauch von 1.120 mg. In der Konsolidierungsphase ergibt sich bei 14 Behandlungstagen ein Gesamtverbrauch von 560 mg (TAD 2022b).

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

*Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Isatuximab (SARCLISA® 20mg/ml Konz.z.Her.e.Inf.-L.) PZN: 16007174	AVP: 333,96 € (100 mg, Infusionslösungskonzentrat, N1, 1 St)	314,33 € [1,77€ <sup>a</sup> ; 17,86 € <sup>b</sup> ]
Isatuximab (SARCLISA® 20mg/ml Konz.z.Her.e.Inf.-L.) PZN: 16007197	AVP: 1.621,58 € (500 mg, Infusionslösungskonzentrat, N1, 1 St)	1.530,49 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 89,32 € <sup>b</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Bortezomib (BORTEZOMIB medac 2,5 mg Plv.z.Her.e.Inj.- Lsg.Dsfl.) PZN: 14290869	AVP: 185,37 € (2,5 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, N1, 1 St)	175,34 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 8,26 € <sup>b</sup> ]
Lenalidomid (LENALIDOMID AbZ 25 mg Hartkapseln) PZN: 18372860	FB: 117,32 € (25 mg, Hartkapseln, N3, 63 St)	107,17 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 8,38 € <sup>d</sup> ]
Dexamethason (DEXAMETHASON TAD® 20 mg Tabletten) PZN: 13721936	FB: 118,88 € (20 mg, Tabletten, N3, 50 St)	117,11 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,00 € <sup>e</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Bortezomib (BORTEZOMIB medac 2,5 mg Plv.z.Her.e.Inj.- Lsg.Dsfl.) PZN: 14290869	AVP: 185,37 € (2,5 mg, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, N1, 1 St)	175,34 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 8,26 € <sup>b</sup> ]
Daratumumab (DARZALEX® 1.800 mg Injektionslösung Durchstechfl.) PZN: 16354059	AVP: 5.809,87 € (1.800 mg, Injektionslösung, N1, 1 St)	5.808,10 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,00 €]
Daratumumab (DARZALEX® 20 mg/ml 100mg/5ml Konz.z.Her.e.Inf.-L.) PZN: 11564467	AVP: 467,73 € (100 mg, Infusionslösungskonzentrat, N1, 1 St)	465,96 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,00 €]
Daratumumab (DARZALEX® 20 mg/ml 400mg/20ml Konz.z.Her.e.Inf.-L.) PZN: 11564473	AVP: 1.827,57 € (400 mg, Infusionslösungskonzentrat, N1, 1 St)	1.825,80 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,00 €]
Dexamethason (DEXAMETHASON TAD® 40 mg Tabletten) PZN: 13721965	FB: 188,03 € (40 mg, Tabletten, N2, 50 St)	186,26 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,00 € <sup>e</sup> ]
Dexamethason (DEXAMETHASON TAD® 20 mg Tabletten) PZN: 13721936	AVP: 118,88 € (20 mg, Tabletten, N3, 50 St)	117,11 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 0,00 € <sup>e</sup> ]

<b>Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</b>	<b>Kosten pro Packung (zum Beispiel Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)</b>	<b>Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro</b>
Lenalidomid (LENALIDOMID AbZ 25 mg Hartkapseln) PZN: 18372860	FB: 117,32 € (25 mg, Hartkapseln, N3, 63 St)	107,17 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 8,38 € <sup>d</sup> ]
Thalidomid (THALIDOMID Lipomed 100 mg überzogene Tabletten) PZN: 18447345	AVP: 706,69 € (100 mg, überzogene Tabletten, N1, 30 St)	616,92 € [1,77 € <sup>a</sup> ; 88,00 € <sup>b,c</sup> ]
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Arzneimittel.  b: Rabatt für nichtfestbetragsgebundene Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 1 und 1b.  c: Patentfreie, wirkstoffgl. Arzneimittel gemäß § 130a SGB V Abs. 3b  d: Bei der standardisierten Kostenberechnung wurde bei Festbetragsarzneimitteln standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 Euro der 10 %ige Abschlag vom Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsgeregelten Arzneimittel in der Realität entfällt.  e: Ein Herstellerrabatt ist aufgrund des vorliegenden Solitärstatus nicht zu veranschlagen.  AVP: Apothekenverkaufspreis; Durchstechfl.: Durchstechflasche; FB: Festbetrag; i.v.: Intravenös;  Konz.z.Her.e.Inf.-L.: Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Plv.z.Her.e.Inj.-Lsg.Dsfl.: Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Durchstechflasche; PZN: Pharmazentralnummer; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück; wirkstoffgl.: Wirkstoffgleich.  Quellen: AbZ 2024; Janssen 2025a, 2025b; Lipomed 2024; medac 2021; Sanofi 2025b; TAD 2022a, 2022b</p>		

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Wirkstoffe des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT werden basierend auf den Preisen der Lauer-Taxe berechnet (Lauer-Fischer GmbH 2025). Vom gelisteten Apothekenverkaufspreis (AVP) wurden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V abgezogen: d. h. der Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1a SGB V auf verschreibungspflichtige Präparate in Höhe von 1,77 € (Stand 01.07.2025), der Herstellerrabatt für patentgeschützte Arzneimittel nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % bzw. der Herstellerrabatt für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel in Höhe von 10 % des Abgabepreises pharmazeutischer Unternehmer (ApU). Bei Festbetragsarzneimitteln wurde ebenfalls standardmäßig ausgehend vom Festbetrag neben dem Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € der 10%ige Abschlag vom ApU nach § 130a Abs. 3b SGB V abgezogen, auch wenn dieser Herstellerrabatt für manche festbetragsgeregelten Arzneimittel in der Realität entfällt. Im Fall eines Solitärstatus des Arzneimittels ist der Herstellerabschlag nicht zu veranschlagen. Ansonsten wurde jeweils das günstigste Arzneimittel sowie die für die Behandlung zweckmäßigste und wirtschaftlichste verordnungsfähige Packungsgröße ausgewählt. Für die Gabe von Injektionslösungen wurde angenommen, dass ein bei dem jeweiligen Verbrauch pro Gabe anfallender Verwurf nicht für

die nächste Gabe aufbewahrt werden kann. Der Stand der Informationen aus der Lauer-Taxe ist der 01.07.2025.

### *Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende Autologe Stammzelltransplantation*

Für die Durchführung der Hochdosischemotherapie mit Melphalan und die anschließende ASZT ist ein stationärer Aufenthalt erforderlich. Es werden zwei separate Aufenthalte benötigt, einer für die Entnahme der Stammzellen und ein weiterer für die Hochdosischemotherapie und die Gabe der Stammzellen (G-BA 2020).

Die Kosten für den stationären Aufenthalt basieren zum einen auf den Fallpauschalenerlösen. Diese berechnen sich durch die Multiplikation der Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG (Diagnosis Related Group) und des Bundesbasisfallwerts 2025 (4.394,22 €) (GKV-Spitzenverband 2025). Zusätzlich wird der Pflegeerlös berücksichtigt, welcher sich aus der Multiplikation der mittleren Verweildauer der DRG, des Pflegeentgeltwerts gemäß § 15 Abs. 2a Krankenhausentgeltgesetz (KHEntgG) (seit dem 28. März 2024: 250,00 €) (BGBl 2024) sowie der behandlungsspezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation ergibt. Die relevanten DRG-Fallpauschalen werden entsprechend den Tragenden Gründen des G-BA eines früheren Verfahrens im vorliegenden AWG aufgeführt (G-BA 2020).

Tabelle 3-18: Kosten der Hochdosischemotherapie mit Melphalan und der anschließenden Autologen Stammzelltransplantation

DRG	Mittlere Verweildauer	DRG-Bewertungsrelation (Hauptabteilung)	Bundesbasisfallwert	Pflegeerlös Bewertungsrelation	Pflegeentgeltwert	Fallpauschalenerlös <sup>a</sup>	Pflegeerlös <sup>b</sup>	Summe <sup>c</sup>
A42C	4,2	0,809	4.394,22 €	0,8430	250,00 €	3.554,92 €	885,15 €	4.440,07 €
A15D	19,0	3,823	4.394,22 €	1,0538	250,00 €	16.799,10 €	5.005,55 €	21.804,65 €

a: Multiplikation der DRG-Bewertungsrelation (Hauptabteilung) mit dem Bundesbasisfallwert von 2025.  
b: Multiplikation der mittleren Verweildauer, der Pflegeerlös Bewertungsrelation und dem Pflegeentgeltwert.  
c: Summe aus Fallpauschalenerlös und Pflegeerlös.  
DRG: Diagnosis Related Group  
Quellen: BGBl 2024; GKV-Spitzenverband 2025; InEK 2025

Das Gesamtentgelt für die DRG A42C (Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter >15 Jahre, ohne schwerste Komplikationen oder Komorbiditäten (Complications or Comorbidities, CC), ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation) beträgt bei einer mittleren Verweildauer von 4,2 Tagen insgesamt 4.440,07 €. Dies setzt sich aus einem Fallpauschalenerlös von 3.554,92 € (0,809 x 4.394,22 €) und einem Pflegeerlös von 885,15 € (4,2 Tage x 0,8430 x 250,00 €) zusammen (BGBl 2024; GKV-Spitzenverband 2025; InEK 2025).

Für die DRG A15D (Knochenmarktransplantation/Stammzelltransfusion, autogen, bei Plasmozytom, ohne bestimmte Entnahme, ohne Stammzellboost) beläuft sich das Gesamtentgelt bei einer mittleren Verweildauer von 19,0 Tagen auf 21.804,65 €, bestehend aus einem Fallpauschalenerlös von 16.799,10 € (3,823 x 4.394,22 €) und einem Pflegeerlös von 5.005,55 € (19,0 Tage x 1,0538 x 250,00 €) (BGBI 2024; GKV-Spitzenverband 2025; InEK 2025).

Die tatsächlichen Kosten für die Hochdosistherapie mit Melphalan und die anschließende autologe Stammzelltransplantation können variieren. Abhängig vom Komplexitätsgrad des Falles, möglichen Nebendiagnosen, eventuellen Beatmungsstunden und der Verweildauer können verschiedene Schweregrade der DRG entstehen, die zu unterschiedlichen Bewertungsrelationen und somit zu abweichenden DRG-Erlösen führen. Zudem können die Kosten abweichen, wenn die Stammzellentnahme ambulant durchgeführt wird.

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.*

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr		
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>						
<b>Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason</b>						
<i>Induktionsphase</i>						
Isatuximab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i>				
		Dexamethason i.v. 20 mg	5 (Zyklus 1) 3 (Zyklus 2-3)	11		
		Montelukast p.o. 10 mg	5 (Zyklus 1)	5		
		Paracetamol p.o. 500–1.000 mg	5 (Zyklus 1) 3 (Zyklus 2-3)	11		
		Famotidin p.o. 20 mg	5 (Zyklus 1) 3 (Zyklus 2-3)	11		
		Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	5 (Zyklus 1) 3 (Zyklus 2-3)	11		
		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i>				
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	5 (Zyklus 1) 3 (Zyklus 2-3)	11		
		Bortezomib		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i>		
				Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	8 (Zyklus 1-3)	24
Lenalidomid		<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i>				
		HBs-Antigen (GOP 32781)	1	1		
		Anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	1		
Dexamethason		-	-	-		
<i>Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation</i>						

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende ASZT	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	-	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<b>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason</b>				
<i>Induktionsphase</i>				
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i>		
		Dexamethason p.o. 40 mg	4 (Zyklus 1–2) 1 (Zyklus 3–4)	10
		Dexamethason p.o. 20 mg	1 (Zyklus 3–4)	2
		Paracetamol p.o. 500–1.000 mg	4 (Zyklus 1–2) 2 (Zyklus 3–4)	12
		Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	4 (Zyklus 1–2) 2 (Zyklus 3–4)	12
		HBs-Antigen (GOP 32781)	1	1
		Anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	1
		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i>		
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) <sup>a</sup>	4 (Zyklus 1–2) 2 (Zyklus 3–4)	12
		Bortezomib		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i>
Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4 (Zyklus 1–4)			16
Thalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
<i>Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation</i>				

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende ASZT	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	-	-	-
<i>Konsolidierungsphase</i>				
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i>		
		Dexamethason p.o. 20 mg	2 (Zyklus 5–6)	4
		Paracetamol p.o. 500–1.000 mg	2 (Zyklus 5–6)	4
		Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	2 (Zyklus 5–6)	4
		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i>		
Bortezomib		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i>		
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) <sup>a</sup>	2 (Zyklus 5–6)	4
Thalidomid		-	-	-
Dexamethason		-	-	-
<b>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason</b>				
<i>Induktionsphase</i>				
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i>		
		Dexamethason p.o. 40 mg	1 (Zyklus 1–2) 1 (Zyklus 3–4)	4
		Dexamethason p.o. 20 mg	3 (Zyklus 1–2) 1 (Zyklus 3–4)	8
		Paracetamol p.o. 500–1.000 mg	4 (Zyklus 1–2) 2 (Zyklus 3–4)	12
		Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	4 (Zyklus 1–2) 2 (Zyklus 3–4)	12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr	
Bortezomib		HBs-Antigen (GOP 32781)	1	1	
		Anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	1	
		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i>			
		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4 (Zyklus 1–4)	16	
		-	-	-	
Lenalidomid		-	-	-	
Dexamethason		-	-	-	
<i>Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation</i>					
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende ASZT	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	-	-	-	
<i>Konsolidierungsphase</i>					
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i>			
		Dexamethason p.o. 40 mg	1 (Zyklus 5–6)	2	
		Dexamethason p.o. 20 mg	1 (Zyklus 5–6)	2	
		Paracetamol p.o. 500–1.000 mg	2 (Zyklus 5–6)	4	
		Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	2 (Zyklus 5–6)	4	
Bortezomib		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i>			
		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	4 (Zyklus 5–6)	8	
		-	-	-	
Lenalidomid		-	-	-	
Dexamethason		-	-	-	
a: Nur bei intravenöser Anwendung von Daratumumab.					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Anti-HBc-Antikörper: Anti-Hepatitis B-core-Antikörper; ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBs-Antigen: Hepatitis B-surface-Antigen; i.v.: Intravenös; p.o.: Peroral. Quellen: AbZ 2024; GKV-Spitzenverband 2024; Janssen 2025a, 2025b; Lipomed 2024; medac 2021; Sanofi 2025b				

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.*

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

## **Zu bewertendes Arzneimittel**

### ***Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason***

#### *Isatuximab*

Die zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen für eine Therapie mit Isatuximab wurden der entsprechenden Fachinformation sowie der aktuellen Hilfstaxe entnommen (GKV-Spitzenverband 2024; Sanofi 2025b). Durch die Applikation von Isatuximab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern, die der Hilfstaxe entnommen werden können. Zusätzlich wird folgende Begleitmedikation benötigt: Dexamethason i.v. 20 mg, Montelukast p.o. 10 mg, Paracetamol p.o. 500–1.000 mg, Famotidin p.o. 20 mg sowie Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg.

#### *Bortezomib*

Durch die Applikation von Bortezomib ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2024; medac 2021).

### *Lenalidomid*

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

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

### *Dexamethason*

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

### *Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende Autologe Stammzelltransplantation*

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

## **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

### ***Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason***

#### *Daratumumab*

Die zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen für eine Therapie mit Daratumumab wurden der entsprechenden Fachinformation sowie der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der HBV-Infektion entnommen (AWMF 2021; Janssen 2025a, 2025b).

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

Durch die intravenöse Applikation von Daratumumab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern, die der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2024). Für die subkutane Applikation von Daratumumab fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Zusätzlich wird folgende Begleitmedikation benötigt: Dexamethason p.o. 40 mg, Dexamethason p.o. 20 mg, Paracetamol p.o. 500–1.000 mg sowie Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg.

#### *Bortezomib*

Durch die Applikation von Bortezomib ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2024; medac 2021).

#### *Thalidomid*

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

#### *Dexamethason*

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

#### *Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende Autologe Stammzelltransplantation*

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

#### ***Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason***

##### *Daratumumab*

Die zusätzlich erforderlichen GKV-Leistungen für eine Therapie mit Daratumumab wurden der entsprechenden Fachinformation sowie der S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der HBV-Infektion entnommen (AWMF 2021; Janssen 2025a, 2025b).

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

Für die subkutane Applikation von Daratumumab fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an.

Zusätzlich wird folgende Begleitmedikation benötigt: Dexamethason p.o. 40 mg, Dexamethason p.o. 20 mg, Paracetamol p.o. 500–1.000 mg sowie Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg.

#### *Bortezomib*

Durch die Applikation von Bortezomib ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die der Hilfstaxe entnommen werden können (GKV-Spitzenverband 2024; medac 2021).

*Lenalidomid*

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

*Dexamethason*

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

*Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende Autologe Stammzelltransplantation*

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

<b>Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung</b>	<b>Kosten pro Leistung in Euro</b>
<b>Prä- bzw. Postmedikation</b>	
Dexamethason i.v. (20 mg) <sup>a</sup>	2,51 €
Dexamethason p.o. (40 mg)	3,73 €
Dexamethason p.o. (20 mg)	2,34 €
Montelukast p.o. (10 mg)	0,82 €
Paracetamol p.o. (500–1.000 mg)	0,16 €–0,29 €
Famotidin p.o. (20 mg)	0,18 €
Dimetinden i.v. (1 mg/10 kg) <sup>b</sup>	7,02 €
<b>Zusätzliche notwendige GKV-Leistungen</b>	
HBs-Antigen (GOP 32781)	5,06 €
Anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,43 €
<b>Sonstige GKV-Leistungen</b>	
Herstellung einer Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	100,00 €
Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	100,00 €
a: 3 Ampullen à 8 mg Dexamethason ist die wirtschaftlichste Kombination, um die geforderte Wirkstärke von 20 mg für Dexamethason (intravenös) zu erhalten. b: 2 Ampullen à 4 mg Dimetinden sind notwendig, um die geforderte Wirkstärke von 7,7 mg zu erhalten. Anti-HBc-Antikörper: Anti-Hepatitis B-core-Antikörper; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBs-Antigen: Hepatitis B-surface-Antigen; i.v.: Intravenös; p.o.: Peroral. Quellen: AWMF 2021; GKV-Spitzenverband 2024; KBV 2025; Lauer-Fischer GmbH 2025	

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern und für die Herstellung zytostatikahaltiger parenteraler Zubereitungen von maximal 100,00 € pro applikationsfertiger Zubereitung wurden dem Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung) – Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen mit Stand vom 15. Oktober 2024 entnommen (GKV-Spitzenverband 2024).

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<b>Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason</b>				
<i>Induktionsphase</i>				
Isatuximab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i>		
		Dexamethason i.v. 20 mg	11 x 2,51 € = 27,64 €	
		Montelukast p.o. 10 mg	5 x 0,82 € = 4,08 €	
		Paracetamol p.o. 500–1.000 mg	11 x 0,16 € = 1,73 € 11 x 0,29 € = 3,24 €	
		Famotidin p.o. 20 mg	11 x 0,18 € = 1,95 €	
		Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	11 x 7,02 € = 77,22 €	
		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i>		
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	11 x 100,00 € = 1.100,00 €	
		Bortezomib	<i>Sonstige GKV-Leistung:</i>	
			Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	24 x 100,00 € = 2.400,00 €
Lenalidomid	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i>			
	HBs-Antigen (GOP 32781)	5,06 €		
	Anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,43 €		
Dexamethason	-	-		
<i>Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation</i>				

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Hochdosismotherapie mit Melphalan und anschließende ASZT	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzell- transplantation geeignet sind.	-	-
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>			
<b>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason</b>			
<i>Induktionsphase</i>			
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzell- transplantation geeignet sind.	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i>	
		Dexamethason p.o. 40 mg	10 x 3,73 € = 37,25 €
		Dexamethason p.o. 20 mg	2 x 2,34 € = 4,68 €
		Paracetamol p.o. 500–1.000 mg	12 x 0,16 € = 1,89 € 12 x 0,29 € = 3,53 €
		Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	12 x 7,02 € = 84,24 €
		HBs-Antigen (GOP 32781)	5,06 €
		Anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,43 €
		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i>	
		Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) <sup>a</sup>	12 x 100,00 € = 1.200,00 €
		Bortezomib	
Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	16 x 100,00 € = 1.600,00 €		
Thalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
<i>Hochdosismotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation</i>			
Hochdosismotherapie mit Melphalan und anschließende ASZT	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzell-	-	-

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
	transplantation geeignet sind.		
<i>Konsolidierungsphase</i>			
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzell- transplantation geeignet sind.	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i>	
		Dexamethason p.o. 20 mg	4 x 2,34 € = 9,37 €
		Paracetamol p.o. 500–1.000 mg	4 x 0,16 € = 0,63 € 4 x 0,29 € = 1,18 €
		Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	4 x 7,02 € = 28,08 €
		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i>	
	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe) <sup>a</sup>	4 x 100,00 € = 400,00 €	
Bortezomib		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i>	
		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	8 x 100,00 € = 800,00 €
Thalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
<b>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason</b>			
<i>Induktionsphase</i>			
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzell- transplantation geeignet sind.	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i>	
		Dexamethason p.o. 40 mg	4 x 3,73 € = 14,90 €
		Dexamethason p.o. 20 mg	8 x 2,34 € = 18,74 €
		Paracetamol p.o. 500–1.000 mg	12 x 0,16 € = 1,89 € 12 x 0,29 € = 3,53 €
		Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	12 x 7,02 € = 84,24 €
		HBs-Antigen (GOP 32781)	5,06 €
		Anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	5,43 €
Bortezomib		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i>	
		Herstellung einer zytostatikahaltigen,	16 x 100,00 € = 1.600,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
<i>Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation</i>			
Hochdosischemotherapie mit Melphalan und anschließende ASZT	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzell- transplantation geeignet sind.	-	-
<i>Konsolidierungsphase</i>			
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzell- transplantation geeignet sind.	<i>Zusätzliche GKV-Leistung:</i>	
		Dexamethason p.o. 40 mg	2 x 3,73 € = 7,45 €
		Dexamethason p.o. 20 mg	2 x 2,34 € = 4,68 €
		Paracetamol p.o. 500–1.000 mg	4 x 0,16 € = 0,63 € 4 x 0,29 € = 1,18 €
		Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg	4 x 7,02 € = 28,08 €
Bortezomib		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i>	
		Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Lösung (Hilfstaxe)	8 x 100,00 € = 800,00 €
Lenalidomid		-	-
Dexamethason		-	-
<p>a: Nur bei intravenöser Anwendung von Daratumumab.</p> <p>Anti-HBc-Antikörper: Anti-Hepatitis B-core-Antikörper; ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; HBs-Antigen: Hepatitis B- surface-Antigen; i.v.: Intravenös; p.o.: Peroral.</p> <p>Quellen: AbZ 2024; AWMF 2021; GKV-Spitzenverband 2024; Janssen 2025a, 2025b; KBV 2025; Lipomed 2024; medac 2021; Sanofi 2025b</p>			

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-

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

Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<b>Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason</b>					
<i>Induktionsphase</i>					
Isatuximab	Erwachsene mit neu diagnostizierte m Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	27.208,28 €	112,62 € - 114,12 €	1.100,00 €	28.420,90 € - 28.422,40 €
+ Bortezomib		4.208,16 €	-	2.400,00 €	6.608,16 €
+ Lenalidomid		142,89 €	10,49 €	-	153,38 €
+ Dexamethason		93,69 €	-	-	93,69 €
Gesamt Induktionsphase		31.653,02 €	123,11 € - 124,61 €	3.500,00 €	35.276,12 € - 35.277,63 €
<i>Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation</i>					
DRG A42C (Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter >15 Jahre, ohne schwerste CC, ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation)	Erwachsene mit neu diagnostizierte m Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	-	-	-	4.440,07 € <sup>b</sup>
DRG A15D (Knochenmarktransplantation/ Stammzelltransfusion, autogen, bei Plasmozytom, ohne bestimmte Entnahme)		-	-	-	21.804,65 € <sup>b</sup>

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Gesamt Hochdosischemotherapie und ASZT		-	-	-	26.244,72 €
<b>Gesamt</b>	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	31.653,02 €	123,11 € - 124,61 €	3.500,00 €	61.520,84 € - 61.522,35 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<b>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason</b>					
<i>Induktionsphase</i>					
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	<b>Intravenös</b>			
		71.320,32 €	138,55 € - 140,20 €	1.200,00 €	72.658,87 € - 72.660,52 €
		<b>Subkutan</b>			
		69.697,20 €	138,55 € - 140,20 €	-	69.835,75 € - 69.837,40 €
+ Bortezomib		2.805,44 €	-	1.600,00 €	4.405,44 €
+ Thalidomid		2.303,17 €	-	-	2.303,17 €
+ Dexamethason	51,31 €	-	-	51,31 €	
Gesamt Induktionsphase <sup>a</sup>		74.857,11€	138,55 € - 140,20 €	1.600,00 €	76.595,67 € - 76.597,31 €
<i>Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation</i>					
DRG A42C (Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter >15 Jahre, ohne schwerste CC, ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation)	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	-	-	-	4.440,07 € <sup>b</sup>

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
DRG A15D (Knochenmarkstransplantation/ Stammzelltransfusion, autogen, bei Plasmozytom, ohne bestimmte Entnahme)		-	-	-	21.804,65 € <sup>b</sup>
Gesamt Hochdosischemotherapie und ASZT		-	-	-	26.244,72 €
<i>Konsolidierungsphase</i>					
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	<i>Intravenös</i>			
		23.773,44 €	38,08 € - 38,63 €	400,00 €	24.211,52 € - 24.212,07 €
		<i>Subkutan</i>			
		23.232,40 €	38,08 € - 38,63 €	-	23.270,48 € - 23.271,03 €
+ Bortezomib		1.402,72 €	-	800,00	2.202,72 €
+ Thalidomid		1.151,58 €	-	-	1.151,58 €
+ Dexamethason		18,74 €	-	-	18,74 €
Gesamt Konsolidierungsphase <sup>a</sup>		25.805,44 €	38,08 € - 38,63 €	800,00	26.643,52 € - 26.644,07 €
<b>Gesamt<sup>a</sup></b>		100.662,55 €	176,63 € - 178,82 €	2.400,00 €	129.483,91 € - 129.486,10 €
<b>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason</b>					
<i>Induktionsphase</i>					
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	69.697,20 €	130,26 € - 131,90 €	-	69.827,46 € - 69.829,10 €
+ Bortezomib		2.805,44 €	-	1.600,00 €	4.405,44 €
+ Lenalidomid		142,89 €	-	-	142,89 €
+ Dexamethason		104,31 €	-	-	104,31 €
Gesamt Induktionsphase		72.749,83 €	130,26 € - 131,90 €	1.600,00 €	74.480,09 € - 74.481,73 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
<i>Hochdosischemotherapie mit Melphalan und autologe Stammzelltransplantation</i>					
DRG A42C (Stammzellentnahme bei Eigenspender ohne Chemotherapie, Alter >15 Jahre, ohne schwerste CC, ohne Sepsis, ohne komplizierende Konstellation)	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	-	-	-	4.440,07 € <sup>b</sup>
DRG A15D (Knochenmarkstransplantation/ Stammzelltransfusion, autogen, bei Plasmozytom, ohne bestimmte Entnahme)		-	-	-	21.804,65 € <sup>b</sup>
Gesamt Hochdosischemotherapie und ASZT		-	-	-	26.244,72 €
<i>Konsolidierungsphase</i>					
Daratumumab	Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	23.232,40 €	40,84 € - 41,39 €	-	23.273,24 € - 23.273,79 €
+ Bortezomib		1.402,72 €	-	800,00 €	2.202,72 €
+ Lenalidomid		71,44 €	-	-	71,44 €
+ Dexamethason		52,15 €	-	-	52,15 €
Gesamt Konsolidierungsphase		24.758,72 €	40,84 € - 41,39 €	800,00 €	25.599,56 € - 25.600,11 €
<b>Gesamt</b>		97.508,55 €	171,10 € - 173,29 €	2.400,00 €	126.324,37 € - 126.326,56 €
<p>a: Die Berechnungen der Gesamtjahrestherapiekosten von Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason beziehen sich auf die Kosten der subkutanen Anwendung.</p> <p>b: Die Berechnung der Gesamtkosten pro DRG ist Tabelle 3-18 zu entnehmen.</p> <p>ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; DRG: Diagnosis Related Group; CC: Komplikationen oder Komorbiditäten (Complications or Comorbidities); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.</p>					

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapeutiekosten pro Patient in Euro
Quellen: GKV-Spitzenverband 2024; KBV 2025; Lauer-Fischer GmbH 2025; Eigene Berechnungen gemäß Sanofi 2025a					

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

#### **Versorgungsanteil**

Die GKV-Zielpopulation von Isatuximab (SARCLISA®) in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine ASZT geeignet sind, umfasst 1.514 bis 1.623 Patienten, siehe Abschnitt 3.2.4.

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

#### **Kontraindikationen**

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

#### **Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich**

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

Die in Abschnitt 3.2.4 hergeleitete Anzahl an GKV-versicherten Patienten in der Zielpopulation stellt das maximale Marktpotential im Rahmen der GKV dar. Insgesamt wird jedoch

voraussichtlich nur ein wesentlich geringerer Anteil für die Behandlung mit Isatuximab in Frage kommen. Auf Basis der zuvor genannten Gründe kann davon ausgegangen werden, dass sich daher Jahrestherapiekosten ergeben, die deutlich unter den in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Kosten liegen.

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

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

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

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

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

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

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

Abschnitt 3.3.3: Die Preisangaben wurden der Lauer-Taxe mit Stand 01.07.2025 unter Berücksichtigung der geltenden und tatsächlich in der Lauer-Taxe sichtbaren Rabatte gemäß der §§ 130 und 130a SGB V entnommen.

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

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

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

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. AbZ-Pharma GmbH (AbZ) 2024. *Fachinformation Lenalidomid AbZ Hartkapseln*: Stand: März 2024. Verfügbar unter: <https://www.abz.de/assets/products/de/label/Lenalidomid%20AbZ%20Hartkapseln%20-%207.pdf?pzn=17216744>, abgerufen am: 09.07.2025.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) 2021. *S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion: (AWMF-Register-Nr. 021-11)*. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-0111\\_S3\\_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion\\_2021-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-0111_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf), abgerufen am: 09.07.2025.
3. Bundesgesetzblatt (BGBl) 2024. *Jahrgang 2024 Teil I Nr. 105, ausgegeben zu Bonn am 27. März 2024: Gesetz zur Förderung der Qualität der stationären Versorgung durch Transparenz (Krankenhaustransparenzgesetz) vom 22. März 2024*. Verfügbar unter: [https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2024/105/regelungstext.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2024/105/regelungstext.pdf?__blob=publicationFile&v=2), abgerufen am: 09.07.2025.
4. Du Bois D. und Du Bois E. F. 1916. *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. 1916. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 5 (5), S. 303-11; discussion 312-3.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason)*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/40->

268-6794/2020-08-20\_AM-RL-XII\_Daratumumab\_D-522\_TrG.pdf, abgerufen am: 09.07.2025.

6. GKV-Spitzenverband 2024. *Anlage 3: Preisbildung für parenterale Lösungen, 10. Ergänzungsvereinbarung. Stand: 15. Oktober 2024.* Verfügbar unter: [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](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), abgerufen am: 09.07.2025.
7. GKV-Spitzenverband 2025. *Vereinbarung gemäß § 10 Absatz 9 KHEntg für den Vereinbarungszeitraum 2025.* Verfügbar unter: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH\\_BBFW\\_2025.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/krankenhaeuser/budgetverhandlungen/bundesbasisfallwert/KH_BBFW_2025.pdf), abgerufen am: 09.07.2025.
8. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK) 2025. *Fallpauschalenkatalog 2025.* Verfügbar unter: <https://www.g-drg.de/ag-drg-system-2025/fallpauschalen-katalog/fallpauschalen-katalog-2025>, abgerufen am: 09.07.2025.
9. Janssen-Cilag International NV (Janssen) 2025a. *Fachinformation DARZALEX® 1.800 mg Injektionslösung: Stand: April 2025.* Verfügbar unter: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Germany/SMPC/DE-PL-0063.pdf>, abgerufen am: 09.07.2025.
10. Janssen-Cilag International NV (Janssen) 2025b. *Fachinformation DARZALEX® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: April 2025.* Verfügbar unter: <https://static.janssen-emea.com/sites/default/files/Germany/SMPC/DE-PL-0009.pdf>, abgerufen am: 09.07.2025.
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2025. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 3. Quartal 2025.* Verfügbar unter: <https://ebm.kbv.de/>, abgerufen am: 09.07.2025.
12. Lauer-Fischer GmbH 2025. *Lauer-Taxe® Online: Datenstand: 01.07.2025.* Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, abgerufen am: 09.07.2025.
13. Lipomed GmbH (Lipomed) 2024. *Fachinformation Thalidomid Lipomed 100 mg überzogene Tabletten: Stand: Mai 2024.* Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025386/thalidomid-lipomed-100-mg-ueberzogene-tabletten>, abgerufen am: 21.07.2025.
14. medac 2021. *Fachinformation Bortezomib medac 2,5 mg: Stand: November 2021.* Verfügbar unter: [https://www.medac.eu/fileadmin/user\\_upload/medac-eu/SPCs/Germany/spc-de-Bortezomib\\_medac\\_\\_2\\_5mg.pdf](https://www.medac.eu/fileadmin/user_upload/medac-eu/SPCs/Germany/spc-de-Bortezomib_medac__2_5mg.pdf), abgerufen am: 09.07.2025.
15. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025a. *Berechnungen der Jahrestherapiekosten für neudiagnostizierte MM-Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.*

16. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025b. *Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2025.*
17. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2023. *Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht.* Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#>, abgerufen am: 09.07.2025.
18. TAD Pharma GmbH (TAD) 2022a. *Fachinformation Dexamethason TAD® 20 mg: Stand: Januar 2022.* Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, abgerufen am: 09.07.2025.
19. TAD Pharma GmbH (TAD) 2022b. *Fachinformation Dexamethason TAD® 40 mg: Stand: Januar 2022.* Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx>, abgerufen am: 09.07.2025.

### 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

#### 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die folgenden Angaben zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung wurden der Fachinformationen von SARCLISA<sup>®</sup> mit Stand Juli 2025 entnommen (Sanofi 2025).

#### **Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen**

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

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

##### ***Prämedikation***

##### *Prävention von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion*

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

- 40 mg Dexamethason oral oder intravenös (oder 20 mg oral oder intravenös bei Patienten  $\geq 75$  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.

- 10 mg Montelukast oral (oder Äquivalent), mindestens in Zyklus 1.
- 650 mg bis 1.000 mg Paracetamol oral (oder Äquivalent).
- H<sub>2</sub>-Antagonisten (50 mg Ranitidin i. v. oder Äquivalent [z. B. Cimetidin]) oder orale Protonenpumpenhemmer (z. B. Omeprazol, Esomeprazol).

- 25 mg bis 50 mg Diphenhydramin intravenös oder oral (oder Äquivalent [z. B. Cetirizin, Promethazin, Dexchlorpheniramin]). Zumindest während der ersten 4 Infusionen sollte die intravenöse Anwendung bevorzugt werden.

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

Die empfohlenen Arzneimittel zur Prämedikation sind 15-60 Minuten vor Beginn der SARCLISA-Infusion anzuwenden. Wenn bei Patienten nach den ersten 4 Anwendungen von SARCLISA keine Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion auftritt, kann der Bedarf einer weiteren Prämedikation überdacht werden.

#### *Behandlung von Neutropenien*

Die Anwendung koloniestimulierender Faktoren (z. B. G-CSF) ist zu erwägen, um das Risiko von Neutropenien zu minimieren. Tritt eine Neutropenie vom Grad 3 oder Grad 4 oder eine febrile Neutropenie und/oder neutropenische Infektion auf, ist die Anwendung von SARCLISA bis zur Erholung aufzuschieben oder zu unterbrechen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

#### *Prävention von Infektionen*

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

#### **Dosierung**

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

Die Dosierungsschemata für SARCLISA sind in Tabelle 3-23, Tabelle 3-24 und Tabelle 3-25 aufgeführt:

Tabelle 3-23: SARCLISA-Dosierungsschema in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason

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

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

Tabelle 3-24: 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 3-25: 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 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/1,73m<sup>2</sup>) bis schwerer (GFR  $< 30$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>) Nierenfunktionsstörung, einschließlich terminaler Niereninsuffizienz (GFR  $< 15$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), 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]  $> ULN$ ). 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 3-26 angegebenen Infusionsgeschwindigkeit intravenös anzuwenden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die schrittweise Steigerung der Infusionsgeschwindigkeit ist nur in Betracht zu ziehen, wenn keine Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Tabelle 3-26: Infusionsgeschwindigkeiten bei Anwendung von SARCLISA

	<b>Verdünnungs- volumen</b>	<b>Initiale Geschwindig- keit</b>	<b>Reaktion im Zusammen- hang mit einer Infusion bleibt aus</b>	<b>Steigerung der Geschwindigkeit</b>	<b>Maximale Geschwindig- keit</b>
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  $\leq 1$  (leicht) kann die SARCLISA-Infusion mit halber anfänglicher Infusionsgeschwindigkeit unter engmaschiger Überwachung und bei Bedarf mit unterstützender Behandlung wieder aufgenommen werden. Treten nach 30 Minuten keine erneuten Symptome auf, kann die Infusionsgeschwindigkeit auf die Anfangsgeschwindigkeit erhöht und anschließend wie in Tabelle 3-26 angegeben schrittweise erhöht werden.
- Wenn die Symptome nach Unterbrechung der SARCLISA-Infusion nicht schnell abklingen oder sich nicht auf Grad  $\leq 1$  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  $\geq 3$  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-

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  $\leq 1$  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<sup>(1)</sup> 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<sup>(1)</sup> 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).

<sup>(1)</sup> 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  $\geq 3$ , 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 Immundefixationsassays (IFE) detektiert werden könnte. Diese Methoden werden zur klinischen Überwachung des endogenen M-Proteins angewendet (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation). Diese Interferenz kann die Genauigkeit beim Bestimmen des kompletten Ansprechens (*Complete Response*, CR) bei einigen Patienten mit

IgG-Kappa-Myelomprotein beeinflussen. Zweiundzwanzig Patienten im Isa-Pd-Arm, die die VGPR (*Very Good Partial Response*, sehr gutes partielles Ansprechen)-Kriterien mit nur geringer positiver Immunfixation erfüllten, wurden auf Interferenz untersucht. Serumproben dieser Patienten wurden mittels Massenspektrometrie untersucht, um das Isatuximab-Signal vom Signal des Myelom-M-Proteins zu trennen. Von den 27 Patienten im Isa-Kd-Arm, bei denen eine mögliche Interferenz identifiziert und die mittels Massenspektrometrie auf dem Sensitivitätsniveau des Immunfixationstests (25 mg/dl) untersucht wurden, zeigten 15 der non-CR (*non-Complete Response*)-Patienten, laut unabhängigem Gremium (*Independent Response Committee*, ICR), kein nachweisbares residuales Myelom-M-Protein. Unter diesen 15 Patienten hatten 11 Patienten < 5 % Plasmazellen im Knochenmark. Dies deutet darauf hin, dass 11 (6,1 %) weitere der 179 mit Isa-Kd behandelten Patienten eine CR als bestes Ansprechen erzielt haben könnten, was eine mögliche CR-Rate von 45,8 % bedeuten würde (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

### **Ältere Patienten**

Es liegen nur begrenzte Daten zu älteren Patienten  $\geq 85$  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

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-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

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

Für Isatuximab wird kein Zusatznutzen beansprucht.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

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

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang I Ib des EPAR (Stand Juni 2025) übernommen (EMA 2025a).

**IIB. Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch**

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

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

Für Isatuximab wird kein Zusatznutzen beansprucht.

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

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

**3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

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

Die folgende Beschreibung wurde dem Risk Management Plan (RMP) für SARCLISA® (Isatuximab) entnommen (EMA 2025b).

Tabelle 3-27: Maßnahmen zur Risikominimierung aus dem EU Risk-Management-Plan

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

### Behördlich beauftragte Schulungsmaterialien

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

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

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

Für Isatuximab wird kein Zusatznutzen beansprucht.

### **3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

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

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

Für Isatuximab wird kein Zusatznutzen beansprucht.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

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

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

- Fachinformation SARCLISA® (Sanofi 2025)
- SARCLISA®: RMP (EMA 2025b)
- SARCLISA®: EPAR Product Information Anhänge I-III (EMA 2025a)

### 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. European Medicines Agency (EMA) 2025a. *Assessment Report for Sarclisa / isatuximab (EPAR): Anhänge I-III.*
2. European Medicines Agency (EMA) 2025b. *EU-RISK MANAGEMENT PLAN FOR SARCLISA® (ISATUXIMAB) V2.1.*
3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025. *Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2025.*

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

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

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-28 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-28 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
<b>Dosierung und Art der Anwendung</b>			
1	Prämedikation	Um das Risiko und Ausmaß von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion zu verringern, <u>sollten</u> vor der SARCLISA-Infusion folgende Arzneimittel als Begleitmedikation <u>angewendet werden</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 mg Dexamethason (intravenös an den Tagen der Infusion von Isatuximab und oral an den anderen Tagen)</li> <li>• 10 mg Montelukast oral (oder Äquivalent), mindestens in Zyklus 1.</li> <li>• 650 mg bis 1.000 mg Paracetamol oral (oder Äquivalent).</li> <li>• H2-Antagonisten (50 mg Ranitidin i. v. oder Äquivalent [z. B. Cimetidin]) oder orale Protonenpumpenhemmer (z. B. Omeprazol, Esomeprazol).</li> </ul>	ja

		<ul style="list-style-type: none"> <li>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. (S.1, Abschnitt 4.2)</li> </ul>	
2	Anwendung koloniestimulierender Faktoren	Die Anwendung koloniestimulierender Faktoren (z. B. G-CSF) ist <u>zu erwägen</u> , um das Risiko von Neutropenien zu minimieren. (S.1, Abschnitt 4.2)	nein
3	Antibiotische, antimykotische und antivirale Prophylaxe	Eine antibakterielle und antivirale Prophylaxe (wie z. B. Herpes-zoster-Prophylaxe) gemäß den Therapieleitlinien <u>sollte</u> während der Behandlung <u>erwogen werden</u> . (S.1, Abschnitt 4.2)	nein
<b>Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</b>			
4	Überwachung der Vitalzeichen	Während der gesamten SARCLISA-Infusion <u>sind</u> die Vitalzeichen regelmäßig <u>zu überwachen</u> . (S.3, Abschnitt 4.4)	ja
5	Blutbildkontrolle	Während der Behandlung <u>ist</u> das komplette Blutbild regelmäßig <u>zu kontrollieren</u> . (S.3, Abschnitt 4.4)	ja
6	Überwachung von Infektionsanzeichen	Patienten, die mit SARCLISA behandelt werden, <u>sind</u> engmaschig auf Anzeichen von Infektionen zu <u>überwachen</u> und eine geeignete Standardtherapie <u>ist</u> einzuleiten. (S.3, Abschnitt 4.4.)	ja
7	Untersuchung auf sekundäre Primärtumore	Ärzte <u>sollen</u> Patienten vor und während der Behandlung gemäß den IMWG (International Myeloma Working Group)-Leitlinien auf die Bildung von SPMs sorgfältig untersuchen und, falls indiziert, eine Behandlung einleiten. (S.4, Abschnitt 4.4)	ja
8	Tumorlysesyndrom	Die Patienten <u>sollen</u> engmaschig überwacht und entsprechende Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. (S.4, Abschnitt 4.4)	ja
9	Bestimmung der Blutgruppe	Um mögliche Probleme bei Erythrozyten-Transfusionen zu vermeiden, <u>sind</u> bei mit SARCLISA behandelten Patienten vor der ersten Infusion die Blutgruppe <u>zu bestimmen</u>	ja

		und ein Screening vorzunehmen. (S.4, Abschnitt 4.4)	
10	Phänotypisierung	Eine Phänotypisierung <u>kann</u> vor Beginn der Behandlung mit SARCLISA gemäß den lokalen Standards in Erwägung gezogen werden. (S.4, Abschnitt 4.4)	nein
11	Notfalltransfusion	<u>Falls</u> eine Notfalltransfusion erforderlich ist, <u>können</u> ungekreuzte ABO/Rh-kompatible Erythrozyten gemäß den Standards der lokalen Blutbanken gegeben werden (siehe Abschnitt 4.5). (S.4, Abschnitt 4.4)	nein

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

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

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-28, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-28 bei.*

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

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

Es wurde die Version des 3. Quartals für 2025 des EBM-Katalogs verwendet (KBV 2025).

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

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

Nicht zutreffend.

### 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2025. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM): Stand: 3. Quartal 2025*. Verfügbar unter: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_3.\\_Quartal\\_2025.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_3._Quartal_2025.pdf), abgerufen am: 21.07.2025.
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025. *Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2025*.

### 3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

*Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-29 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den*

*Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstellung.*

Tabelle 3-29: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Nummer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studien-ergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup>	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungsstudie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungsteilnehmer über alle Prüfstellungen	Anzahl der Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellungen
Nicht zutreffend.								
<b>Gesamt</b>							-	-
<b>In Prozent (%)</b>								-
<sup>a</sup> Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

### 3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

Nicht zutreffend.