

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Isatuximab (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom,
Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet,
Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und
Dexamethason)

Vom 7. August 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	32
4.	Verfahrensablauf	32
5.	Beschluss	34
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	48
B.	Bewertungsverfahren.....	49
1.	Bewertungsgrundlagen	49
2.	Bewertungsentscheidung	49
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	49
2.2	Nutzenbewertung	49
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellunghnahmeverfahrens.....	50
1.	Unterlagen des Stellunghnahmeverfahrens.....	51
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	56
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellunghnahmen	57
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	57

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	59
5.1	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	59
5.2	Stellungnahme der Amgen GmbH.....	164
5.3	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co KG.....	172
5.4	Stellungnahme der Menarini Stemline Deutschland GmbH („Stemline“).....	182
5.5	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	187
5.6	Stellungnahme der Johnson & Johnson	195
5.7	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	203
5.8	Stellungnahme DGHO, DSMM, GMMG.....	207
D.	Anlagen	224
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	224
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	239

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Isatuximab (Sarclisa) wurde am 1. Februar 2021 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 20. Januar 2025 hat Isatuximab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 5. Februar 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Isatuximab mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Isatuximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Isatuximab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet Isatuximab (Sarclisa) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 07.08.2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason:

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison
oder
- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison
oder
- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison
oder
- Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason [nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie]

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse 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 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA 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 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.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Neben Isatuximab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Wirkstoffe zugelassen:

Bendamustin, Carmustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Melphalan, Vincristin, Bortezomib, Daratumumab, Lenalidomid, Thalidomid, Dexamethason, Prednisolon und Prednison.

Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner gebunden. Zudem ist die Kombination aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason im Off-Label-Use verordnungsfähig.

zu 2. Gemäß Anwendungsgebiet sind die Patienten nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Daratumumab – Beschluss vom 16. Mai 2024 (Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)

- Daratumumab – Beschluss vom 18. März 2022 (Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)

Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (Off-Label-Use):

- Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms (Beschluss vom 20. Mai 2021)

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt. Es liegen schriftliche Äußerungen der AkdÄ sowie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.

Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

Aus der vorliegenden Evidenz zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, welche nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, geht eine Empfehlung für 3- oder 4-fach-Kombinationstherapien hervor, die auf einem Immunmodulator und/oder Proteasominhibitor basieren. Diesbezüglich kommen nach Zulassungsstatus die Kombinationstherapien Bortezomib + Melphalan + Prednison, Thalidomid + Melphalan + Prednison, Lenalidomid + Melphalan + Prednison sowie die Kombinationstherapie Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason in Betracht. Die Zweifachkombination aus Lenalidomid + Dexamethason wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Zudem sind zwei Kombinationstherapien basierend auf dem CD38-Antikörper Daratumumab für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, zugelassen. Für die Kombinationstherapie Daratumumab + Bortezomib + Melphalan + Prednison stellte der G-BA mit Beschluss vom 16. Mai 2024 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber einer Kombinationstherapie nach ärztlicher Maßgabe fest. Für die Kombinationstherapie Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason wurde vom G-BA mit Beschluss vom 18. März 2022 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid + Dexamethason festgestellt. Beide Kombinationstherapien haben Eingang in aktuelle Leitlinien gefunden.

Die Evidenz für die Kombinationstherapie Lenalidomid + Melphalan + Prednison stellt sich im Vergleich zu den anderen Kombinationstherapien insgesamt schlechter dar. Im

Gegensatz zu Bortezomib beziehungsweise Thalidomid + Melphalan + Prednison konnte kein Vorteil hinsichtlich des Überlebens im Vergleich zu Melphalan + Prednison gezeigt werden. Lenalidomid + Melphalan + Prednison wird somit im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Des Weiteren ist die Kombinationstherapie aus Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie im Anwendungsgebiet des neu diagnostizierten multiplen Myeloms unabhängig von der Eignung für eine Stammzelltransplantation im Off-Label-Use verordnungsfähig. Auch diese Kombination wird in der vorliegenden Evidenz empfohlen.

Bei der Kombination Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason handelt es sich um eine weitere zugelassene Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff war noch nicht Gegenstand einer Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird die Kombinationstherapie Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Insgesamt stellen die in der zweckmäßigen Vergleichstherapie genannten Kombinationen gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien dar.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Isatuximab wie folgt bewertet:

Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Ergebnisse der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie IMROZ vorgelegt.

In der noch laufenden Studie IMROZ wird Isatuximab in Kombination mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (Isa-VRd-Schema) gegenüber Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (VRd-Schema) verglichen.

Die Studie gliedert sich in eine globale Kohorte und eine China-Expansionskohorte. Für die vorliegenden Nutzenbewertung werden Auswertungen der globalen Kohorte herangezogen, da die China-Expansionskohorte aufgrund ihres geringen Anteils keine Relevanz für die Nutzenbewertung hat. Insgesamt wurden 446 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 3:2 auf die beiden Studienarme randomisiert (N=265 Isa-VRd-Arm; N=181 VRd-Arm). Die Studie läuft seit dem 07.12.2017 in Studienzentren in Europa, Nordamerika und Asien und ist bis zum 30.06.2027 geplant.

Es sind insgesamt drei Datenschnitte vorgesehen, von denen bisher einer vorliegt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der erste Datenschnitt (für die Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vom 26.09.2023 und Nebenwirkungen vom 03.10.2023) herangezogen. Dieser Datenschnitt basiert auf dem Zeitpunkt, an dem 162 PFS-Ereignisse (ca. 75% der erwarteten PFS-Ereignisse), erreicht wurden.

Zu den Kriterien für die Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) in der Studie IMROZ

Um als nicht geeignet für die autologe Stammzelltransplantation (ASZT) eingeschätzt zu werden, mussten die Patientinnen und Patienten gemäß Einschlusskriterien der Studie mindestens 65 Jahre alt sein oder bedeutende Komorbiditäten aufweisen. Seit Beginn der Studie hat sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse hinsichtlich der Eignung für eine ASZT weiterentwickelt, wobei das biologische Alter unter Berücksichtigung relevanter Komorbiditäten gegenüber dem chronologischen Alter an Bedeutung gewonnen hat. Daraus resultierend sind möglicherweise Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen worden, welche nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für eine ASZT geeignet wären. Um diesem zu begegnen, legt der pharmazeutische Unternehmer eine Sensitivitätsanalyse vor, die die Kritik der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) aus dem Zulassungsverfahren von Daratumumab berücksichtigt. Diesbezüglich umfasst die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ Patientinnen und Patienten mit Alter ≥ 70 Jahre, Komorbiditäten oder Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) = 2. Diese Kriterien erfüllen 74% der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation.

Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die post hoc definierte Teilpopulation ergibt sich die Unsicherheit, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, die tatsächlich nicht für eine ASZT infrage gekommen wären, unklar ist. Zwar ist das vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Vorgehen zur Operationalisierung der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) nachvollziehbar und wird als hinreichende Annäherung an die Zielpopulation angesehen. Dennoch sind die resultierende Teilpopulation sowie die Gesamtpopulation mit der Unsicherheit behaftet, dass die Einschätzung der ASZT-Nichteignung patientenindividuell und unabhängig vom chronologischen Alter erfolgen müsste. Aufgrund relevanter Unterschiede in den Ergebnissen relevanter Endpunkte zwischen den Subgruppen ASZT-Nichteignung und -Eignung, kann die Gesamtpopulation der Studie IMROZ im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nicht herangezogen werden. Stattdessen wird die vom pharmazeutischen Unternehmer gebildete Teilpopulation herangezogen, da diese eine bessere Annäherung an die Zielpopulation darstellt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben wird in der Studie IMROZ operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus beliebiger Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben wird in der Studie IMROZ operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung

(gemäß unabhängigem Bewertungskomitee [Independent Review Committee; IRC]) bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Das Ansprechen wird nach den Kriterien der IMWG bestimmt.

Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

EORTC-QLQ C30

Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgte in der Studie IMROZ anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC-QLQ C30. Von den Symptomskalen sind Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö erfasst. Zudem wurde in der Studie das Zusatzmodul EORTC QLQ-MY20 verwendet mit den Endpunkten Krankheitssymptome und Nebenwirkungen.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen jeweils zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung bzw. Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor.

In der vorliegenden Datensituation, in der sich die Beobachtungsdauer aller patientenberichteten Endpunkte zwischen den Studienarmen deutlich unterscheidet, werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertungen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.

Für das Symptom Dyspnoe liegt in der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vor.

Zudem zeigt sich bei den Symptomen Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Für die übrigen Symptome Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

EORTC QLQ-MY20

Für die Endpunkte Krankheitssymptome und Nebenwirkungen, erhoben mittels EORTC QLQ-MY20, liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Zusammengefasst lässt sich insgesamt eine Verbesserung in der Symptomatik feststellen. Unter Berücksichtigung von Ausmaß und klinischer Relevanz wird diesbezüglich der Vorteil im Endpunkt Dyspnoe als ein maßgebliches Ergebnis, der Vorteil im Endpunkt Übelkeit und Erbrechen als ein weiteres relevantes Ergebnis erachtet.

Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS

Der Gesundheitszustand wird in der vorliegenden Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustandes um ≥ 15 Punkte herangezogen.

Für den Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Lebensqualität

EORTC-QLQ C30

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie IMROZ anhand der Funktionsskalen des EORTC-QLQ C30 und des Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) erhoben.

Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen jeweils zur ersten Verschlechterung bzw. zur dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um ≥ 10 Punkte vor.

In der vorliegenden Datensituation, in der sich die Beobachtungsdauer aller patientenberichteten Endpunkte zwischen den Studienarmen deutlich unterscheidet, werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertungen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.

Für die Rollenfunktion liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vor. Für die übrigen Funktionsskalen mittels EORTC-QLQ C30 (globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für die Zukunftsperspektive, erhoben mittels EORTC QLQ-MY20, liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vor. Für das Körperbild liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Insgesamt liegt für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Vorteil vor, aufgrund von Verbesserungen in den Endpunkten Rollenfunktion und Zukunftsperspektive.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und schwere UEs:

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs liegen in der Studie jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Abbruch wegen UEs

In Bezug auf die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingereichten Analysen, welche die Unsicherheiten der im Dossier vorgelegten Analysen

ausräumen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische unerwünschte Ereignisse:

Infusionsbedingte Reaktionen

Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen keine geeigneten aggregierten Auswertungen zu den zugrunde liegenden Symptomen vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für unerwünschte Ereignisse auf Basis der SOC's und PT's vorgelegt, in denen die zugrunde liegenden Symptome der infusionsbedingten Reaktionen berücksichtigt werden. Damit werden die in der Dossierbewertung beschriebenen Unsicherheiten bezüglich weiterer potenzieller Nachteile bei den nicht schweren/nicht schwerwiegenden spezifischen unerwünschten Ereignissen adressiert. Aus diesen Auswertungen ergeben sich keine relevanten Änderungen im Vergleich zu den bereits im Dossier vorgelegten Analysen.

Periphere Neuropathie

Für den Endpunkt periphere Neuropathie wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens entsprechende Analysen vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereicht, die die Unsicherheiten der im Dossier eingereichten Analysen ausräumen. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

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

Für die Endpunkte Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs) sowie Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs) liegt jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vor.

Fazit zu den Nebenwirkungen:

In der Gesamtschau liegen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen für SUE, schwere UE, und für die Abbrüche aufgrund von UE keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor. Im Detail zeigen sich bei einzelnen spezifischen UEs (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) Vorteile von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason. Vor dem Hintergrund, dass sich für die Gesamtraten von UEs, SUEs und schweren UEs keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen, werden diese Vorteile als nicht hinreichend bewertet, um zu einer anderen Feststellung zu gelangen, als dass für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen insgesamt kein relevanter Unterschied vorliegt.

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, liegen aus der Studie IMROZ Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber der Kombinationstherapie Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vor. Für die Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu einer Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) herangezogen.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen feststellen.

Für die Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, lässt sich aufgrund einer Verbesserung, insbesondere in den Endpunkten Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, insgesamt ein Vorteil für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason feststellen.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, zeigen sich für die Rollenfunktion und für die Zukunftsperspektive Verbesserungen, weshalb sich insgesamt ein Vorteil für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason feststellen lässt.

Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für die Gesamtraten zu schweren UEs, SUEs und bei den Abbrüchen aufgrund von UEs keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail liegen für einzelne spezifische UEs (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) Vorteile für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vor. Vor dem Hintergrund, dass sich für die Gesamtraten von UEs, SUEs und schweren UEs keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen, werden diese Vorteile als nicht hinreichend bewertet, um zu einer anderen Feststellung zu gelangen, als dass für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen insgesamt kein relevanter Unterschied vorliegt.

In der Gesamtschau wird vom G-BA für Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, ein geringer Zusatznutzen gegenüber Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen der randomisierten, offenen, kontrollierten Phase-III-Studie IMROZ.

Auf Studienebene wird das Verzerrungspotential als niedrig eingestuft. Es ergeben sich allerdings wesentliche Unsicherheiten, da von der Studie auch Patientinnen und Patienten, umfasst sind, welche gemäß aktueller Eignungskriterien für eine ASZT geeignet sein könnten. Die erforderlichen Informationen, um diese Unsicherheiten vollumfänglich auszuräumen, lassen sich post hoc nicht mehr ermitteln.

Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird für das Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Bei den patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität führt die fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung zu einem hohen Verzerrungspotential.

Unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten lässt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für den festgestellten Zusatznutzen ableiten.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Isatuximab:

„Isatuximab ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.“

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA unterschiedliche Kombinationstherapien als alternative Vergleichstherapien bestimmt, u.a. Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten Studie IMROZ vorgelegt, in der Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleichsarm eingesetzt wurde.

Hinsichtlich des Gesamtüberlebens lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen feststellen.

Für die Symptomatik lässt sich aufgrund einer Verbesserung, insbesondere in den Endpunkten Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, insgesamt ein Vorteil für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason feststellen.

Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich für die Rollenfunktion und für die Zukunftsperspektive Verbesserungen, weshalb sich insgesamt ein Vorteil für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason feststellen lässt.

Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für die Gesamtraten zu schweren UEs, SUEs und bei den Abbrüchen aufgrund von UEs keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail liegen für einzelne spezifische UEs vorteilhafte Effekte für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vor, die jedoch als nicht hinreichend bewertet werden, um insgesamt einen relevanten Unterschied bei den Nebenwirkungen festzustellen.

In der Gesamtschau wird vom G-BA für Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ein geringer Zusatznutzen gegenüber Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason festgestellt.

Die Aussagesicherheit wird aufgrund von Unsicherheiten in Bezug auf die Studienpopulation sowie das Verzerrungspotential der Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als ein „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Im vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossier liegt eine Unterschätzung der als Ausgangsbasis herangezogenen Inzidenz von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation infrage kommen, vor.

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Daratumumab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 16. Mai 2024). Hier liegt eine validere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-

Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Sarclisa (Wirkstoff: Isatuximab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Juni 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Isatuximab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Umgang mit den durch Isatuximab bedingten Risiken für Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen (indirekter Antihumanglobulintest bzw. indirekter Coombs-Test). Die durch Isatuximab induzierten Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen können für circa 6 Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patientinnen und Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis 6 Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2025).

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Die Kostendarstellung für Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason erfolgt mit Bezug auf das in der Studie IMROZ (EFC12522) eingesetzte Behandlungsschema.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason				
Isatuximab	<u>42-Tage-Zyklus:</u> <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8, 15, 22 und 29 <u>Zyklus 2 – 4:</u> Tag 1, 15 und 29 <u>28-Tage-Zyklus:</u> <u>Ab Zyklus 5</u> Tag 1 und 15	11,0	5 (Zyklus 1) 3 (Zyklus 2 – 4) 2 (ab Zyklus 5)	28,0
Bortezomib	<u>42-Tage-Zyklus:</u> <u>Zyklus 1 – 4</u> Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32	4	8	32
Lenalidomid	<u>42-Tage-Zyklus:</u> <u>Zyklus 1 – 4</u> Tag 1 bis 14 und Tag 22 bis 35	11,0	28 (Zyklus 1 – 4) 21 (ab Zyklus 5)	259,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
	<u>Ab Zyklus 5</u> <u>28-Tage-Zyklus</u> Tag 1 bis 21			
Dexamethason p.o. /i.v. ²	<u>42-Tage-Zyklus:</u> <u>Zyklus 1 – 4</u> Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 und 33 <u>Ab Zyklus 5</u> <u>28-Tage-Zyklus</u> Tag, 1, 8, 15 und 22	11,0	17 (Zyklus 1 – 4) 4 (ab Zyklus 5)	96,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Daratumumab	<u>28-Tage-Zyklus:</u> <u>Zyklus 1 – 2:</u> Tag 1, 8, 15, 22	13,0	4 (Zyklus 1 – 2) 2 (Zyklus 3 – 6) 1 (ab Zyklus 7)	23,0

² An Tagen der Isatuximab-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis intravenös als Prämedikation angewendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
	<u>Zyklus 3 – 6:</u> Tag 1 und 15 <u>Ab Zyklus 7</u> Tag 1			
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason p.o.	Tag 1, 8, 15, 22 28 - Tage Zyklus	13,0	0 (Zyklus 1 – 2) 2 (Zyklus 3 – 6) 3 (ab Zyklus 7)	29,0 ³
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison				
Daratumumab	<u>Zyklus 1</u> 6 x pro 42-Tage-Zyklus <u>Ab Zyklus 2:</u> 2 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	6 (Zyklus 1) 2 (Ab Zyklus 2)	21,4
Bortezomib	<u>Zyklus 1</u> 8 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	8 (Zyklus 1) 4 (Ab Zyklus 2)	38,8

³ An den Tagen der Daratumumab-Gabe werden 40 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation angewendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
	<u>Ab Zyklus 2:</u> 4 x pro 42-Tage-Zyklus			
Melphalan p.o.	Tag 1 – 4 der 42-Tage-Zyklen	8,7	4	34,8
Prednison p.o.	Tag 2 – 4 der 42-Tage-Zyklen	8,7	3	26,1
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Bortezomib	<u>Zyklus 1 – 4</u> 8 x pro 42-Tage-Zyklus <u>Ab Zyklus 5:</u> 4 x pro 42-Tage-Zyklus	8,7	8 (Zyklus 1 – 4) 4 (Ab Zyklus 5)	50,8
Melphalan	Tag 1 – 4 der 42-Tage-Zyklen	8,7	4	34,8
Prednison	Tag 1 – 4 der 42-Tage-Zyklen	8,7	4	34,8
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason				
Induktion				
Bortezomib	an den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 21-Tage-Zyklus	8	4	32

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Lenalidomid	Tag 1 – 14 eines 21-Tage-Zyklus	8	14	112
Dexamethason	An den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 eines 21-Tage-Zyklus	8	8	64
Folgebehandlung				
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	7,0	21	147,0
Dexamethason	an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	7,0	4	28,0
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison				
Thalidomid	Tag 1 – 42 eines 42-Tage-Zyklus	8,7	42	365,0
Melphalan	Tag 1 – 4 eines 42-Tage-Zyklus	8,7	4	34,8
Prednison	Tag 1 – 4 eines 42-Tage-Zyklus	8,7	4	34,8
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 eines 21 - Tage Zyklus	17,4	4	69,6

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Cyclophosphamid i.v.	Tag 1 eines 21 -Tage Zyklus	17,4	1	17,4
Dexamethason p.o.	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9,11, 12 eines 21 -Tage Zyklus	17,4	8	139,2

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916) ⁴.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, auf- oder abgerundet.

Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

⁴ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, 18 Jahre und älter), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungs- tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ²					
Isatuximab	10 mg/ kg	777 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	28,0	28 x 500 mg + 84 x 100 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	259,0	259 x 25 mg
Dexamethason p.o	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	68,0	68 x 20 mg
Dexamethason i.v.	20 mg	20 mg	5 x 4 mg	28,0	140 x 4 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	23	23 x 1 800 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	40 mg	29	29 x 40 mg
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	21,4	21,4 x 1 800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	38,8	38,8 x 2,5 mg
Melphalan p.o.	9 mg/m ² = 17,2 mg	17,2 mg	9 x 2 mg	34,8	313,2 x 2 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungs- tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Prednison p.o.	60 mg/m ² = 114,6 mg	114,6 mg	2 x 50 mg + 1 x 10 mg + 1 x 5 mg	26,1	52,2 x 50 mg + 26,1 x 10 mg + 26,1 x 5 mg
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	50,8	50,8 x 2,5 mg
Melphalan	9 mg/m ² = 17,2 mg	17,2 mg	9 x 2 mg	34,8	313,2 x 2 mg
Prednison	60 mg/m ² = 114,6 mg	114,6 mg	2 x 50 mg + 1 x 10 mg + 1 x 5 mg	34,8	69,6 x 50 mg + 34,8 x 10 mg + 34,8 x 5 mg
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Induktion					
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	112	112 x 25 mg
Dexamethason p.o.	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	64	64 x 20 mg
Folgebehandlung					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	147,0	147 x 25 mg
Dexamethason p.o.	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	28,0	28 x 40 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behand- lungs- tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behand- lungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Thalidomid	200 mg	200 mg	2 x 100 mg	365,0	730 x 100 mg
Melphalan	0,25 mg/kg = 19,4 mg	19,4 mg	10 x 2 mg	34,8	348 x 2 mg
Prednison	2 mg/kg = 155,4 mg	155,4 mg	3 x 50 mg + 1 x 5 mg	34,8	104,4 x 50 mg + 34,8 x 5 mg
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)					
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	69,6	69,6 x 2,5 mg
Cyclophosphamid i.v.	900 mg/m ² = 1 719 mg	1 719 mg	2 x 1 000 mg ⁵	17,4	34,8 x 1 000 mg
Dexamethason p.o.	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	139,2	139,2 x 40 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen

⁵ Die Applikation hat gemäß Anlage VI der Arzneimittel – Richtlinie intravenös zu erfolgen.

Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Isatuximab 500 mg	1 IFK	1 621,58 €	1,77 €	89,32 €	1 530,49 €
Isatuximab 100 mg	1 IFK	333,96 €	1,77 €	17,86 €	314,33 €
Lenalidomid 25 mg ⁷	63 HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,37 €	1,77 €	8,26 €	175,34 €
Dexamethason 20 mg ⁶	50 TAB	118,88 €	1,77 €	0,00 €	117,11 €
Dexamethason 4 mg ⁷	10 ILO	16,92 €	1,77 €	0,44 €	14,71 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,37 €	1,77 €	8,26 €	175,34 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	142,80 €	1,77 €	7,28 €	133,75 €
Daratumumab 1 800 mg	1 ILO	5 809,87 €	1,77 €	0,00 €	5 808,10 €
Dexamethason 40 mg ⁷	50 TAB	188,03 €	1,77 €	0,00 €	186,26 €
Dexamethason 20 mg ⁷	50 TAB	118,88 €	1,77 €	0,00 €	117,11 €

⁶ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Dexamethason 20 mg ⁷	20 TAB	54,09 €	1,77 €	0,00 €	52,32 €
Lenalidomid 25 mg ⁷	63 HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Melphalan 2 mg	50 FTA	54,22 €	1,77 €	2,38 €	50,07 €
Prednison 50 mg ⁷	50 TAB	68,06 €	1,77 €	4,49 €	61,80 €
Prednison 10 mg ⁷	100 TAB	21,23 €	1,77 €	0,78 €	18,68 €
Prednison 5 mg ⁷	100 TAB	16,74 €	1,77 €	0,43 €	14,54 €
Thalidomid 100 mg	30 UTA	706,69 €	1,77 €	88,00 €	616,92 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten; UTA = Überzogene Tabletten					

Stand Lauer-Tab: 15. Juli 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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 zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede 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.

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)							
Dexamethason 40 mg, p.o. ⁷	50 TAB x 40 mg	188,03 €	1,77 €	0,00 €	186,26 €	23	85,68 €
Paracetamol 500 – 1 000 mg, p.o. ^{7,8}	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	23	3,62 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		6,92 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO x 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	23	161,46 €
Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)							
Dexamethason 20 mg ⁷	50 TAB x 20 mg	118,88 €	1,77 €	0,00 €	117,11 €	21,4	50,12 €
Paracetamol 500 – 1 000 mg ^{7,8}	20 TAB (500 mg)	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	21,4	3,37 €
	10 TAB (1 000 mg)	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		6,44 €
Dimetinden i.v. 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO x 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	21,4	150,23 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV)

Bei einer Therapie mit Daratumumab, Thalidomid und Lenalidomid sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich ⁷. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden.

Insgesamt fallen für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden und folglich als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Beschluss berücksichtigt werden.

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Daratumumab Lenalidomid Thalidomid	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,06 €	5,06 €
	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,43 €	5,43 €

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Absatz 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien

⁷ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011/S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im

zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen

über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Isatuximab (Sarclisa); SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Februar 2025

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. November 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 5. Februar 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Isatuximab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. Februar 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Isatuximab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 9. Mai 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. Juni 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 23. Juni 2025 statt.

Am 10. Juli 2025 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 10. Juli 2025 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 9. Mai 2025. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreterinnen und Vertreter der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreterinnen und Vertreter des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 29. Juli 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 7. August 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. November 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Juni 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2025	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	2. Juli 2025 16. Juli 2025	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	29. Juli 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	7. August 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 7. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende
Prof. Hecken

5. 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)

Isatuximab (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason)

Vom 7. August 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 7. August 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. Juni 2025 (BAnz AT 16.09.2025 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Isatuximab gemäß dem Beschluss vom 4. November 2021 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Isatuximab

Beschluss vom: 7. August 2025

In Kraft getreten am: 7. August 2025

BAnz AT 26.09.2025 B5

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Januar 2025):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 7. August 2025):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

– Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison

oder

– Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

– Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

– Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison

oder

– Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason [nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie]

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁸

Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteile insbesondere bei den Endpunkten Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile bei den Endpunkten Rollenfunktion und Zukunftsperspektive
Nebenwirkungen	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. Im Detail Vorteile bei den spezifischen UEs: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Offene, randomisierte Phase III-Studie IMROZ

- Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (IsaVRd) vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (VRd)
- 1. Datenschnitt für Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität: 26.09.2023; für Nebenwirkungen: 03.10.2023

⁸ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-20), sofern nicht anders indiziert.

- Relevante Teilpopulation: Autologe Stammzelltransplantation (ASZT)-Nichteignung gemäß EMA-Definition

Mortalität

Endpunkt	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a		Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b		Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben					
	196	n. e. 57 (29,1)	136	n. e. [63,6; n. b.] 48 (35,3)	0,80 [0,55; 1,18] 0,256

Morbidität

Endpunkt	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a		Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b		Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^c
Progressionsfreies Überleben (PFS) nach IRC^d					
	196	n. e. 65 (33,2)	136	49,1 57 (41,9)	0,65 [0,45; 0,93] 0,0173
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^e)					
Fatigue	196	2,9 [2,8; 4,2] 143 (73,0)	136	2,8 [1,6; 2,9] 106 (77,9)	0,81 [0,63; 1,04] 0,112
Übelkeit und Erbrechen	196	18,2 [12,4; 31,0] 106 (54,1)	136	8,5 [6,8; 12,7] 78 (57,4)	0,72 [0,54; 0,97] 0,031 AD: 9,7 Monate
Schmerzen	196	6,1 [4,4; 8,4] 125 (63,8)	136	4,4 [2,9; 6,0] 91 (66,9)	0,79 [0,60; 1,04] 0,089

Endpunkt	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a		Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b		Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^c
Dyspnoe	196	11,2 [7,0; 16,3] 114 (58,2)	136	3,6 [2,9; 6,6] 91 (66,9)	0,61 [0,46; 0,80] < 0,001 AD: 7,6 Monate
Schlaflosigkeit	196	4,3 [2,9; 6,9] 122 (62,2)	136	2,9 [2,8; 4,3] 86 (63,2)	0,84 [0,64; 1,12] 0,239
Appetitverlust	196	7,4 [5,8; 9,7] 119 (60,7)	136	5,7 [4,2; 7,0] 93 (68,4)	0,75 [0,57; 0,99] 0,046 AD: 1,7 Monate
Verstopfung	196	5,6 [3,1; 10,7] 114 (58,2)	136	3,2 [2,6; 5,6] 81 (59,6)	0,87 [0,66; 1,16] 0,365
Diarrhö	196	9,0 [6,8; 13,6] 132 (67,3)	136	5,8 [4,5; 7,6] 95 (69,9)	0,77 [0,59; 1,00] 0,051
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^e)					
Krankheits-symptome	196	11,4 [7,4; 20,4] 111 (56,6)	136	12,2 [6,1; 25,1] 76 (55,9)	1,05 [0,78; 1,40] 0,765
Nebenwirkungen	196	4,5 [4,1; 6,9] 128 (65,3)	135	4,2 [2,9; 6,1] 95 (70,4)	0,82 [0,62; 1,07] 0,137
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) - Zeit bis zur 1. Verschlechterung^f)					
	196	17,0 [8,5; 38,2] 97 (49,5)	136	7,1 [4,7; 27,3] 75 (55,1)	0,78 [0,57; 1,05] 0,104

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a		Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b		Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^c
EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^g					
globaler Gesundheitsstatus	196	6,6 [4,2; 11,1] 119 (60,7)	136	4,2 [2,9; 5,8] 88 (64,7)	0,79 [0,60; 1,05] 0,106
körperliche Funktion	196	5,6 [4,2; 6,9] 123 (62,8)	136	4,3 [2,9; 5,7] 94 (69,1)	0,77 [0,59; 1,02] 0,069
Rollenfunktion	196	4,4 [3,0; 6,1] 126 (64,3)	136	2,9 [1,7; 4,3] 93 (68,4)	0,76 [0,58; 0,99] 0,048 AD: 1,5 Monate
emotionale Funktion	196	9,5 [7,1; 19,5] 113 (57,7)	136	7,5 [4,3; 23,4] 75 (55,1)	0,90 [0,67; 1,21] 0,488
kognitive Funktion	196	5,8 [4,2; 8,4] 138 (70,4)	136	4,5 [2,9; 6,8] 100 (73,5)	0,80 [0,61; 1,04] 0,09
soziale Funktion	196	4,2 [2,8; 4,4] 142 (72,4)	136	2,8 [2,8; 3,0] 96 (70,6)	0,85 [0,65; 1,11] 0,245
EORTC QLQ-MY20 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^g					
Zukunftsperspektive	196	7,9 [5,7; 18,5] 110 (56,1)	136	3,3 [2,9; 6,6] 87 (64,0)	0,74 [0,56; 0,99] 0,046 AD: 4,6 Monate
Körperbild	196	6,6 [4,3; 17,2] 118 (60,2)	136	4,3 [3,3; 9,3] 92 (67,6)	0,81 [0,61; 1,06] 0,126

Nebenwirkungen^h

Endpunkt	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a		Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b		Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)					
	195	0,2 [0,1; 0,3] 194 (99,5)	136	0,2 [0,1; 0,3] 134 (98,5)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)					
	195	12,2 [8,4; 24,3] 139 (71,3)	136	5,3 [2,5; 11,6] 100 (73,5)	0,79 [0,61; 1,03] 0,078
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	195	2,0 [1,4; 2,9] 176 (90,3)	136	1,5 [0,9; 2,3] 117 (86,0)	0,95 [0,75; 1,20] 0,685
Abbruch wegen UEs (mindestens eine Wirkstoffkomponente)ⁱ					
	195	n. e. [43,63; n. e.] 87 (44,6)	136	52,17 [30,62; n. e.] 60 (44,1)	0,90 [0,65; 1,26] 0,5421
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Infusionsbedingte Reaktionen	keine geeigneten Daten				
Periphere Neuropathie (SMQ, schwere UEs) ⁱ	195	n. e. [n. e.; n. e.] 17 (8,7)	136	n. e. [n. e.; n. e.] 10 (7,4)	1,19 [0,54; 2,60] 0,6650
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (SOC, schwere UEs)	195	n. e. 13 (6,7)	136	n. e. [62,2; n. b.] 22 (16,2)	0,36 [0,18; 0,71] 0,002
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (SOC, schwere UEs)	195	n. e. 15 (7,7)	136	n. e. 20 (14,7)	0,45 [0,23; 0,89] 0,018

Endpunkt	Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a		Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b		Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^a vs. Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ^b
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert

a. gefolgt von einer Therapie mit Isatuximab + Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)
 b. gefolgt von einer Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason in der Erhaltungsphase (ab Zyklus 5)
 c. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
 d. Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus dem Dossier
 e. Eine Zunahme der Scores EORTC QLQ-C30 und EORTC-QLQ-MY20 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
 f. Eine Abnahme des Scores EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
 g. Eine Abnahme der Scores EORTC QLQ-C30 und EORTC-QLQ-MY20 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zum Studienbeginn wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Wertebereich der Skala: 0 bis 100).
 h. Exklusive PTs Progression einer bösartigen Neubildung, Knochenmetastasen, Plasmazellleukämie und Plasmazellmyelom
 i. Angaben des pharmazeutischen Unternehmers aus im Stellungnahmeverfahren eingereichten Analysen

Verwendete Abkürzungen:
 AD: Absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred Term (bevorzugter Begriff) QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; QLQ-MY20: Quality of Life Questionnaire – Myeloma Module 20; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; R-ISS: Revised International Staging System; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

circa 3 450 bis 3 680 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Sarclisa

(Wirkstoff: Isatuximab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 24. Juni 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Isatuximab soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit Multiplem Myelom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Umgang mit den durch Isatuximab bedingten Risiken für Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen (indirekter Antihumanglobulintest bzw. indirekter Coombs-Test). Die durch Isatuximab induzierten Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen können für circa 6 Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patientinnen und Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis 6 Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.

4. Therapiekosten

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason	
Isatuximab	69 257,44 €
Bortezomib	5 610,88 €
Lenalidomid	440,59 €
Dexamethason	365,21 €
Gesamt:	75 674,12 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	10,49 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Daratumumab	133 586,30 €
Lenalidomid	464,40 €
Dexamethason	108,03 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Gesamt:	134 158,73 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	261,25 € – 264,55 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison	
Daratumumab	124 293,34 €
Bortezomib	6 803,19 €
Melphalan	313,64 €
Prednison	73,19 €
Gesamt:	131 483,36 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	214,21 € – 217,28 €
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison	
Bortezomib	8 907,27 €
Melphalan	313,64 €
Prednison	97,59 €
Gesamt:	9 318,50 €
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
<i>Induktion</i>	
Bortezomib	5 610,88 €
Lenalidomid	190,52 €
Dexamethason	169,43 €
<i>Folgebehandlung</i>	
Lenalidomid	250,06 €
Dexamethason	104,31 €
Gesamt:	6 325,20 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	10,49 €
Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison	
Thalidomid	15 011,72 €
Melphalan	348,49 €
Prednison	134,10 €
Gesamt:	15 494,31 €
zusätzlich notwendige GKV – Kosten	10,49 €
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Bortezomib	12 203,66 €
Cyclophosphamid	775,75 €
Dexamethason	518,55 €
Gesamt:	13 497,96 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Juli 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason					
Isatuximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	2 – 5	28,0	2 800 €
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	8	32,0	3 200 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4 – 8	38,8	3 880 €
Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4 – 8	50,8	5 080 €
Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen	100 €	4	32,0	3 200 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/Patientin bzw. Patient/Jahr
	parenteralen Zubereitung				
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	69,6	6 960 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	17,4	1 740 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 7. August 2025 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 7. August 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 26.09.2025 B5

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 5. Februar 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Isatuximab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Mai 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isatuximab (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Isatuximab
- **Handelsname:** Sarclisa
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiples Myelom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-02-15-D-1140

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.02.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.05.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.06.2025
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 569,06 kB)

Modul 2

(PDF 439,02 kB)

Modul 3

(PDF 1,12 MB)

Modul 4

(PDF 6,43 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 50,67 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 2,96 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Isatuximab (Sarclisa)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason:

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison
oder
- Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison
oder
- Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison
oder
- Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason [nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie]

Stand der Information: November 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.05.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 2,02 MB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 244,30 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.06.2025
 - Mündliche Anhörung: 23.06.2025
- Bitte melden Sie sich bis zum 16.06.2025 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V **Word**

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **05.06.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Isatuximab - 2025-02-15-D-1140*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 23.06.2025 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 16.06.2025 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1174/>

15.05.2025 - Seite 3 von 4

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.05.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 15.05.2021 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#) ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 23. Juni 2025 um 14:29 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Isatuximab

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	04.06.2025
Amgen GmbH	02.06.2025
AbbVie Deutschland GmbH & Co KG	04.06.2025
Menarini Stemline Deutschland GmbH („Stemline“)	04.06.2025
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	04.06.2025
Johnson&Johnson	04.06.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.06.2025
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group*	06.06.2025

* verfristet

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Fr. Dr. Bülbül	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Höller	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Kienitz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Krefft	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Amgen GmbH						
Fr. Cavusoglu	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Flossmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co KG						
Hr. Pütz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Brose	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Menarini Stemline Deutschland GmbH („Stemline“)						
Fr. Dr. Deichmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Merklein	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Fr. Pedretti	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Fr. MacDonald	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Johnson&Johnson						
Hr. Brand-Weiner	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Huschens	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom						
GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group						
Hr. Prof. Dr. Dr. Scheid	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Einsele	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Knop	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Hr. Prof. Dr. Goldschmidt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Fr. Prof. Dr. Weisel	nein	ja	ja	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	04. Juni 2025
Stellungnahme zu	Isatuximab (SARCLISA®)
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Stellungnahme auf die geschlechtsspezifische Formulierung (mit Ausnahme von Zitaten des IQWiG Berichts Nr. 1997) verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter. Sanofi nimmt im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu SARCLISA® (Isatuximab) für das folgende Anwendungsgebiet (AWG): „SARCLISA® ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.“ Inhalt der Stellungnahme: Teil 1: 1. Zusammenfassung 2. Therapeutischer Bedarf 3. Korrektur der PRO-Analysen zur dauerhaften Verschlechterung 4. Fazit Teil 2: Stellungnahme zu spezifischen Aspekten	Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Zusammenfassung In der Nutzenbewertung von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, lässt sich für Isatuximab aus Sicht von Sanofi und entgegen der Einschätzung des IQWiG in seinem Bericht Nr. 1997 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ableiten. Diese Sichtweise fußt einerseits auf den bereits im Dossier dargestellten Ergebnissen und andererseits auf den mit dieser Stellungnahme vorgelegten neuen Analysen und korrigierten Daten der IMROZ-Studie. Zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Isatuximab im AWG liegt mit der IMROZ-Studie eine randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie vor, in der Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd) gegenüber Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) verglichen wird. Der direkte Vergleich von Isa-VRd gegenüber VRd zeigt folgende bedeutsame Vorteile für Isa-VRd: • Mortalität: Positive Tendenz für Isa-VRd hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) in der Überlebenszeitverlängerung. • Morbidität: ○ Progression und Therapieansprechen: Eine deutlich verbesserte Wirksamkeit in Form von einem beträchtlichen Zusatznutzen in den Endpunkten Progressionsfreies Überleben (PFS), Progressionsfreie Zeit (TTP), Dauer des Ansprechens (DOR) und Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativitätsrate, repräsentiert durch ein	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
beträchtlich verlängertes PFS, eine erheblich verlängerte TTP sowie eine beträchtlich verlängerte Dauer und Tiefe des Ansprechens. ○ Patientenberichtete Endpunkte: Geringer bis erheblicher Zusatznutzen für Isa-VRd in mehreren Domänen des <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i> (EORTC QLQ-C30) sowie ein geringer Vorteil und Zusatznutzen für den <i>EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale</i> (EQ-5D VAS) hinsichtlich der Verzögerung der Verschlechterung der Symptomatik. • Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Geringer Zusatznutzen für Isa-VRd in einer Domäne des patientenberichteten Endpunkts <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20</i> (EORTC QLQ-MY20) hinsichtlich der Verzögerung der Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. • Sicherheit und Verträglichkeit: Für die schweren UE (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, CTCAE Grad ≥ 3) liegt ein erheblicher Zusatznutzen für Isa-VRd in der System Organ Class (SOC) Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie ein beträchtlicher Zusatznutzen für Isa-VRd in der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums vor. Insgesamt zeigt die Isatuximab-Vierfachkombination im Vergleich zur Dreifachkombination bei den Wirksamkeitsendpunkten eine deutlich verbesserte Wirksamkeit mit statistisch signifikanten Vorteilen in der Morbidität und Lebensqualität. Zudem zeigt sich trotz des Vergleichs einer Vierfachkombination mit	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
einer Dreifachkombination ein ausgeglichenes und gutes Verträglichkeitsprofil mit deutlichen Sicherheitsvorteilen für Isa-VRd. Diese Ergebnisse sind in Anbetracht der historisch guten Ergebnisse des VRd-Arms in der IMROZ-Studie im Vergleich zu früheren Studien mit VRd umso beachtlicher, was auch von klinischen Experten bestätigt wird (Durie et al. 2020). Somit liegen für Isa-VRd gegenüber VRd ausschließlich positive Effekte vor, und zwar sowohl bei der Wirksamkeit als auch bei der Sicherheit. 2. Therapeutischer Bedarf Für die im Dossier betrachtete Patientenpopulation besteht aufgrund der geringen Überlebenszeit, den krankheitsbedingten und patientenindividuellen Komorbiditäten und der sich dabei fortlaufend verschlechternden Lebensqualität ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Arzneimitteln, die über die bisherigen Therapieoptionen hinausgehen. Mit dem Anti-<i>Cluster of Differentiation</i> (CD)38-Antikörper Isatuximab steht eine neue, wirksame Therapie mit einem vorteilhaften Verträglichkeitsprofil für Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet sind, zur Verfügung. Isatuximab ist der erste Anti-CD38-Antikörper, der in der Erstlinientherapie mit der im Indikationsgebiet zugelassenen und als sicher geltenden Kombination Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zugelassen ist. Isa-VRd ist bereits vor Zulassung in die aktuelle Onkopedia-Leitlinie von Oktober 2024 aufgenommen worden (DGHO 2024). Darüber hinaus wird Isa-VRd von der aktualisierten und demnächst veröffentlichen europäischen Leitlinie „<i>Practical guidelines in MM. Update 2025</i>“ der <i>European Hematology Association</i> (EHA) und des <i>European Myeloma Network</i>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
(EMN) als Therapie der ersten Wahl empfohlen (Evidenzgrad 1a) (Dimopoulos et al. 2025). Dies unterstreicht den hohen Stellenwert von Isa-VRd bei der Erstlinientherapie von Patienten mit Multiplem Myelom, die nicht für eine ASZT geeignet sind. Mit Isa-VRd haben Patienten mit Multiplem Myelom, die nicht für eine ASZT geeignet sind, nun eine vergleichbar gute Prognose wie Patienten, die in der Erstlinientherapie eine ASZT erhalten. 3. Korrektur der PRO-Analysen zur dauerhaften Verschlechterung Im Rahmen von Vorbereitungen auf die Stellungnahme hat Sanofi nach Verfahrensstart Unstimmigkeiten im eingereichten Dossier identifiziert, welche ausschließlich die Operationalisierung der „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ aller patientenberichteten Endpunkte (<i>Patient Reported Outcomes</i>, PRO) betreffen. In den entsprechenden Analysen wurde irrtümlich die Verschlechterung bei Patienten, welche eine <u>erstmalige Verschlechterung</u> zum <u>letzten Erhebungszeitpunkt</u> aufwiesen, als dauerhaft eingestuft. Nach Feststellung dieser Abweichung wurden umgehend neue Analysen durchgeführt und der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) informiert. Da eine Korrektur der Analysen im Nutzendossier zum gemeldeten Zeitpunkt nicht mehr möglich war, reicht Sanofi wie mit dem G-BA abgesprochen mit dieser Stellungnahme die hinsichtlich der Operationalisierung angepassten Auswertungen für die „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ der PRO-Endpunkte (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 sowie EQ-5D VAS) nach. Hierbei wird die im Nutzendossier bereits korrekt beschriebene Operationalisierung verwendet, in der	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Patienten mit einer ersten Verschlechterung zum letzten Erhebungszeitpunkt für die Analyse der dauerhaften Verschlechterung als Nicht-Responder gewertet werden. Die detaillierten Ergebnisse der einzelnen Endpunkte sind dem Anhang I dieser Stellungnahme (siehe Tabelle 1-1 bis Tabelle 7-6) zu entnehmen (Sanofi 2025a). Die im Rahmen des Dossiers ergänzend dargestellte Sensitivitätsanalyse für die Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ zeigt auch nach Korrektur der PRO-Ergebnisse für die „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ über alle Endpunkte hinweg hinreichend vergleichbare Ergebnisse mit der Gesamtpopulation, sodass ein relevanter Einfluss durch die Änderungen der Kriterien zur Eignung einer ASZT auf die Ergebnisse der IMROZ-Studie ausgeschlossen werden kann. Die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens für Isatuximab bleibt von der Anpassung der PRO-Ergebnisse unberührt. 4. Fazit Insgesamt ergibt sich unter Berücksichtigung der Abschwächung schwerwiegender Symptome, der für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung, der Verbesserung der Lebensqualität sowie des guten Verträglichkeitsprofils weiterhin ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Isa-VRd gegenüber der zVT.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.11, Z. 34-38	Die Gesamtpopulation ist zur Ableitung des Zusatznutzens geeignet Anmerkung des IQWiG: „[...] sodass die Gesamtpopulation der Studie IMROZ im Rahmen der Nutzenbewertung nicht herangezogen werden kann. Stattdessen wird die vom pU gebildete Teilpopulation herangezogen, da diese eine bessere Annäherung an die Zielpopulation darstellt.“ Stellungnahme von Sanofi: Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der IMROZ-Studie sind zur Ableitung des Zusatznutzens von Isatuximab im vorliegenden AWG geeignet. Die Erfassung und die Umsetzung der Nicht-Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation wurden mit hinreichender Sicherheit erfasst. Dies wird auch durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency, EMA</i>) bestätigt, die das Thema „Nicht-Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation“ während des Zulassungsprozesses nicht aufgegriffen hat. Davon abgesehen hat der G-BA die Umsetzung der Nicht-Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation auch im Verfahren zu Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zu den Kriterien für die Eignung für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) in der Studie IMROZ:</u> Um als nicht geeignet für die autologe Stammzelltransplantation (ASZT) eingeschätzt zu werden, mussten die Patientinnen und Patienten gemäß Einschlusskriterien der Studie mindestens 65 Jahre alt sein oder bedeutende Komorbiditäten aufweisen. Seit Beginn der Studie hat sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse hinsichtlich der Eignung für eine ASZT weiterentwickelt, wobei das biologische Alter unter Berücksichtigung relevanter Komorbiditäten gegenüber dem chronologischen Alter an Bedeutung gewonnen hat. Daraus resultierend sind möglicherweise Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen worden, welche nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für eine ASZT geeignet wären. Um diesem zu begegnen, legt der pharmazeutische Unternehmer eine Sensitivitätsanalyse vor, die die Kritik der Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) aus dem

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Prednison im gleichen AWG hinreichend diskutiert. In den Tragenden Gründen kommt der G-BA dabei zu folgender Schlussfolgerung: „Zwar ist das vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Vorgehen zur Operationalisierung der Teilpopulationen (ASZT-Nicht-Eignung) nachvollziehbar und wird als hinreichende Annäherung an die Zielpopulation angesehen. Dennoch sind die resultierenden Teilpopulationen, wie die Gesamtpopulationen, mit der Unsicherheit behaftet, dass die Einschätzung der ASZT-Nicht-Eignung patientenindividuell und unabhängig vom chronologischen Alter erfolgen müsste. Die dafür notwendigen Informationen lassen sich <i>post hoc</i> nicht mehr ermitteln. Ein Vergleich der Ergebnisse der Teilpopulationen mit denen der Gesamtpopulationen zeigt allerdings, dass die Größe des Effekts für die entscheidungsrelevanten Endpunkte jeweils sehr ähnlich ist. Daher werden für die Nutzenbewertung jeweils die Gesamtpopulationen herangezogen.“ (G-BA 2024) Um diesen Kritikpunkt aufzunehmen, wurde im Nutzendossier zu Isatuximab zusätzlich zur <i>a priori</i> definierten Hauptanalyse auch noch eine Sensitivitätsanalyse dargestellt, die die neue EMA-Definition der Nicht-Eignung für eine ASZT erfasst. Dabei definierte die EMA im Verfahren zu Daratumumab die Subgruppe der nicht für eine ASZT geeigneten Patienten nach folgenden Kriterien: Alter ≥ 70 Jahre oder	Zulassungsverfahren von Daratumumab berücksichtigt. Diesbezüglich umfasst die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ Patientinnen und Patienten mit Alter ≥ 70 Jahre, Komorbiditäten oder Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) = 2. Diese Kriterien erfüllen 74% der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation. Sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die post hoc definierte Teilpopulation ergibt sich die Unsicherheit, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, die tatsächlich nicht für eine ASZT infrage gekommen wären, unklar ist. Zwar ist das vom pharmazeutischen Unternehmer gewählte Vorgehen zur Operationalisierung der Teilpopulation (ASZT-Nichteignung) nachvollziehbar und wird als hinreichende Annäherung an die Zielpopulation angesehen. Dennoch sind die resultierende Teilpopulation sowie die Gesamtpopulation mit der Unsicherheit behaftet, dass die Einschätzung der ASZT-Nichteignung patientenindividuell und unabhängig vom chronologischen Alter erfolgen müsste. Aufgrund relevanter Unterschiede in den Ergebnissen relevanter Endpunkte zwischen den Subgruppen ASZT-Nichteignung und -Eignung, kann die Gesamtpopulation der Studie IMROZ im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	das Vorhandensein von Komorbiditäten oder ein <i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i> (ECOG-PS) = 2. Diese neue Definition wurde auch im Nutzendossier von Isatuximab für die Sensitivitätsanalyse herangezogen. Insgesamt zeigten sich auch für diese Teilpopulation bei Isatuximab über alle Endpunkte hinweg hinreichend ähnliche Ergebnisse, sodass die Gesamtpopulation der IMROZ-Studie zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von Sanofi ist die Gesamtpopulation der IMROZ-Studie zur Ableitung des Zusatznutzens von Isatuximab im AWG heranzuziehen.	nicht herangezogen werden. Stattdessen wird die vom pharmazeutischen Unternehmer gebildete Teilpopulation herangezogen, da diese eine bessere Annäherung an die Zielpopulation darstellt.
S. I.53, Z. 17-21	Die Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D VAS sind den schwerwiegenden / schweren Symptomen / Folgekomplikationen zuzuordnen Anmerkung IQWiG: „Für die Endpunkte zur Symptomatik (Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe und Appetitverlust erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend /	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zur Symptomatik:</u> <i>EORTC-QLQ C30</i> Die Erhebung der Krankheitssymptomatik erfolgte in der Studie IMROZ anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC-QLQ C30. Von den Symptomskalen sind Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust, Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit,

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	schwer erlauben. Die Endpunkte zur Symptomatik werden daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.“ Stellungnahme Sanofi: Da es sich bei den Fragebögen EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D VAS um eine vom Patienten berichtete Einschätzung der Symptomatik bzw. des Gesundheitszustandes handelt, sollte eine Einordnung der betreffenden Endpunkte nach Ansicht von Sanofi in die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen erfolgen. Bei der Beantwortung der Fragebögen direkt durch Patienten sollte berücksichtigt werden, dass Patienten bei der Beantwortung der Fragen eher schwere Symptome berichten. Obwohl die Fragebögen keine klare Einteilung in schwer und nicht schwer abfragen, spricht die Tatsache, dass ein bestimmtes Symptom von einem Patienten berichtet wird, für eine schwere Beeinträchtigung des Patienten durch dieses. Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von Sanofi sind die Endpunkte zur Symptomatik und zum Gesundheitszustand in der IMROZ-Studie mittels patientenberichteter	Verstopfung und Diarrhö erfasst. Zudem wurde in der Studie das Zusatzmodul EORTC QLQ-MY20 verwendet mit den Endpunkten Krankheitssymptome und Nebenwirkungen. Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen jeweils zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung bzw. Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor. In der vorliegenden Datensituation, in der sich die Beobachtungsdauer aller patientenberichteten Endpunkte zwischen den Studienarmen deutlich unterscheidet, werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung die Auswertungen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen. Für das Symptom Dyspnoe liegt in der Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vor. Zudem zeigt sich bei den Symptomen Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Instrumente bei der Bewertung der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zuzuordnen. Dementsprechend ist der medizinische Zusatznutzen auf Basis der Kategorisierung schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen abzuleiten.	Für die übrigen Symptome Fatigue, Schmerzen, Schlaflosigkeit, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. <i>EORTC QLQ-MY20</i> Für die Endpunkte Krankheitssymptome und Nebenwirkungen, erhoben mittels EORTC QLQ-MY20, liegt jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. Zusammengefasst lässt sich insgesamt eine Verbesserung in der Symptomatik feststellen. Unter Berücksichtigung von Ausmaß und klinischer Relevanz wird diesbezüglich der Vorteil im Endpunkt Dyspnoe als ein maßgebliches Ergebnis, der Vorteil im Endpunkt Übelkeit und Erbrechen als ein weiteres relevantes Ergebnis erachtet. <i>Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS</i> Der Gesundheitszustand wird in der vorliegenden Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des Gesundheitszustandes um ≥ 15 Punkte herangezogen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Für den Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
S. I.40, Z. 25 – S. I.41, Z. 10	Die Daten zu infusionsbezogenen Reaktionen sind geeignet Anmerkung IQWiG: „In der Studie IMROZ konnten aufgrund des offenen Studiendesigns (ohne Placebo-Infusion) und einer regelhaften intravenösen Gabe von Isatuximab (und Dexamethason) im Interventionsarm (siehe Tabelle 7) infusionsbedingte Reaktionen grundsätzlich nur im Interventionsarm erfasst werden. Im statistischen Analysenplan der Studie IMROZ ist angegeben, dass – wann immer es möglich war – anstatt der jeweils zugrunde liegenden individuellen Symptome, nur die klinische Diagnose über entsprechende bevorzugte Begriffe (PTs) (z. B. Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion) als UE erfasst werden soll. Die zugrunde liegenden Symptome wurden allerdings in einem separaten Dokumentationsbogen (<i>Case Report Form</i> [CRF]) erhoben und liegen somit grundsätzlich vor. Damit es in unverblindeten Studien mit einem Vergleich von oral und intravenös verabreichten Wirkstoffen möglich wird, aussagekräftige	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zum Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen:</u> Für den Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen liegen keine geeigneten aggregierten Auswertungen zu den zugrunde liegenden Symptomen vor. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen für unerwünschte Ereignisse auf Basis der SOC's und PTs vorgelegt, in denen die zugrunde liegenden Symptome der infusionsbedingten Reaktionen berücksichtigt werden. Damit werden die in der Dossierbewertung beschriebenen Unsicherheiten bezüglich weiterer potenzieller Nachteile bei den nicht schweren/nicht schwerwiegenden spezifischen unerwünschten Ereignissen adressiert. Aus diesen Auswertungen

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.41, Z. 25-28	Daten zum Endpunkt infusionsbedingte Reaktionen für die Nutzenbewertung zu erhalten, wäre es zunächst notwendig, dass die den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden individuellen Symptome in die allgemeine Auswertung zu UEs eingehen. Dafür müssen die jeweiligen Symptome über das entsprechende PT (z. B. PT Schüttelfrost) in die Auswertungen zu UEs einfließen (wie z. B. in der Studie MAIA, siehe [19]). Da die zugrunde liegenden Symptome der infusionsbedingten Reaktionen in der Studie IMROZ wie oben beschrieben in einem separaten CRF dokumentiert wurden, wäre eine Berücksichtigung in den allgemeinen Auswertungen zu UEs grundsätzlich möglich. Darauf aufbauend ist eine aggregierte Analyse aller für die infusionsbedingten Reaktionen potenziell relevanten symptomatischen UEs (z. B. Schüttelfrost, Übelkeit und Erbrechen, unabhängig davon ob im zeitlichen Zusammenhang mit einer Infusion oder nicht) notwendig.“	ergeben sich keine relevanten Änderungen im Vergleich zu den bereits im Dossier vorgelegten Analysen.
S. I.41, Z. 32-37	„Durch das Vorgehen des pU (zugrunde liegende Symptome der infusionsbedingten Reaktionen gehen nicht in die Auswertungen zu Nebenwirkungen für den Interventionsarm ein) ist die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu allen Systemorganklassen (SOCs) / PTs erschwert, welche häufig infusionsbedingt auftraten [...]“	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„Für die nicht schwerwiegenden / nicht schweren UEs ist jedoch unklar, ob sich bei Betrachtung aller im Studienverlauf aufgetretenen Ereignisse (unabhängig ob infusionsbedingt oder nicht) auf der PT- und SOC-Ebene die Effektschätzung für die einzelnen PTs ändert. Es kann daher nicht hinreichend sicher ausgeschlossen werden, dass potenzielle Nachteile in einzelnen SOCs oder PTs übersehen werden.“ Stellungnahme Sanofi: Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion wurden in der IMROZ-Studie adäquat erfasst und ausgewertet. Die detaillierte Erfassung der Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion erfolgte anhand der Präspezifizierung im statistischen Analyseplan (SAP) und wurde im Rahmen der Überwachung von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (UESI) entsprechend standardisiert. Die Symptome, die einer Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion zugrunde liegen, wurden im Rahmen der IMROZ-Studie ebenfalls erfasst und im Studienbericht entsprechend ausgewertet und transparent dargestellt. Es zeigt sich, dass der Großteil der aufgetretenen Symptome einen milden oder moderaten Schweregrad (CTCAE Grad 1 oder 2) aufweist. Wie vom IQWiG bereits angemerkt,	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	traten in der Gesamtpopulation insgesamt lediglich sechs schwere Symptom-Ereignisse auf. Insgesamt entsprechen die aufgetretenen Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion dem bekannten Verträglichkeitsprofil von Isatuximab (Sanofi 2024). Um den Einfluss der aufgetretenen Symptome auf die Auswertung zu jeglichen UE (nach SOC und PT) beurteilen zu können, reicht Sanofi im Rahmen dieser Stellungnahme Analysen für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE (das bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten ist) nach SOC und PT unter Einbezug der den infusionsbedingten Reaktionen zugrunde liegenden individuellen Symptome nach. Die detaillierte Auflistung aller SOC und PT ist Tabelle 8-1 und Tabelle 8-2 in Anhang II der Stellungnahme zu entnehmen (Sanofi 2025d). Im Vergleich zu den bereits im Dossier präsentierten Analysen zeigen sich keine weiteren statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen der IMROZ-Studie. Es kann somit ausgeschlossen werden, dass sich durch die Berücksichtigung der Symptome Nachteile in einzelnen SOC bzw. PT ergeben. Insgesamt bestätigt diese Sensitivitätsanalyse das ausgeglichene und gute Verträglichkeitsprofil von Isatuximab und liefert keine weiteren Sicherheitssignale.	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Auf Basis der Daten der IMROZ-Studie können somit valide Aussagen zur Sicherheit und Verträglichkeit von Isatuximab getroffen werden. Vorgeschlagene Änderung: Keine.	
S. I.40, Z. 13-23	Zeit bis zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente Anmerkung des IQWiG: „Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegen in Modul 4 C ausschließlich Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vor. Auswertungen für den Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente fehlen. Patientinnen und Patienten konnten in der Studie IMROZ nach dem Abbruch einer Wirkstoffkomponente die Behandlung mit den verbliebenen Wirkstoffkomponenten fortführen. Eine alleinige Auswertung zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten ist in der vorliegenden Datensituation (bis zu 4 Wirkstoffkomponenten im Interventionsarm und bis zu 3 Wirkstoffkomponenten im Vergleichsarm) nicht sinnvoll interpretierbar. Unabhängig davon sind Auswertungen zum Abbruch von mindestens 1 Wirkstoffkomponente zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch irgendeiner Therapiekomponente führt,	Die Ausführungen des Stellungnehmers sowie die Auswertungen für die „Zeit bis zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente werden zur Kenntnis genommen. <u>Zum Endpunkt Abbruch wegen UEs:</u> In Bezug auf die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingereichten Analysen, welche die Unsicherheiten der im Dossier vorgelegten Analysen ausräumen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	relevant ist. Folglich sind für die Nutzenbewertung Ergebnisse für die Auswertung der Zeit bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente erforderlich.“ Stellungnahme von Sanofi: Sanofi reicht mit dieser Stellungnahme Auswertungen für die „Zeit bis zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente“ nach, siehe Tabelle 1 (Sanofi 2025c). Die Ergebnisse der Analyse der „Zeit bis zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente“ ergeben sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation analog zu den mit dem Dossier eingereichten Ergebnissen der „Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten“ weder einen geringeren noch größeren Nutzen von Isa-VRd gegenüber VRd. Tabelle 1: UE, die zum Abbruch führten (mindestens eine Wirkstoffkomponente) <table><tr><th></th><th colspan="2">Isa-VRd</th><th colspan="2">VRd</th><th>Isa-VRd</th></tr><tr><th>Abbruch mind. 1 Wirkstoffkomponente</th><th>n/N (%)</th><th>Median (Monate) [95 %-KI]</th><th>n/N (%)</th><th>Median (Monate) [95 %-KI]</th><th>HR [95 %-KI] p-Wert</th></tr><tr><td>Gesamtpopulation</td><td>121/263 (46,0)</td><td>55,43 [47,31; NE]</td><td>82/181 (45,3)</td><td>46,23 [30,95; NE]</td><td>0,89 [0,68; 1,17] 0,4080</td></tr></table>		Isa-VRd		VRd		Isa-VRd	Abbruch mind. 1 Wirkstoffkomponente	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	Gesamtpopulation	121/263 (46,0)	55,43 [47,31; NE]	82/181 (45,3)	46,23 [30,95; NE]	0,89 [0,68; 1,17] 0,4080	
	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd															
Abbruch mind. 1 Wirkstoffkomponente	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert															
Gesamtpopulation	121/263 (46,0)	55,43 [47,31; NE]	82/181 (45,3)	46,23 [30,95; NE]	0,89 [0,68; 1,17] 0,4080															

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Teilpopulation “ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition”		87/195 (44,6)	NE [43,63; NE]	60/136 (44,1)	52,17 [30,62; NE]	0,90 [0,65; 1,26] 0,5421	0,5407
	ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittelagentur (<i>European Medicines Agency</i>); HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Quelle: Sanofi 2025c							
	Vorgeschlagene Änderung: Keine.							
S. I.42, Z. 2-9	Auswertungen zur schweren peripheren Neuropathie Anmerkung des IQWiG: „Ereignisse der peripheren Neuropathien stellen im vorliegenden Anwendungsgebiet bei der Behandlung mit Bortezomib relevante UEs dar. Der pU präspezifiziert im statistischen Analyseplan periphere Neuropathien als „weitere signifikante UEs“ und erhebt diese über die standardisierte MedDRA-Abfrage (<i>Standardized MedDRA Query</i> [SMQ], narrow) zur peripheren Neuropathie. Für diesen Endpunkt liegen nur Auswertungen zu Ereignisraten inklusive Schweregradeinteilung gemäß CTCAE-Grad ≥ 3 für die						Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zum Endpunkt periphere Neuropathie:</u> Für den Endpunkt periphere Neuropathie wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens entsprechende Analysen vom pharmazeutischen Unternehmer nachgereicht, die die Unsicherheiten der im Dossier eingereichten Analysen	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	Gesamtpopulation vor. Die Operationalisierung der schweren peripheren Neuropathie (CTCAE-Grad ≥ 3) ist relevant, allerdings liegen für die relevante Teilpopulation keine Auswertungen vor.“ Stellungnahme von Sanofi: Die vom IQWiG angefragten Daten zu schweren peripheren Neuropathien für die Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ sind in Tabelle 2 dargestellt (Sanofi 2025b). Ebenso sind die Ergebnisse für die Gesamtpopulation dargestellt. Für keine der beiden Populationen ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Die Ergebnisse zu den schweren Neuropathien für die Teilpopulation sind somit vergleichbar mit der Gesamtpopulation. Hieraus ergeben sich keine neuen Erkenntnisse, die die Aussagen zum Zusatznutzen von Isatuximab beeinflussen. Tabelle 2: Schwere periphere Neuropathie (CTCAE Grad ≥ 3) <table><tr><th></th><th colspan="2">Isa-VRd</th><th colspan="2">VRd</th><th>Isa-VRd</th></tr><tr><td>Schwere periphere Neuropathie (CTCAE Grad ≥ 3)</td><td>n/N (%)</td><td>Median (Monate) [95 %-KI]</td><td>n/N (%)</td><td>Median (Monate) [95 %-KI]</td><td>HR [95 %-KI] p-Wert</td></tr></table>		Isa-VRd		VRd		Isa-VRd	Schwere periphere Neuropathie (CTCAE Grad ≥ 3)	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	ausräumen. Es liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.
	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd									
Schwere periphere Neuropathie (CTCAE Grad ≥ 3)	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert									

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>							
	Gesamtpopulation	25/263 (9,5)	NE [NE; NE]	16/181 (8,8)	NE [NE; NE]	1,06 [0,57; 1,99] 0,8478	0,8468	
	Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“	17/195 (8,7)	NE [NE; NE]	10/136 (7,4)	NE [NE; NE]	1,19 [0,54; 2,60] 0,6650	0,6645	
	ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EMA: Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency); HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Quelle: Sanofi 2025b							
	Vorgeschlagene Änderung: Keine.							
S. I.36, Z. 8-13	Die erfolgten Folgetherapien in der IMROZ-Studie waren adäquat Anmerkung des IQWiG: „Doch vor dem Hintergrund der bestehenden Unsicherheiten (keine Angaben zu Folgetherapien in der relevanten Teilpopulation, Isatuximab-Gabe unter Weiterführung der Therapie mit Lenalidomid und Dexamethason nach Krankheitsprogression, sowie keine Angaben						Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zu den Therapieregimen in den jeweiligen Therapielinien) kann nicht abschließend beurteilt werden, ob die in der Studie IMROZ eingesetzten Folgetherapien adäquat waren.“ Stellungnahme von Sanofi: Das IQWiG kritisiert die Wahl der Folgetherapien sowie fehlende Angaben zu verwendeten Therapieregimen in der IMROZ-Studie. Aus der Sicht von Sanofi ergibt sich dadurch jedoch keine Limitation, die eine Interpretation der Ergebnisse für Isatuximab aus der IMROZ-Studie einschränkt. Zum einen liegen ausreichend starke Effekte für die Endpunkte vor, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen wurden, so dass die Ergebnissicherheit der beobachteten Effekte hinreichend groß ist. Zum anderen wurde bereits im Verfahren zu Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison die Relevanz der Folgetherapien ausgiebig im Rahmen der Stellungnahme und der mündlichen Anhörung diskutiert. Dabei wurde letztendlich festgestellt, dass sich dadurch keine relevante Verzerrung ergibt. In den Tragenden Gründen fasst der G-BA den Erkenntnisprozess zu diesem Thema wie folgt zusammen: „Aus Sicht des G-BA ergeben sich vor dem Hintergrund eines in der Regel langen Krankheitsverlaufes mit mehreren aufeinanderfolgenden Therapielinien diesbezüglich zwar	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Unsicherheiten, jedoch stehen diese einer Quantifizierung des Ausmaßes des Effektes im Endpunkt Gesamtüberleben, auch unter Berücksichtigung der vorliegende Effektstärke, nicht entgegen“ (G-BA 2024) . Die Sachlage verhält sich bezüglich der Folgetherapien für Isatuximab in der IMROZ-Studie sehr ähnlich, so dass Sanofi nicht davon ausgeht, dass die Fachgesellschaften und der G-BA hier zu einer abweichenden finalen Einschätzung kommen. Vorgeschlagene Änderung: Keine.	
S. I.30, Z. 1-8	Die Beobachtungszeiten der Behandlungsarme sind valide Anmerkung des IQWiG: „Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 90 Tage für patientenberichtete Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität bzw. 30 Tage für Nebenwirkungen) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.“ Stellungnahme von Sanofi: Die Endpunkte wurden gemäß der Präspezifikation im Studienprotokoll analysiert und dargestellt. Da die Gesamtbeobachtungszeiten in den jeweiligen Endpunkten zu Morbidität und Sicherheit zwischen den einzelnen Therapiearmen der IMROZ-Studie unterschiedlich waren, basiert die Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens auf Ereigniszeitanalysen, die die unterschiedlichen Beobachtungszeiten hinreichend berücksichtigen. Vorgeschlagene Änderung: Keine.	
S. I.37, Z. 15-17	Übertragung der Ergebnisse der Teilpopulation (ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition) auf den deutschen Versorgungskontext Anmerkung des IQWiG:	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	„Für die relevante Teilpopulation legt der pU keine Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor“ Stellungnahme von Sanofi: Die IMROZ-Studie wird vorwiegend in Ländern durchgeführt, die im Hinblick auf ihre Gesellschaftssysteme, Kultur und Ethnologie zu den Ländern der westlichen Welt zählen. Mit 64,2 % kamen fast zwei Drittel aller Studienteilnehmer aus der Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ aus Europa. Dreiviertel der randomisierten Patienten der Teilpopulation waren kaukasischer Abstammung (75,9 %). Insgesamt 46,1 % waren weiblichen, 53,9 % männlichen Geschlechts (Sanofi 2025e). Nach Aussagen der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) und des Robert Koch-Instituts (RKI) bestätigt der leicht überwiegende Anteil männlicher Patienten reale Daten im Praxisalltag, nach denen Männer gegenüber Frauen eine etwas höhere Erkrankungsrate aufweisen (DGHO 2024; RKI 2023). Die Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ bildet daher analog zur Gesamtstudienpopulation der IMROZ-Studie den deutschen Versorgungskontext ab.	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Keine.	
S. I.54, (Tabelle 15)	Korrektur des Zusatznutzens des Endpunktes EORTC QLQ-C30 Dyspnoe Anmerkung des IQWiG: Das IQWiG gibt in Tabelle 15 der Nutzenbewertung für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) in der Spalte „Ableitung des Ausmaßes“ an, dass ein „geringerer Nutzen, Ausmaß: gering“ vorliegt. Stellungnahme von Sanofi: Sanofi möchte darauf hinweisen, dass entgegen der abschließenden Einschätzung des IQWiG zum Zusatznutzen für den Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) in der Tabelle 15 „geringerer Nutzen“ statt „Zusatznutzen“ steht.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es erfolgte eine redaktionelle Anpassung in der Version 1.1 der Nutzenbewertung des IQWiGs.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: Anpassung des Zusatznutzens für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 Dyspnoe in Tabelle 15 der Nutzenbewertung auf „Zusatznutzen, Ausmaß: gering“.	
S. II.9, Z. 9-15 S. II.11, (Tabelle 2)	Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation Anmerkung des IQWiG: „Zu Schritt 1: neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Plasmazytom und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) im Jahr 2020 Der pU verwendet die im Bericht „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ für das Jahr 2020 angegebenen Fallzahlen an Neuerkrankungen (n = 6710). Für das Jahr 2025 wird in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass die Fallzahl höher liegt, da gemäß einer Datenbankabfrage des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI (Stand: 05.09.2024) [20] die Fallzahlen in den Jahren 2012 bis 2021 zwischen 6928 und 7658 lagen.“ „Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist in der Größenordnung plausibel. Aufgrund	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation:</u> Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Im vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossier liegt eine Unterschätzung der als Ausgangsbasis herangezogenen Inzidenz von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation infrage kommen, vor. Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der zu geringen Ausgangsbasis stellt die Angabe des pU keine bessere Schätzung für die GKV-Zielpopulation dar als die zuletzt im Beschluss zu Daratumumab [22] angegebenen Patientenzahlen.“ Stellungnahme von Sanofi: Die angegebene Fallzahl von 6.710 Neuerkrankungen mit ICD-10 C90 Diagnose pro Jahr liegt aus Sicht von Sanofi in einer plausiblen Größenordnung. Gemäß einer aktuellen Datenbankabfrage des ZfKD (Stand: 05.09.2024) liegt auch die Zahl der Neuerkrankungen für das Jahr 2022 bei 6.514 Patienten (ZfKD 2025) und bestätigt dadurch diese Größenordnung. Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von Sanofi ist die angegebene Größenordnung von 6.710 bzw. 6.514 Neuerkrankungen pro Jahr heranzuziehen. Somit ist die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit 3.315 bis 3.489 Patienten valide.	Daratumumab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 16. Mai 2024). Hier liegt eine validere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.

Literaturverzeichnis

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: 22.05.2025.
2. Dimopoulos M. A., Terpos E. und et al 2025. *Practical guidelines in MM. Update 2025 (in press). Data on File*.
3. Durie B. G. M., Hoering A., Sexton R., Abidi M. H., Epstein J., Rajkumar S. V., Dispenzieri A., Kahanic S. P., Thakuri M. C., Reu F. J., Reynolds C. M., Orlovski R. Z. und Barlogie, Bart 2020. *Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT)*. Blood cancer journal 10 (5), S. 53.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10498/2024-05-16_AM-RL-XII_Daratumumab_D-1014_TrG.pdf, abgerufen am: 22.05.2025.
5. Robert Koch-Institut (RKI) 2023. *Krebs in Deutschland für 2019/2020*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 22.05.2025.
6. Sanofi Group (Sanofi) 2024. *Clinical study report - A Phase 3 randomized, open-label, multicenter study assessing the clinical benefit of isatuximab (SAR650984) in combination with bortezomib (Velcade®), lenalidomide and dexamethasone versus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma not eligible for transplant. Data on file*.
7. Sanofi Group (Sanofi) 2025a. *Korrigierte post-hoc Analysen der PRO-Endpunkte zur IMROZ-Studie. Data on file*.
8. Sanofi Group (Sanofi) 2025b. *Post-hoc Analysen für Schwere periphere Neuropathien. Data on file*.
9. Sanofi Group (Sanofi) 2025c. *Post-hoc Analysen für UE, die zum Abbruch führten (mindestens eine Wirkstoffkomponente). Data on file*.
10. Sanofi Group (Sanofi) 2025d. *Post-hoc Analysen für UE, einschließlich der Symptome von infusionsbezogenen Reaktionen. Data on file*.
11. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025e. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Isatuximab (SARCLISA) Modul 4C*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8442/2025_02_05_Modul4C_Isatuximab.pdf, abgerufen am: 22.05.2025.
12. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2025. *Datenbankabfrage: Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland 2013-2022*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html, abgerufen am: 22.05.2025.

Anhang zur Stellungnahme

Inhalt

<u>Anhang I: Korrigierte Ergebnisse der PRO-Endpunkte zur „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ der IMROZ-Studie</u>	
	91
1. Übersicht der PRO Ergebnisse – RCT	94
2. EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – RCT	95
3. EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen) – RCT	112
4. EQ-5D VAS – RCT	117
5. EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – RCT	120
6. EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) – RCT	131
7. Subgruppenanalysen (PRO) – RCT	136
<u>Anhang II: UE nach SOC und PT einschließlich der Symptome von infusionsbedingten Reaktionen</u>	
	146

- Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1-1: Gegenüberstellung der Dossier-Analysen vs. der korrigierten Analysen für die statistisch signifikanten PRO-Ergebnisse für Morbidität und Lebensqualität (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung) - IMROZ Gesamtpopulation.....94
- Tabelle 2-1: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte).....95
- Tabelle 3-1: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte).....112
- Tabelle 4-1: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 15 Punkte).....117
- Tabelle 5-1: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte).....120
- Tabelle 6-1: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)131
- Tabelle 7-1: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt – Gesamtpopulation (Teil 1 von 2).....136
- Tabelle 7-2: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt – Gesamtpopulation (Teil 2 von 2).....139
- Tabelle 7-3: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....141
- Tabelle 7-4: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) für EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen) – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....143
- Tabelle 7-5: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) für EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....144
- Tabelle 7-6: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) für EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....145
- Tabelle 8-1: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten ist, einschließlich der Symptome von infusionsbedingten Reaktionen nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....146
- Tabelle 8-2: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten ist, einschließlich der Symptome von infusionsbedingten Reaktionen nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation.....146

bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“	156
---	-----

-

- **Abbildungsverzeichnis**

- Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (ITT-Population) – Gesamtpopulation 97
- Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Fatigue (ITT-Population) – Gesamtpopulation 98
- Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schmerzen (ITT-Population) – Gesamtpopulation 99
- Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit/Erbrechen (ITT-Population) – Gesamtpopulation 99
- Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe (ITT-Population) – Gesamtpopulation 100
- Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen (ITT-Population) – Gesamtpopulation 100
- Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (ITT-Population) – Gesamtpopulation 101
- Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Obstipation (ITT-Population) – Gesamtpopulation 101
- Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (ITT-Population) – Gesamtpopulation 102
- Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ 103
- Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Fatigue (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ 104
- Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schmerzen (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ 105
- Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit/Erbrechen (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ 106
- Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ 107
- Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ 108

- Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ 109
- Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Obstipation (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ 110
- Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ 111
- Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome (ITT-Population) – Gesamtpopulation 113
- Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (ITT-Population) – Gesamtpopulation 114
- Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ 115
- Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ 116
- Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (ITT-Population) – Gesamtpopulation 118
- Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ 119
- Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand (ITT-Population) – Gesamtpopulation 122
- Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden (ITT-Population) – Gesamtpopulation 123
- Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (ITT-Population) – Gesamtpopulation 123
- Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden (ITT-Population) – Gesamtpopulation 124
- Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden (ITT-Population) – Gesamtpopulation 124
- Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (ITT-Population) – Gesamtpopulation 125

- Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ 126
- Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ 126
- Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ 127
- Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ 128
- Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ 129
- Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ 130
- Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive (ITT-Population) – Gesamtpopulation 132
- Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Körperbild (ITT-Population) – Gesamtpopulation 133
- Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ 134
- Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Körperbild (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“ 135
-

Anhang I: Korrigierte Ergebnisse der PRO-Endpunkte zur „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ der IMROZ-Studie

1. Übersicht der PRO Ergebnisse – RCT

Tabelle 1-1: Gegenüberstellung der Dossier-Analysen vs. der korrigierten Analysen für die statistisch signifikanten PRO-Ergebnisse für Morbidität und Lebensqualität (Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung) - IMROZ Gesamtpopulation

	Dossier		Korrigiert	
	HR ^a [95 %-KI] Isa-VRd vs. VRd	Zusatznutzen	HR ^a [95 %-KI] Isa-VRd vs. VRd	Zusatznutzen
Morbidität				
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) (MCID ≥ 10 Punkte)				
Finanzielle Schwierigkeiten	HR = 0,45 [0,26; 0,79] Mediane nicht erreicht ^b	Anhaltspunkt, beträchtlich	HR = 0,35 [0,20; 0,61] Mediane nicht erreicht ^b	Anhaltspunkt, erheblich
Fatigue	HR = 0,69 [0,48; 0,98] 65,4 Monate vs. 62,0 Monate	Anhaltspunkt, gering	HR = 0,69 [0,48; 0,98] Median nicht erreicht vs. 62,0 Monate	Anhaltspunkt, gering
Dyspnoe	HR = 0,49 [0,30; 0,79] Mediane nicht erreicht ^b	Anhaltspunkt, beträchtlich	HR = 0,60 [0,36; 1,00] Mediane nicht erreicht ^b	Kein Zusatznutzen
Schlafstörungen	HR = 0,52 [0,34; 0,79] Median nicht erreicht vs. 62,1 Monate	Anhaltspunkt, beträchtlich	HR = 0,55 [0,35; 0,87] Mediane nicht erreicht ^b	Anhaltspunkt, beträchtlich
Diarrhö	HR = 0,51 [0,35; 0,74] 63,6 Monate vs. 59,1 Monate	Anhaltspunkt, erheblich	HR = 0,55 [0,37; 0,81] Mediane nicht erreicht ^b	Anhaltspunkt, beträchtlich
EQ-5D VAS				
MCID ≥ 15 Punkte	HR = 0,61 [0,38; 0,98] Mediane nicht erreicht ^b	Anhaltspunkt, gering	HR = 0,65 [0,39; 1,07] Mediane nicht erreicht ^b	Kein Zusatznutzen
Lebensqualität				
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) (MCID ≥ 10 Punkte)				
Physisches Empfinden	HR = 0,62 [0,41; 0,91] Median nicht erreicht vs. 63,1 Monate	Anhaltspunkt, gering	HR = 0,69 [0,45; 1,06] Mediane nicht erreicht ^b	Kein Zusatznutzen
Emotionales Empfinden	HR = 0,59 [0,36; 0,95] Mediane nicht erreicht ^b	Anhaltspunkt, gering	HR = 0,70 [0,41; 1,21] Mediane nicht erreicht ^b	Kein Zusatznutzen
EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) (MCID ≥ 10 Punkte)				
Zukunftsperspektive	HR = 0,60 [0,38; 0,95] Mediane nicht erreicht ^b	Anhaltspunkt, gering	HR = 0,56 [0,34; 0,92] Mediane nicht erreicht ^b	Anhaltspunkt, gering

	Dossier		Korrigiert	
	HR ^a [95 %-KI] Isa-VRd vs. VRd	Zusatznutzen	HR ^a [95 %-KI] Isa-VRd vs. VRd	Zusatznutzen
Körperbild	HR = 0,60 [0,39; 0,91] 67,0 Monate vs. Median nicht erreicht	Anhaltspunkt, gering	HR = 0,66 [0,41; 1,08] Mediane nicht erreicht ^b	Kein Zusatznutzen
Datenschnitt: 26.09.2023; Analysepopulation: ITT-Population a: Berechnet mittels Cox-Regression, stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert). b: Der Median wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts in keinem der beiden Studienarme erreicht. EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.				

2 EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – RCT

Tabelle 2-2: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^{b, d}	Log-rank p-Wert ^{c, d}
IMROZ – Gesamtpopulation						
Finanzielle Schwierigkeiten	21/265 (7,9)	NE [NE; NE]	32/181 (17,7)	NE [63,0; NE]	0,35 [0,20; 0,61] 0,0002	<0,0001
Fatigue	68/265 (25,7)	NE [61,7; NE]	56/181 (30,9)	62,0 [55,3; NE]	0,69 [0,48; 0,98] 0,0405	0,0397
Schmerzen	51/265 (19,2)	NE [NE; NE]	33/181 (18,2)	NE [NE; NE]	0,89 [0,57; 1,39] 0,6134	0,6148
Übelkeit und Erbrechen	14/265 (5,3)	NE [66,0; NE]	10/181 (5,5)	NE [NE; NE]	0,73 [0,32; 1,67] 0,4574	0,4557
Dyspnoe	31/265 (11,7)	NE [NE; NE]	28/181 (15,5)	NE [NE; NE]	0,60 [0,36; 1,00] 0,0519	0,0497
Schlafstörungen	39/265 (14,7)	NE [NE; NE]	37/181 (20,4)	NE [57,4; NE]	0,55 [0,35; 0,87] 0,0099	0,0090

Endpunkt	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^{b, d}	Log-rank p-Wert ^{c, d}
Appetitverlust	31/265 (11,7)	NE [NE; NE]	26/181 (14,4)	NE [NE; NE]	0,62 [0,37; 1,05] 0,0749	0,0723
Obstipation	20/265 (7,5)	NE [NE; NE]	14/181 (7,7)	NE [NE; NE]	0,71 [0,36; 1,41] 0,3287	0,3265
Diarrhö	55/265 (20,8)	NE [63,6; NE]	49/181 (27,1)	NE [54,1; NE]	0,55 [0,37; 0,81] 0,0028	0,0025
IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“						
Finanzielle Schwierigkeiten	16/196 (8,2)	NE [NE; NE]	28/136 (20,6)	NE [61,5; NE]	0,29 [0,16; 0,55] 0,0001	<0,0001
Fatigue	50/196 (25,5)	NE [59,5; NE]	44/136 (32,4)	62,0 [46,0; NE]	0,63 [0,42; 0,95] 0,0266	0,0256
Schmerzen	38/196 (19,4)	NE [63,4; NE]	25/136 (18,4)	NE [NE; NE]	0,85 [0,51; 1,41] 0,5259	0,5272
Übelkeit und Erbrechen	9/196 (4,6)	NE [66,0; NE]	9/136 (6,6)	NE [NE; NE]	0,44 [0,17; 1,14] 0,0916	0,0830
Dyspnoe	19/196 (9,7)	NE [NE; NE]	25/136 (18,4)	NE [NE; NE]	0,42 [0,23; 0,76] 0,0042	0,0032
Schlafstörungen	27/196 (13,8)	NE [NE; NE]	31/136 (22,8)	62,1 [52,4; NE]	0,43 [0,26; 0,73] 0,0018	0,0013
Appetitverlust	22/196 (11,2)	NE [NE; NE]	19/136 (14,0)	NE [NE; NE]	0,60 [0,32; 1,11] 0,1041	0,1005
Obstipation	15/196 (7,7)	NE [NE; NE]	11/136 (8,1)	NE [NE; NE]	0,65 [0,30; 1,42] 0,2774	0,2738
Diarrhö	39/196 (19,9)	NE [63,4; NE]	33/136 (24,3)	NE [52,6; NE]	0,58 [0,36; 0,93] 0,0228	0,0213

Endpunkt	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^{b, d}	Log-rank p-Wert ^{c, d}

Datenschnitt: 26.09.2023; Analysepopulation: ITT-Population

a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer.

b: Berechnet mittels Cox-Regression, stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).

c: Berechnet mittels Log-rank Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert).

d: Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Methode imputiert.

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation

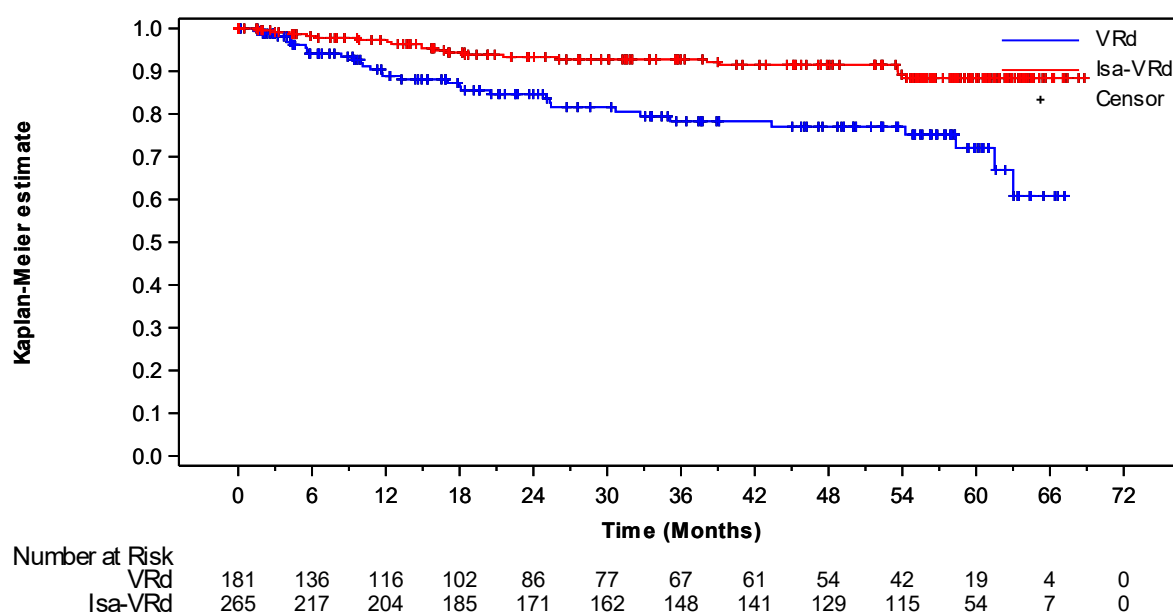


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

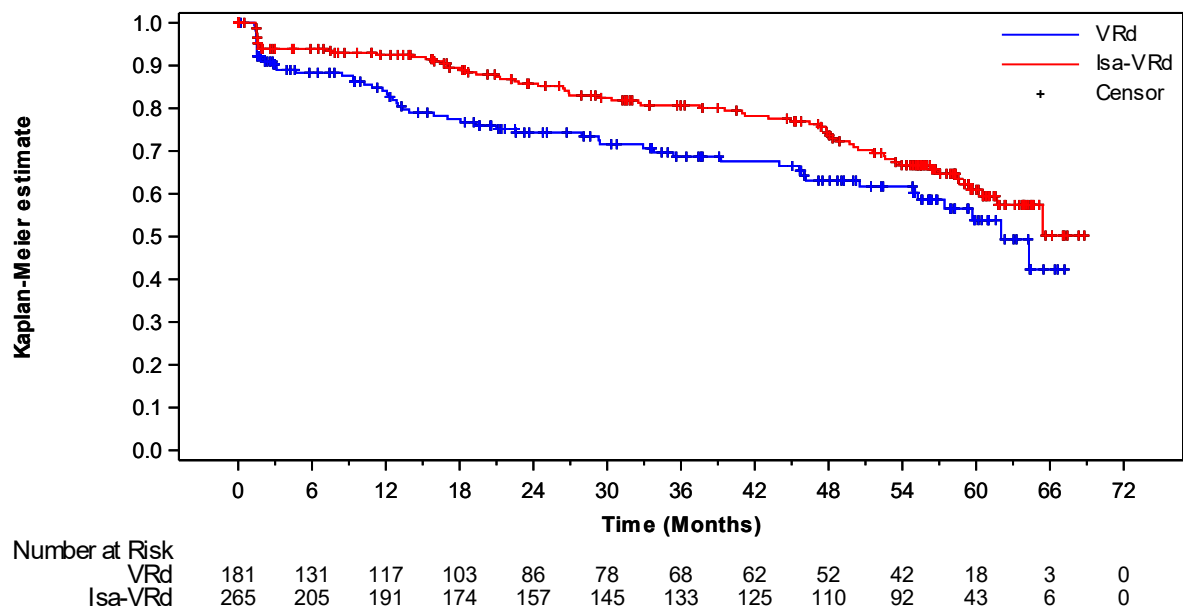


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Fatigue (ITT-Population) – Gesamtpopulation
 EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.
 Quelle: Sanofi 2025a

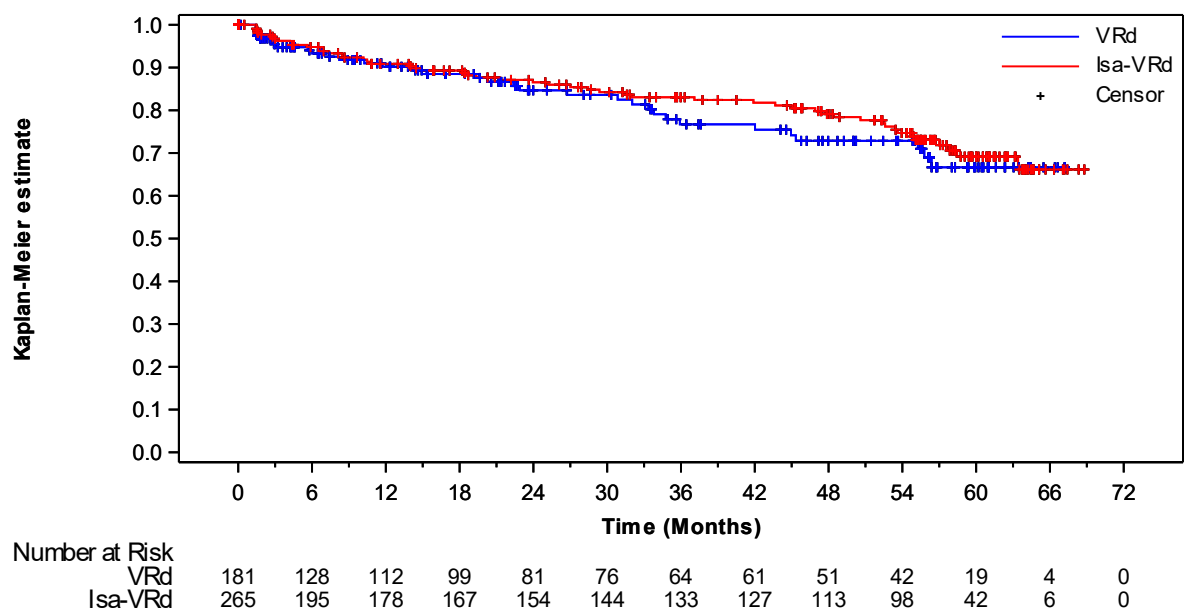


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schmerzen (ITT-Population) – Gesamtpopulation
 EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.
 Quelle: Sanofi 2025a

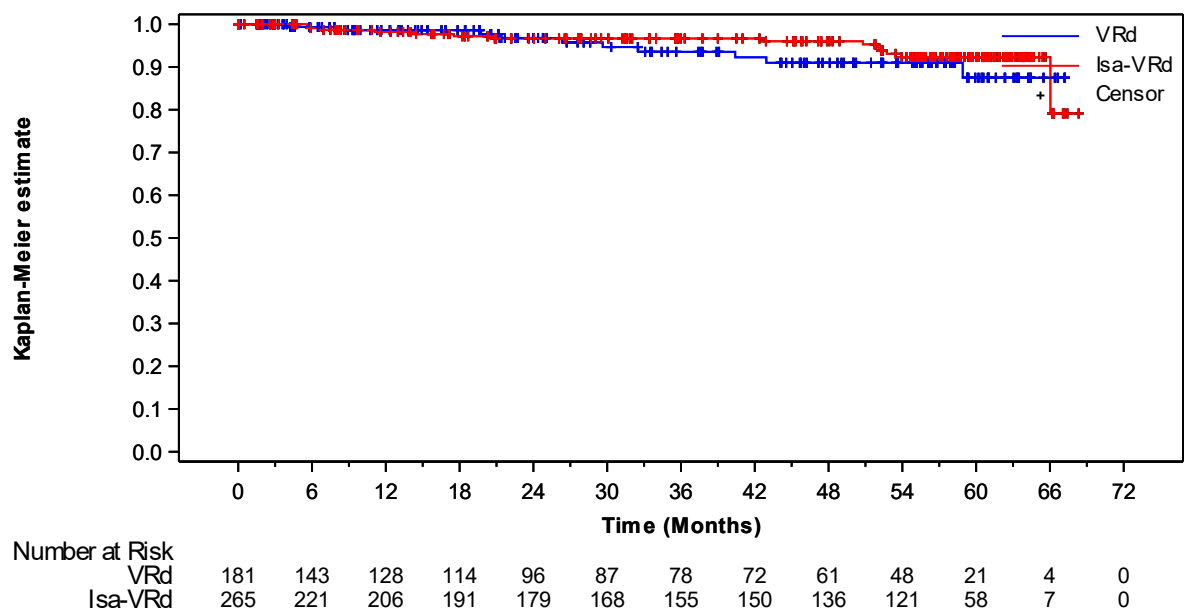


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit/Erbrechen (ITT-Population) – Gesamtpopulation
 EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.
 Quelle: Sanofi 2025a

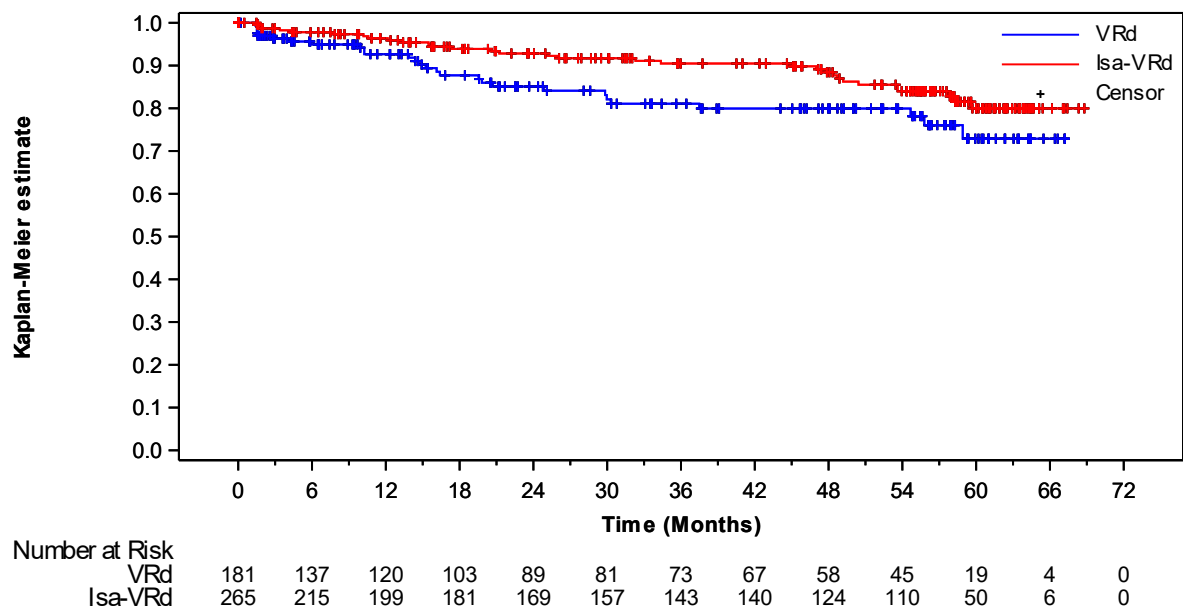


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe (ITT-Population) – Gesamtpopulation
 EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.
 Quelle: Sanofi 2025a

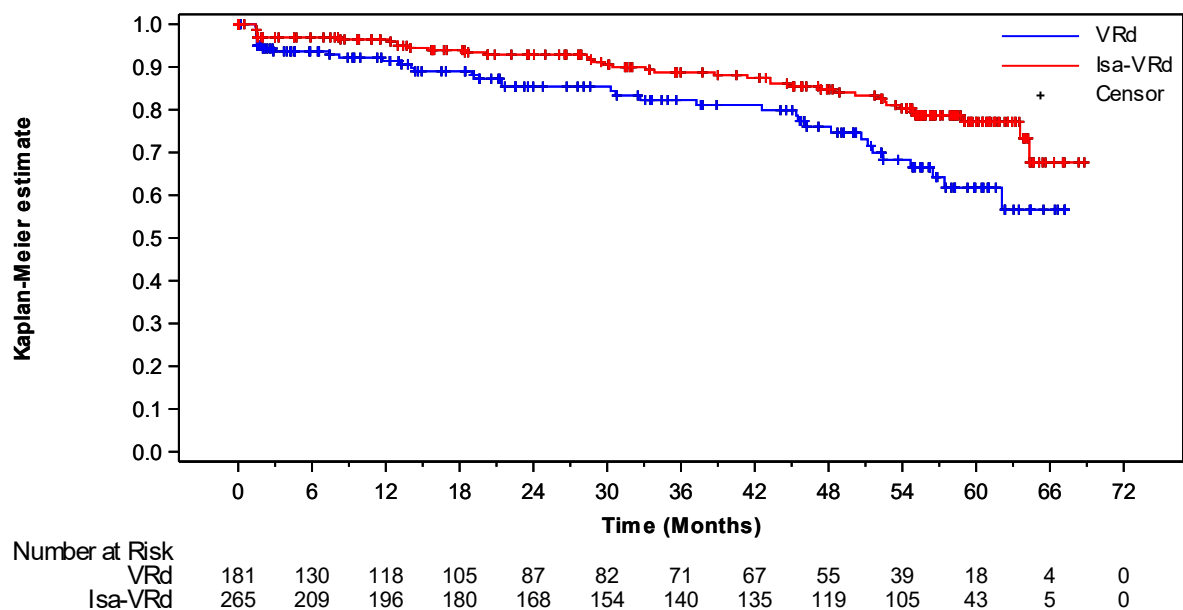


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen (ITT-Population) – Gesamtpopulation
 EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.
 Quelle: Sanofi 2025a

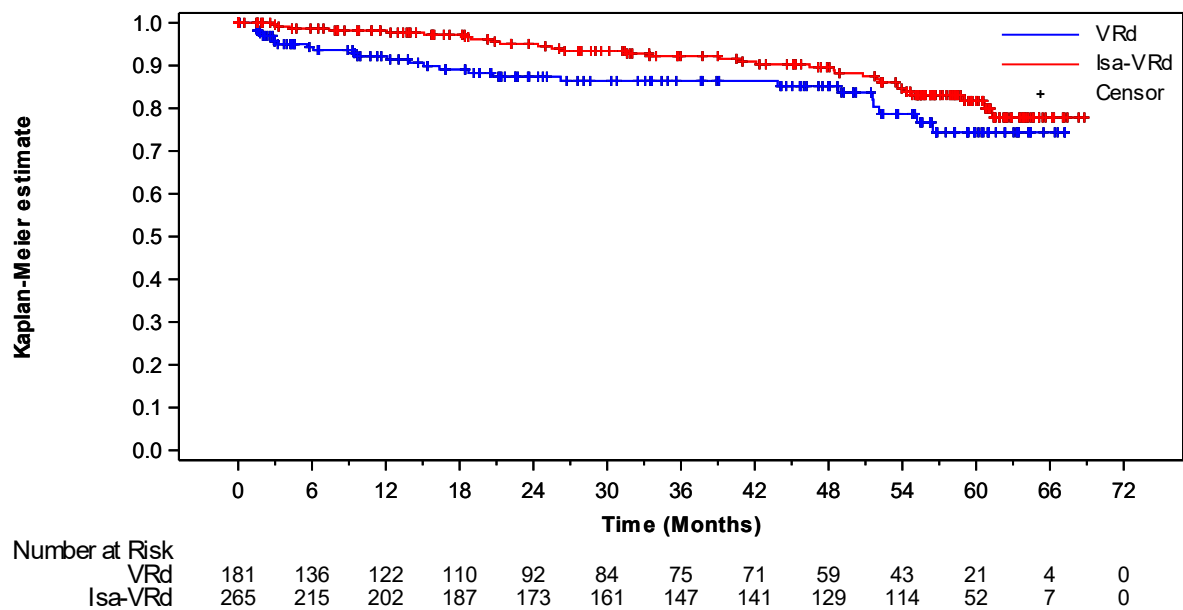


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (ITT-Population) – Gesamtpopulation
 EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.
 Quelle: Sanofi 2025a

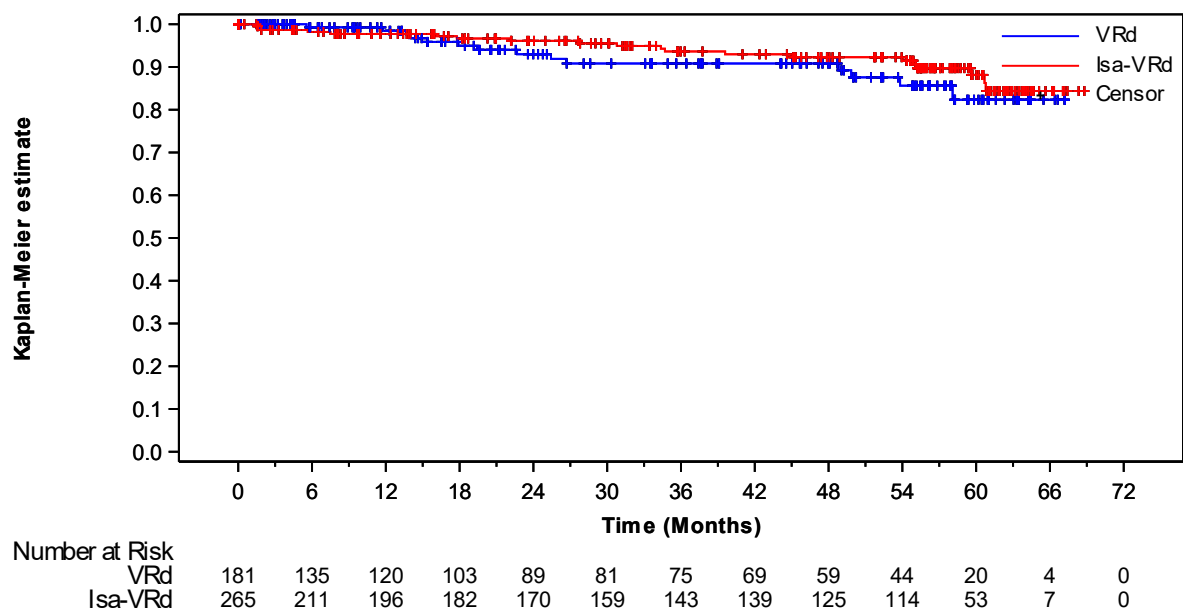


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Obstipation (ITT-Population) – Gesamtpopulation
 EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.
 Quelle: Sanofi 2025a

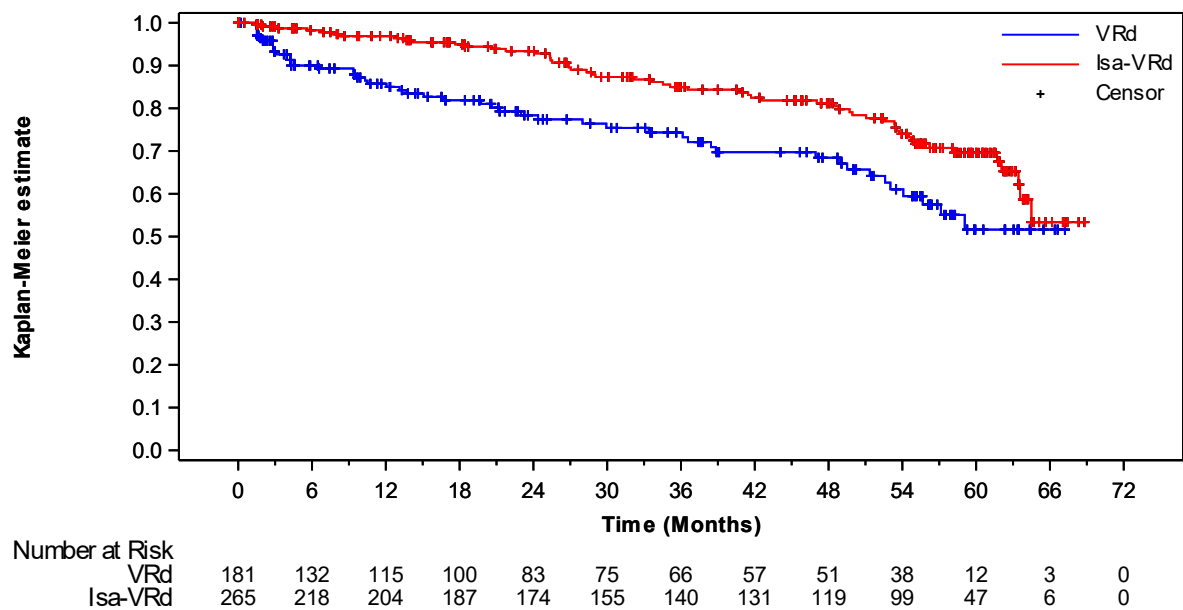


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (ITT-Population) – Gesamtpopulation
 EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.
 Quelle: Sanofi 2025a

Kaplan-Meier-Kurven für die Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

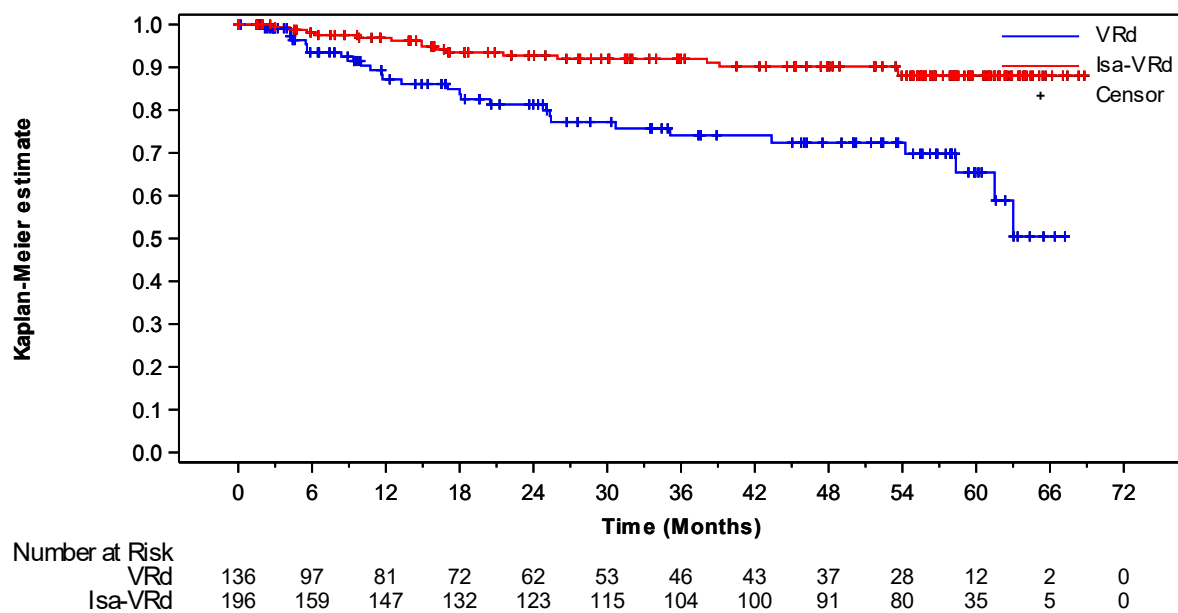


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Finanzielle Schwierigkeiten (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

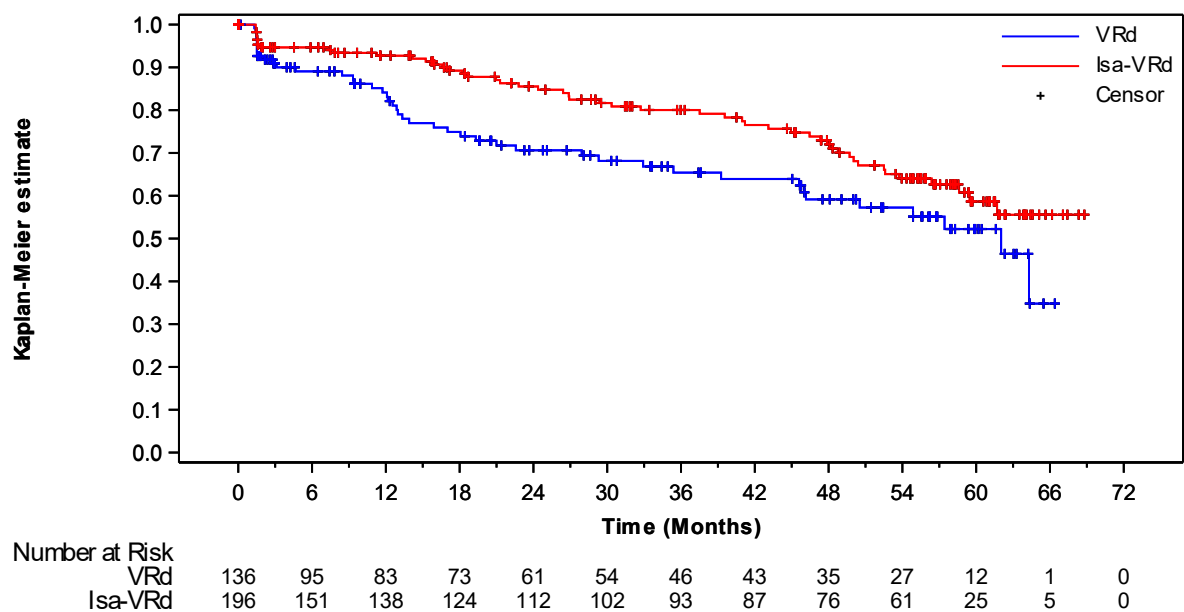


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Fatigue (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

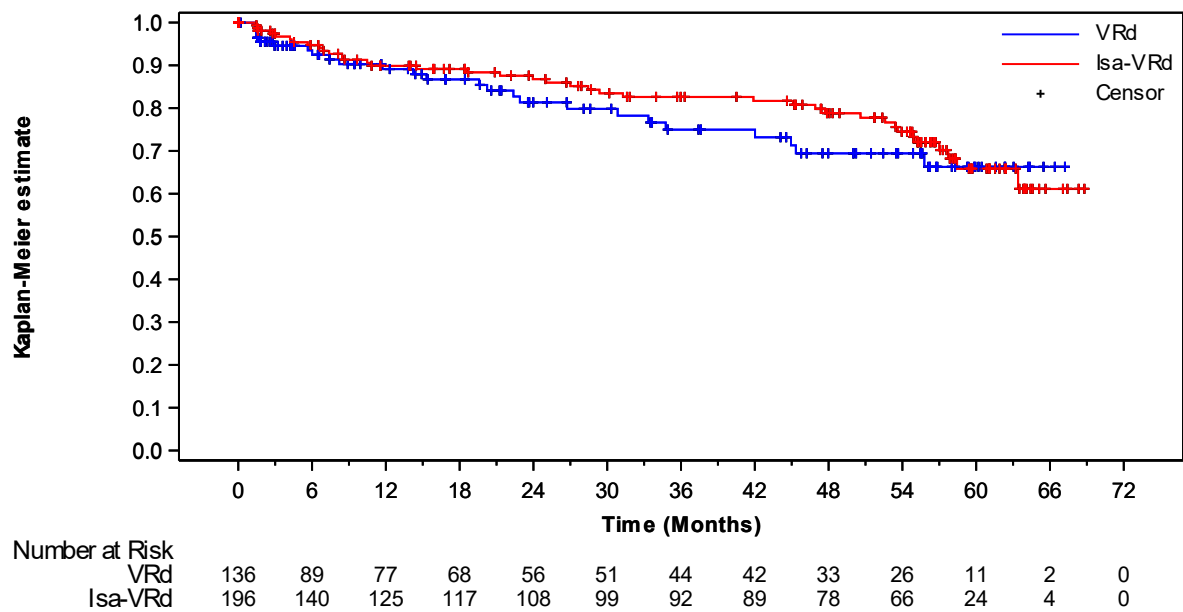


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schmerzen (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

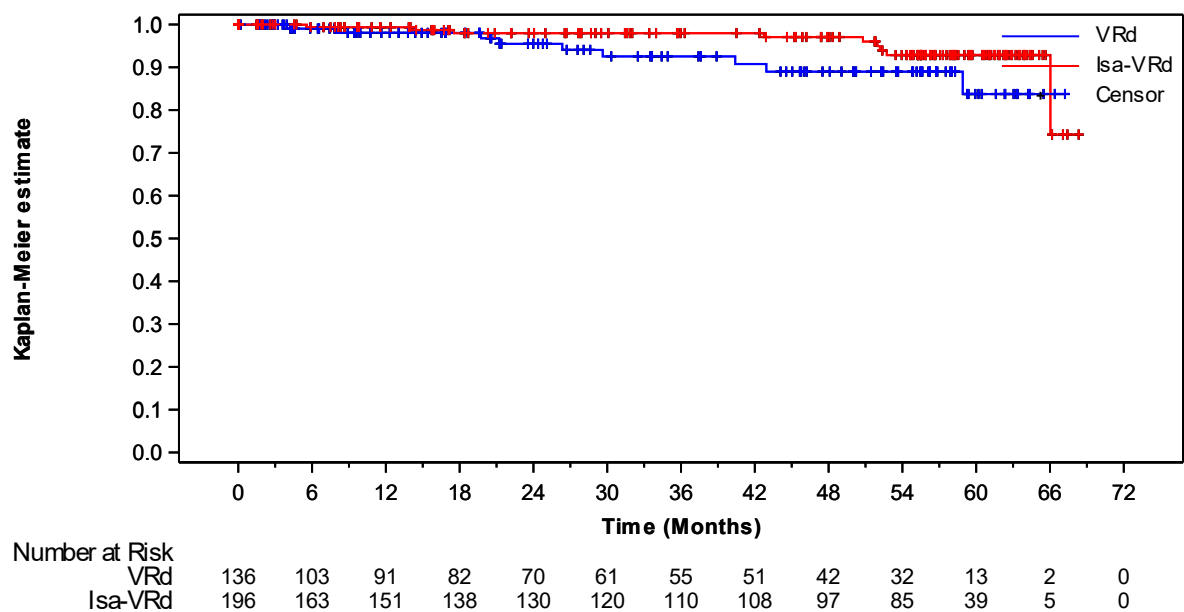


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Übelkeit/Erbrechen (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

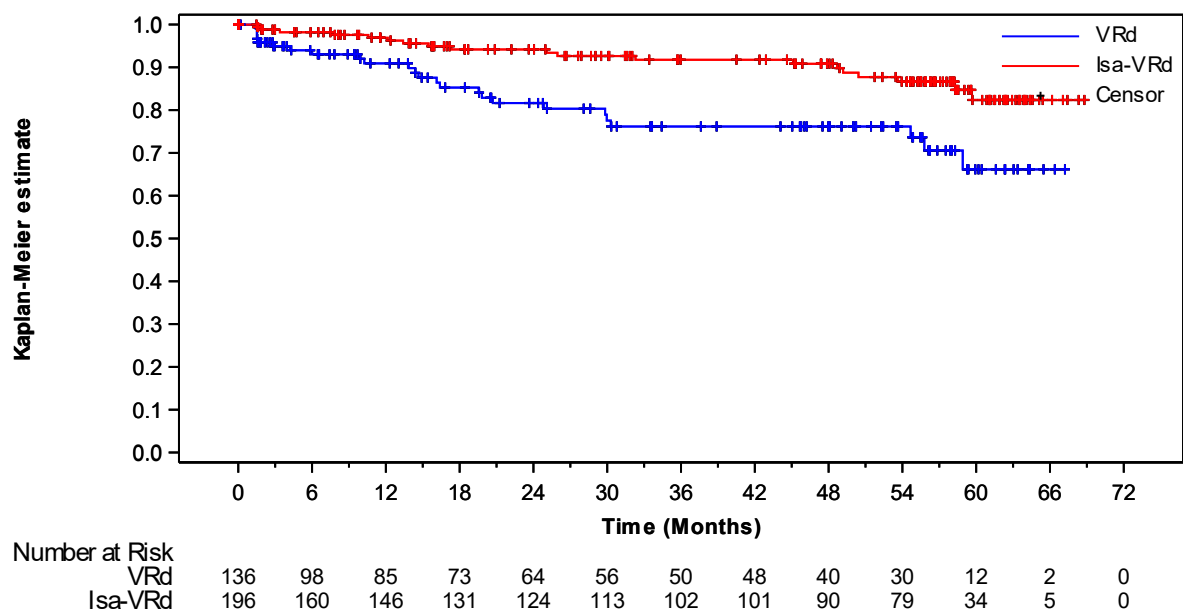


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Dyspnoe (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

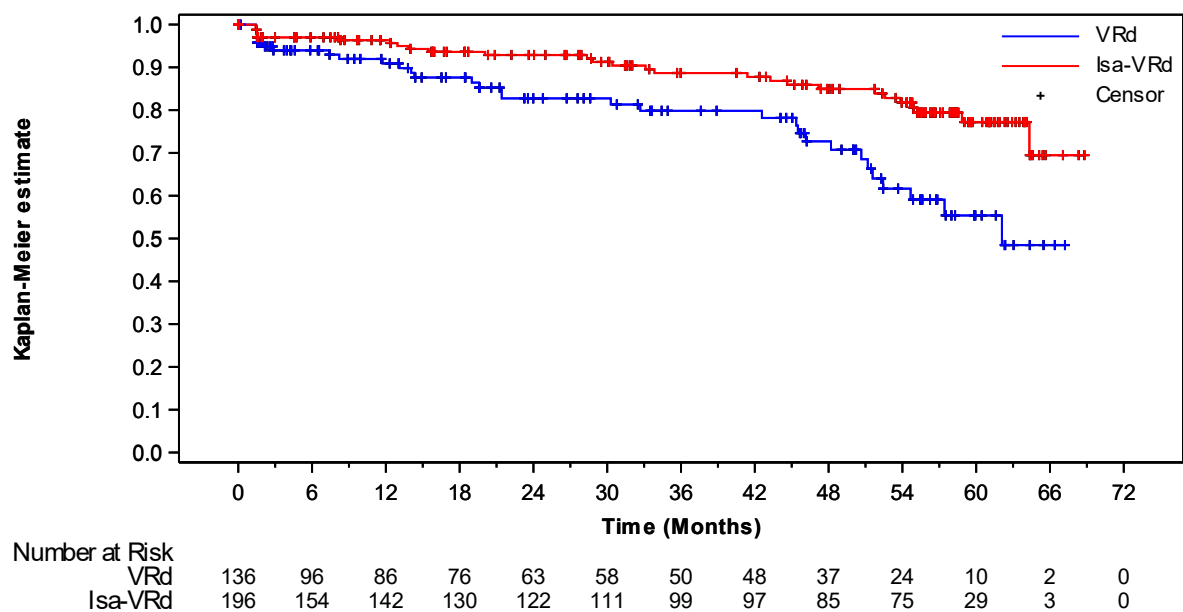


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Schlafstörungen (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

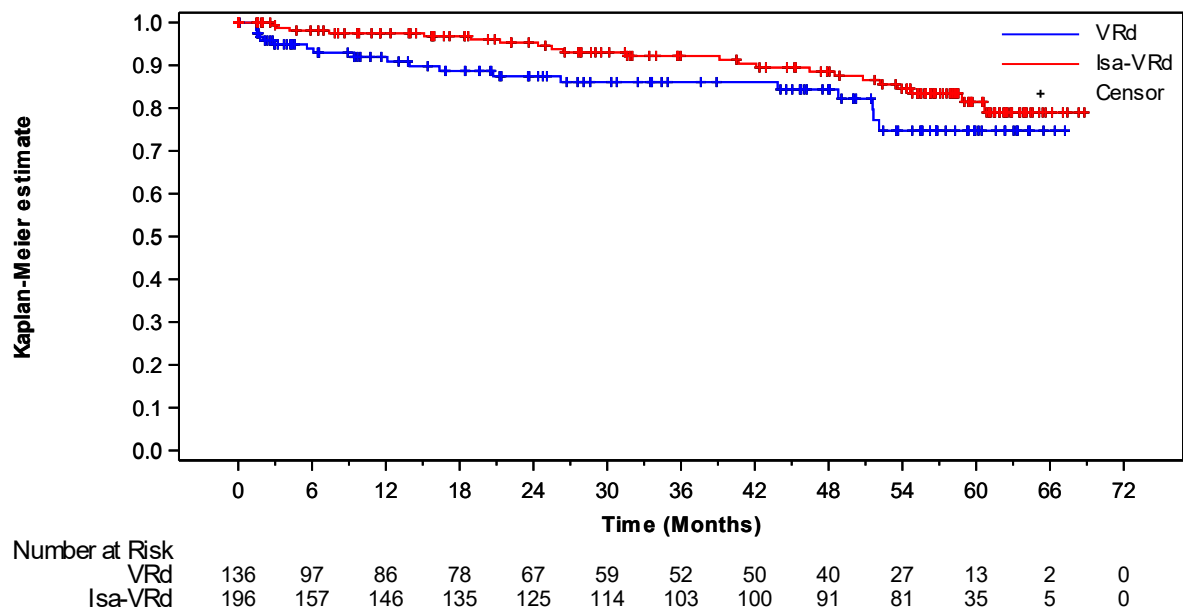


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Appetitverlust (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

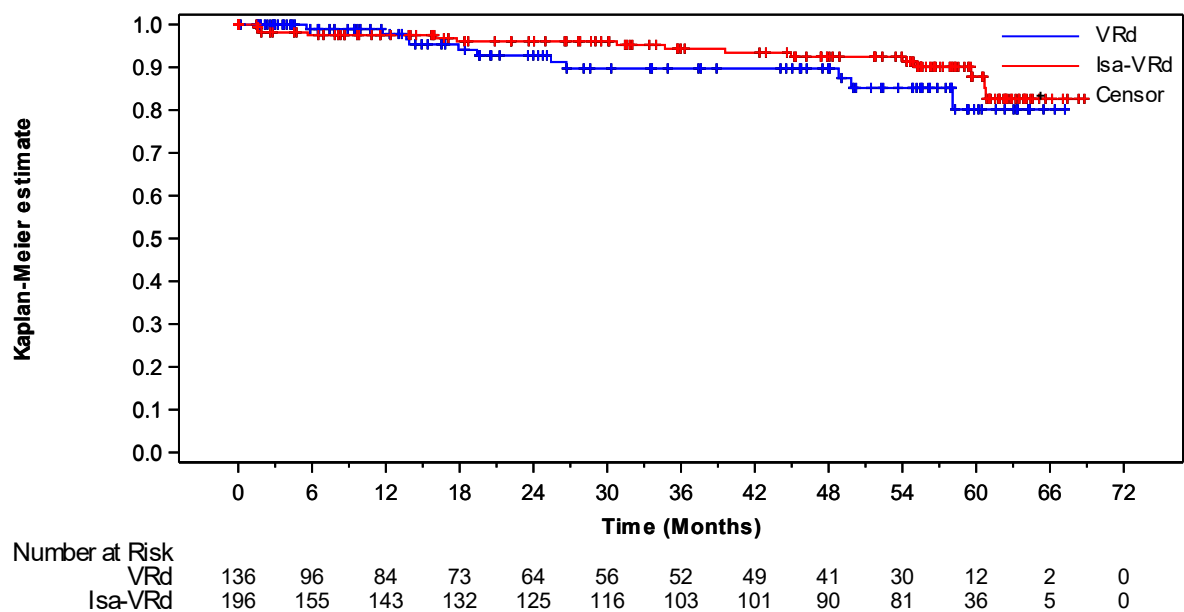


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Obstipation (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

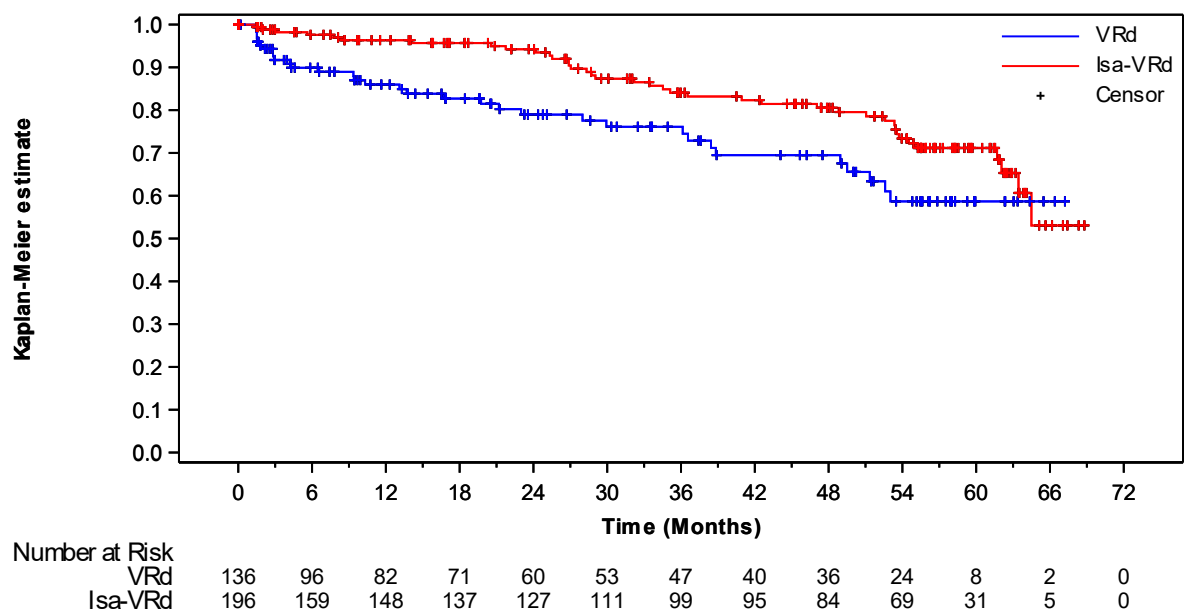


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Diarrhö (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

3. EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen) – RCT

Tabelle 3-3: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 (Krankheitssymptome und behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^{b, d}	Log-rank p-Wert ^{c, d}
IMROZ – Gesamtpopulation						
Krankheits-symptome	40/265 (15,1)	NE [NE; NE]	24/181 (13,3)	NE [NE; NE]	0,95 [0,57; 1,58] 0,8480	0,8483
Behandlungs-bedingte unerwünschte Ereignisse	50/265 (18,9)	NE [65,1; NE]	33/181 (18,2)	NE [NE; NE]	0,87 [0,56; 1,35] 0,5276	0,5286
IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“						
Krankheits-symptome	29/196 (14,8)	NE [64,3; NE]	21/136 (15,4)	NE [NE; NE]	0,79 [0,45; 1,40] 0,4251	0,4236
Behandlungs-bedingte unerwünschte Ereignisse	36/196 (18,4)	NE [65,1; NE]	26/136 (19,1)	NE [56,3; NE]	0,71 [0,42; 1,19] 0,1895	0,1882
Datenschnitt: 26.09.2023, Analysepopulation: ITT-Population a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer. b: Berechnet mittels Cox-Regression, stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert). c: Berechnet mittels Log-rank Test, stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert). d: Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Methode imputiert. ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Quelle: Sanofi 2025a						

Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation

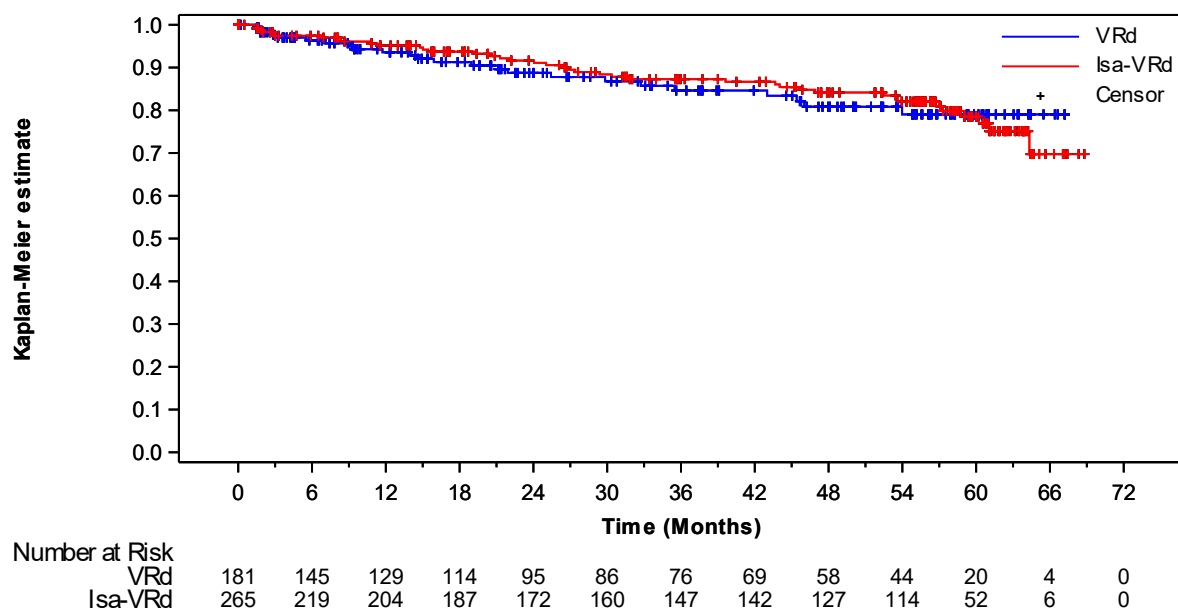


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

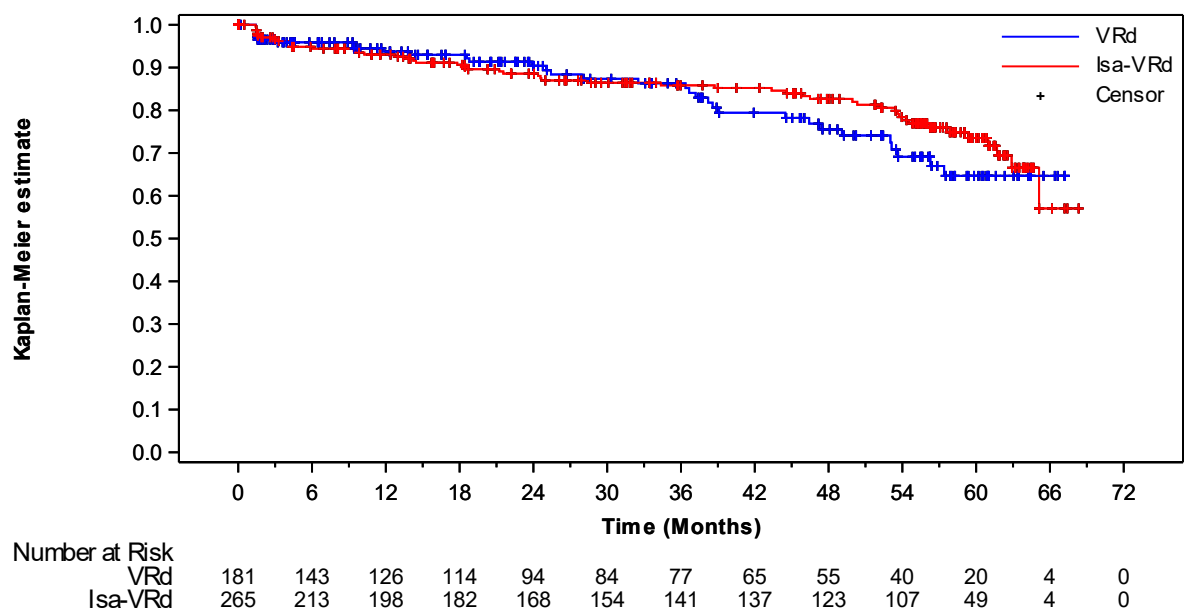
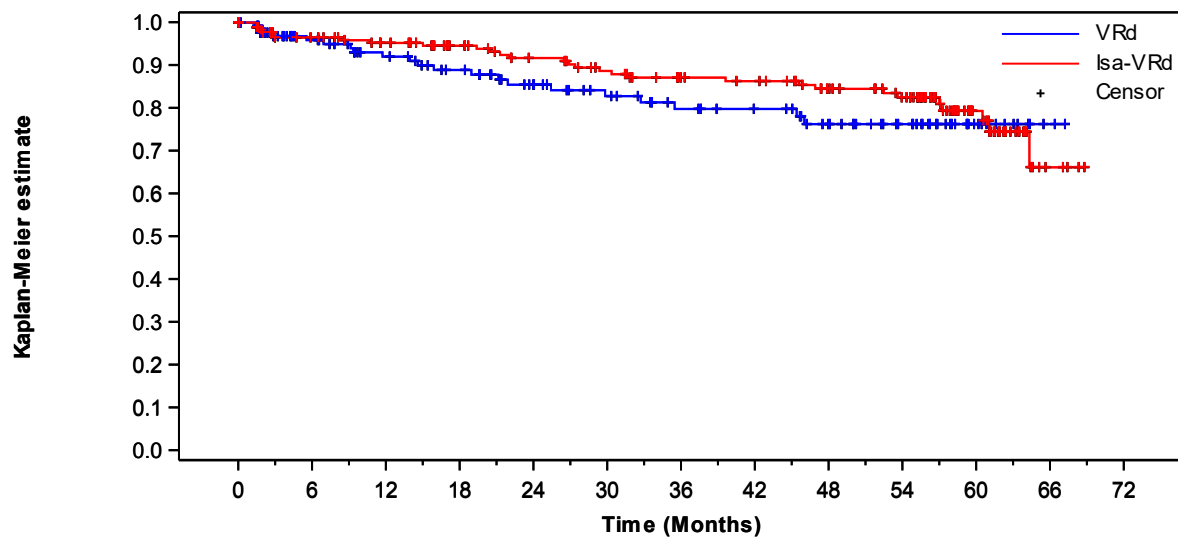


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

Kaplan-Meier-Kurven für die Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“



Number at Risk														
VRd	136	105	92	82	69	60	52	48	39	29	12	2	0	
Isa-VRd	196	159	149	136	124	115	105	102	90	80	34	4	0	

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Krankheitssymptome (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.
Quelle: Sanofi 2025a

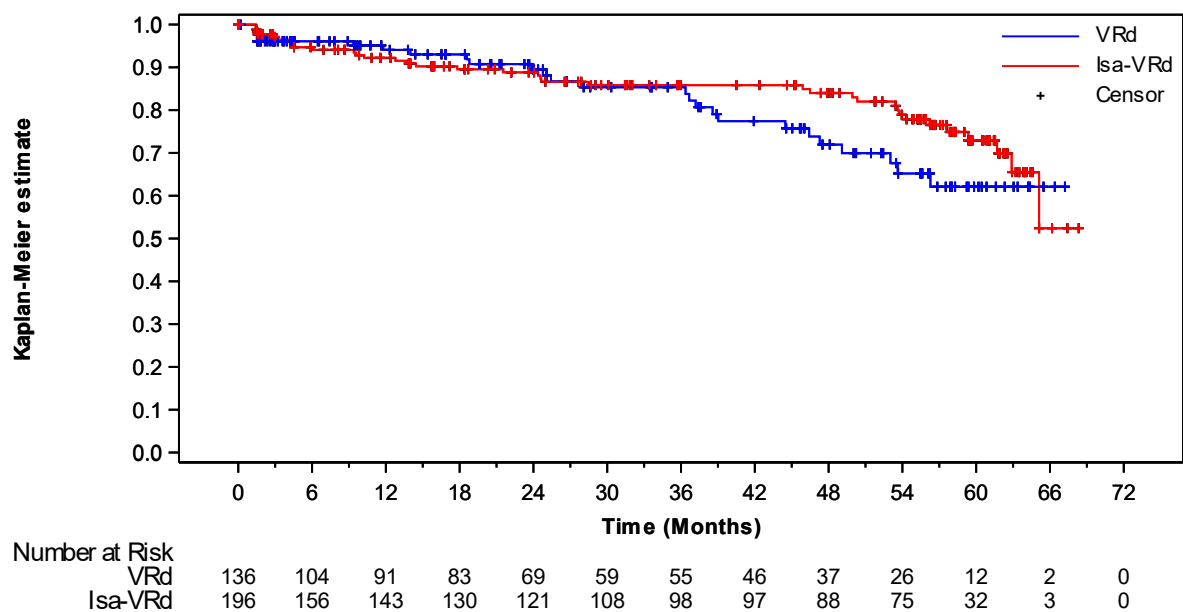


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.
Quelle: Sanofi 2025a

4. EQ-5D VAS – RCT

Tabelle 4-4: Ergebnisse für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID $\geq$ 15 Punkte)

Endpunkt	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^{b, d}	Log-rank p-Wert ^{c, d}
IMROZ – Gesamtpopulation						
EQ-5D VAS	33/265 (12,5)	NE [NE; NE]	29/181 (16,0)	NE [NE; NE]	0,65 [0,39; 1,07] 0,0873	0,0848
IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“						
EQ-5D VAS	23/196 (11,7)	NE [NE; NE]	20/136 (14,7)	NE [61,0; NE]	0,61 [0,33; 1,11] 0,1054	0,1018
Datenschnitt: 26.09.2023, Analysepopulation: ITT-Population. a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer. b: Berechnet mittels Cox-Regression, stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. $\geq$ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert). c: Berechnet mittels Log-rank, Test stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. $\geq$ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert). d: Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Methode imputiert. ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Quelle: Sanofi 2025a						

Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation

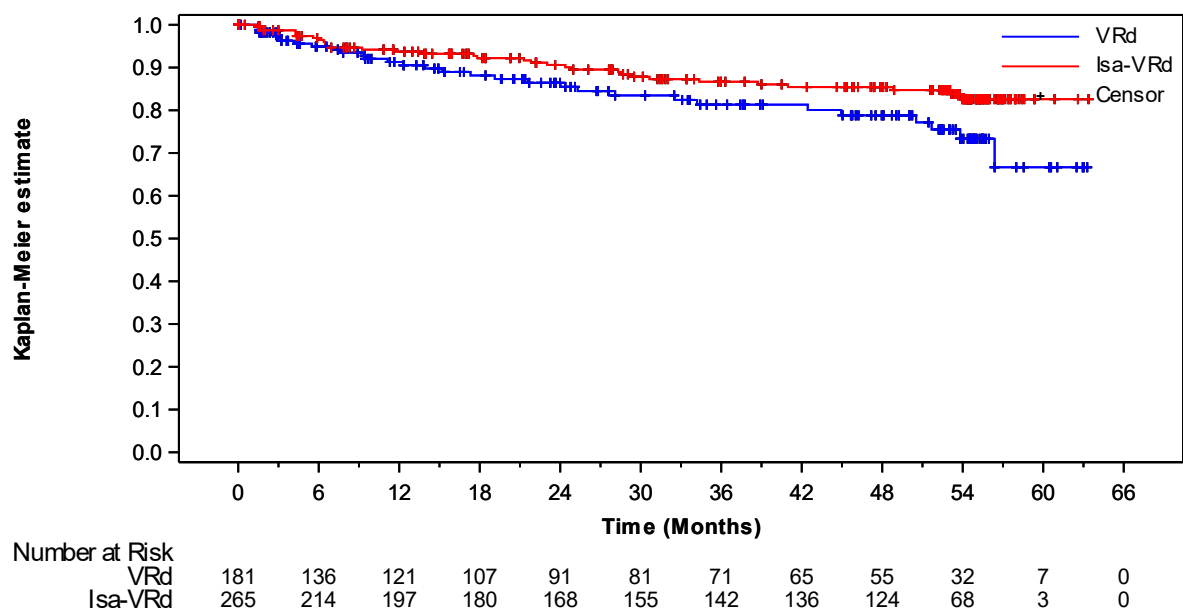


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

Kaplan-Meier-Kurven für die Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

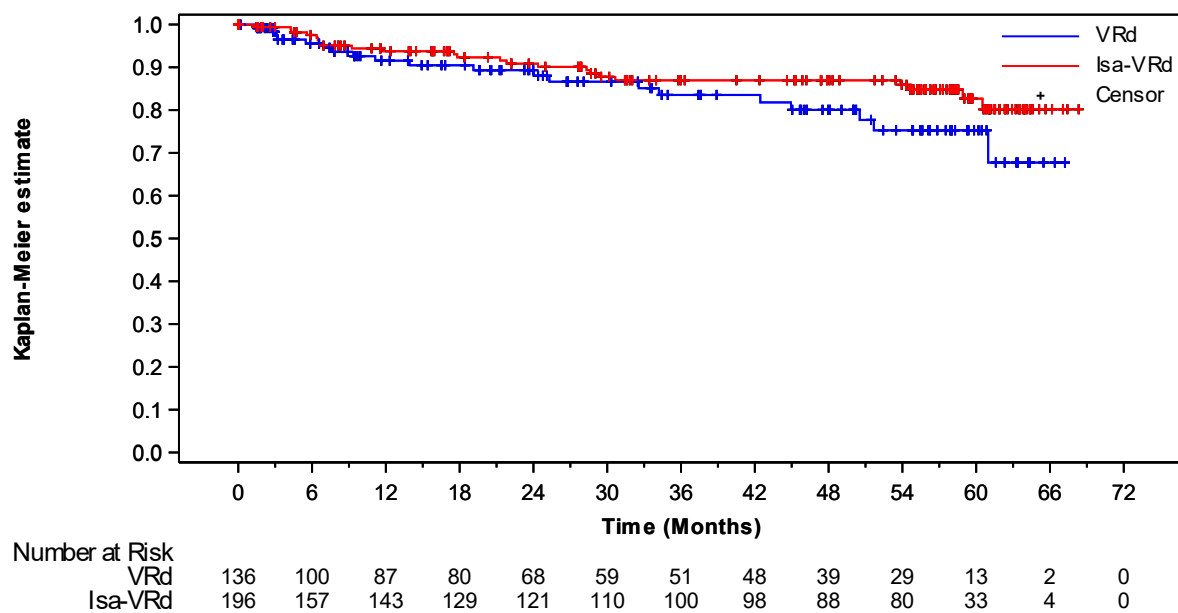


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der EQ-5D VAS (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

5. EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) – RCT

Tabelle 5-5: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^{b, d}	Log-rank p-Wert ^{c, d}
IMROZ – Gesamtpopulation						
Globaler Gesundheitszustand	41/265 (15,5)	NE [NE; NE]	28/181 (15,5)	NE [NE; NE]	0,85 [0,53; 1,38] 0,5125	0,5103
Physisches Empfinden	51/265 (19,2)	NE [65,4; NE]	38/181 (21,0)	NE [59,6; NE]	0,69 [0,45; 1,06] 0,0920	0,0905
Rollenfunktion	60/265 (22,6)	NE [63,6; NE]	34/181 (18,8)	NE [62,6; NE]	0,99 [0,65; 1,51] 0,9515	0,9495
Kognitives Empfinden	88/265 (33,2)	61,0 [58,2; NE]	53/181 (29,3)	61,4 [55,3; NE]	0,94 [0,67; 1,33] 0,7376	0,7394
Emotionales Empfinden	31/265 (11,7)	NE [64,8; NE]	23/181 (12,7)	NE [NE; NE]	0,70 [0,41; 1,21] 0,2009	0,1990
Soziale Funktion	61/265 (23,0)	67,9 [67,9; NE]	38/181 (21,0)	NE [60,1; NE]	0,89 [0,59; 1,35] 0,5881	0,5882
IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“						
Globaler Gesundheitszustand	31/196 (15,8)	NE [NE; NE]	23/136 (16,9)	NE [61,0; NE]	0,76 [0,44; 1,31] 0,3233	0,3207
Physisches Empfinden	37/196 (18,9)	NE [63,4; NE]	31/136 (22,8)	59,6 [52,9; NE]	0,57 [0,35; 0,92] 0,0216	0,0201
Rollenfunktion	44/196 (22,4)	NE [61,0; NE]	26/136 (19,1)	NE [NE; NE]	0,88 [0,54; 1,45] 0,6159	0,6160
Kognitives Empfinden	63/196 (32,1)	61,0 [56,8; NE]	42/136 (30,9)	58,9 [39,5; NE]	0,82 [0,56; 1,22] 0,3352	0,3358
Emotionales Empfinden	23/196 (11,7)	NE [64,8; NE]	19/136 (14,0)	NE [NE; NE]	0,58 [0,31; 1,08] 0,0856	0,0822
Soziale Funktion	49/196 (25,0)	67,9 [61,0; NE]	27/136 (19,9)	NE [58,9; NE]	0,96 [0,59; 1,55] 0,8629	0,8641

Endpunkt	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^{b, d}	Log-rank p-Wert ^{c, d}
Datenschnitt: 26.09.2023, Analysepopulation: ITT-Population a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer. b: Berechnet mittels Cox-Regression, stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert). c: Berechnet mittels Log-rank Test, stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert). d: Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Methode imputiert. ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Quelle: Sanofi 2025a						

Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation

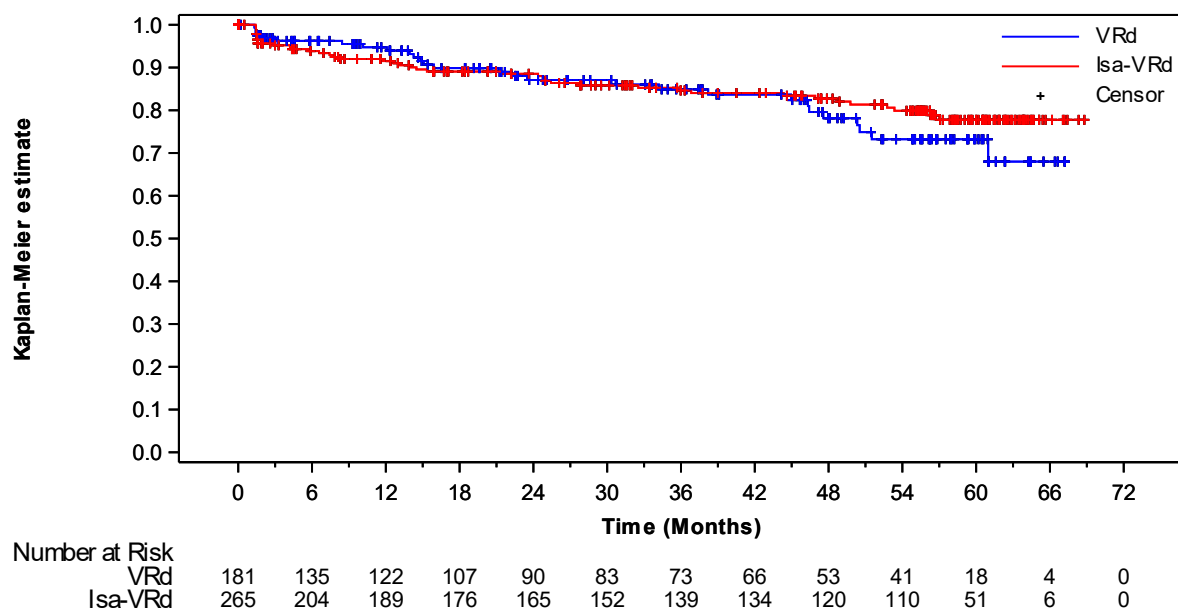


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

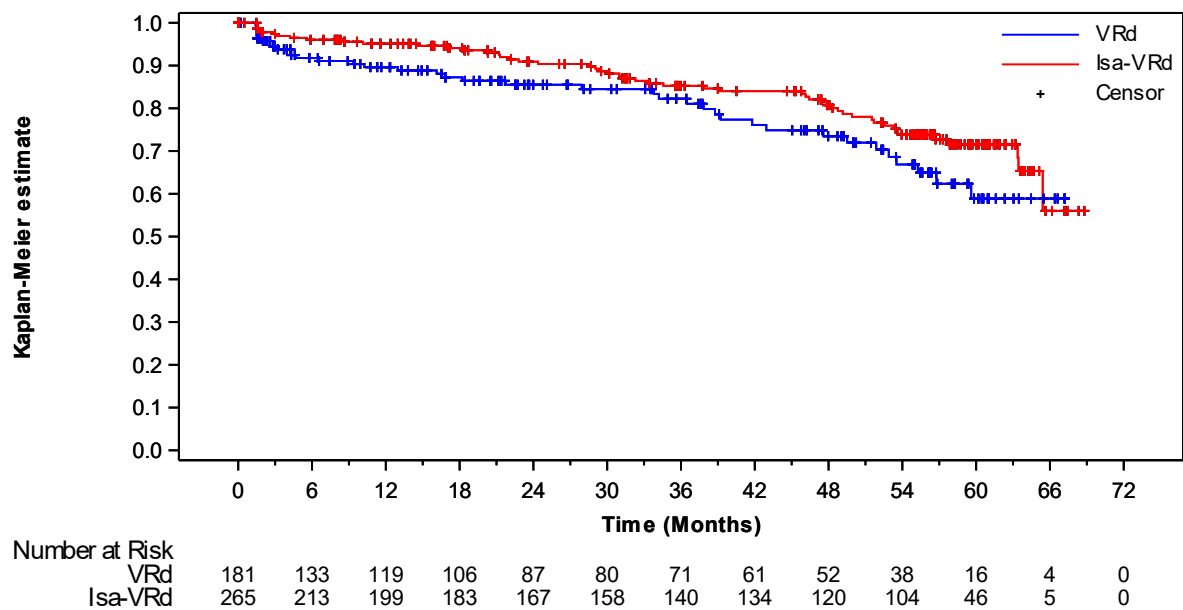


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

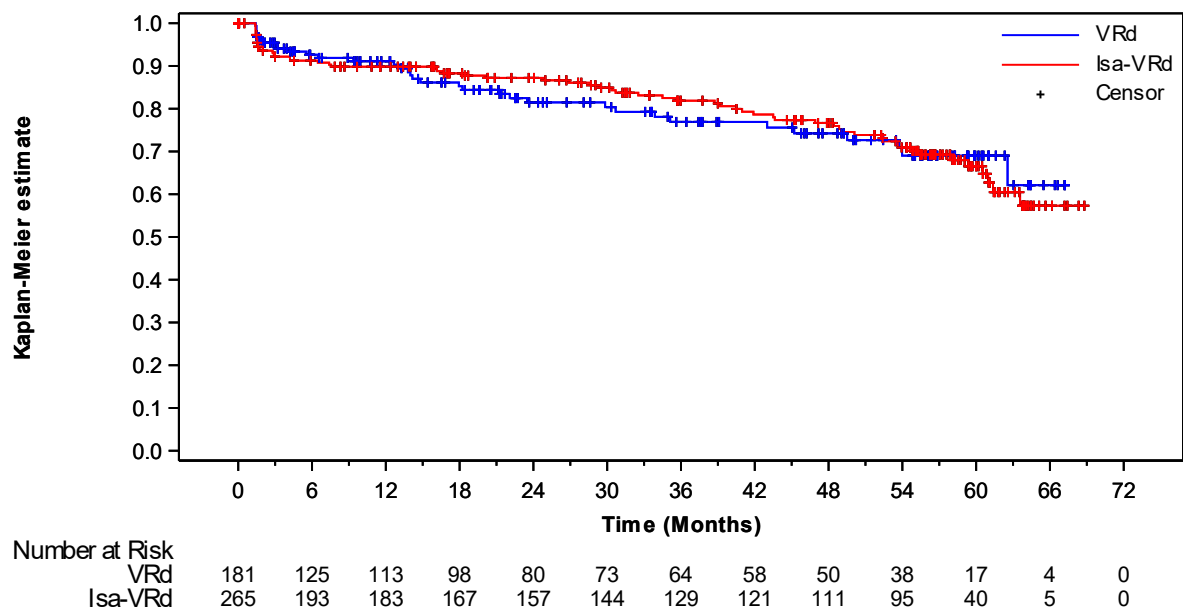


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

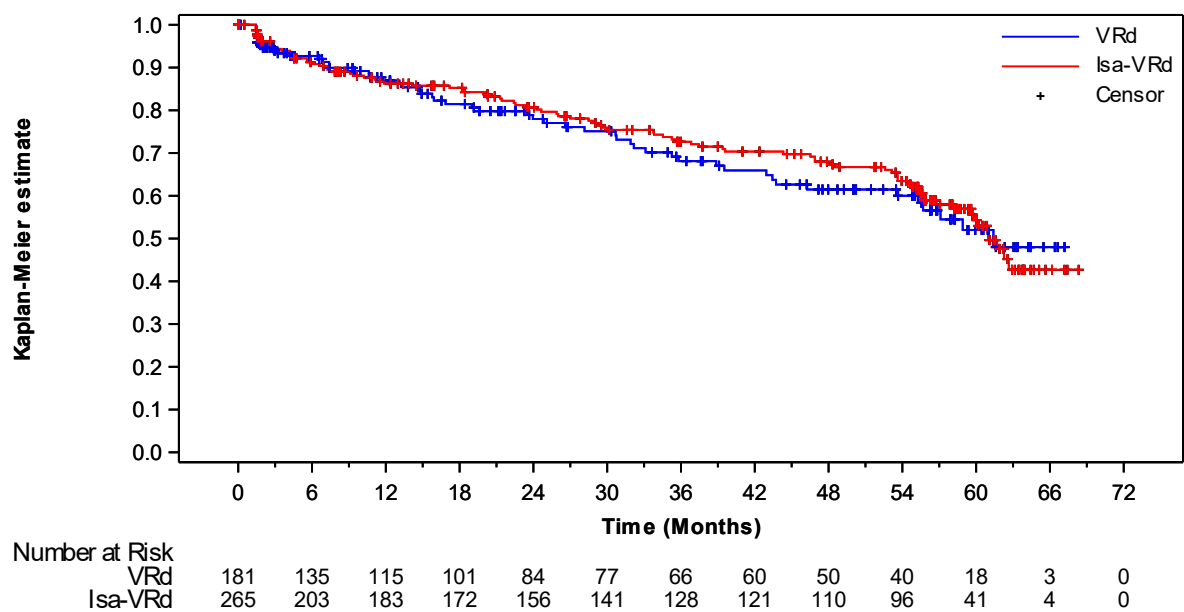


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

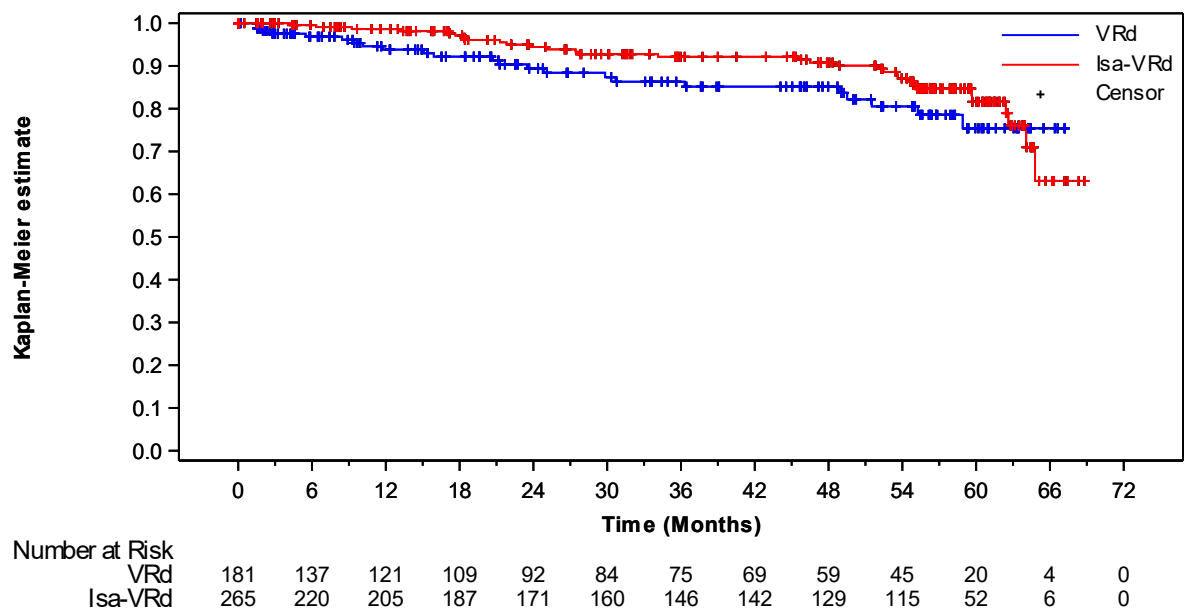


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

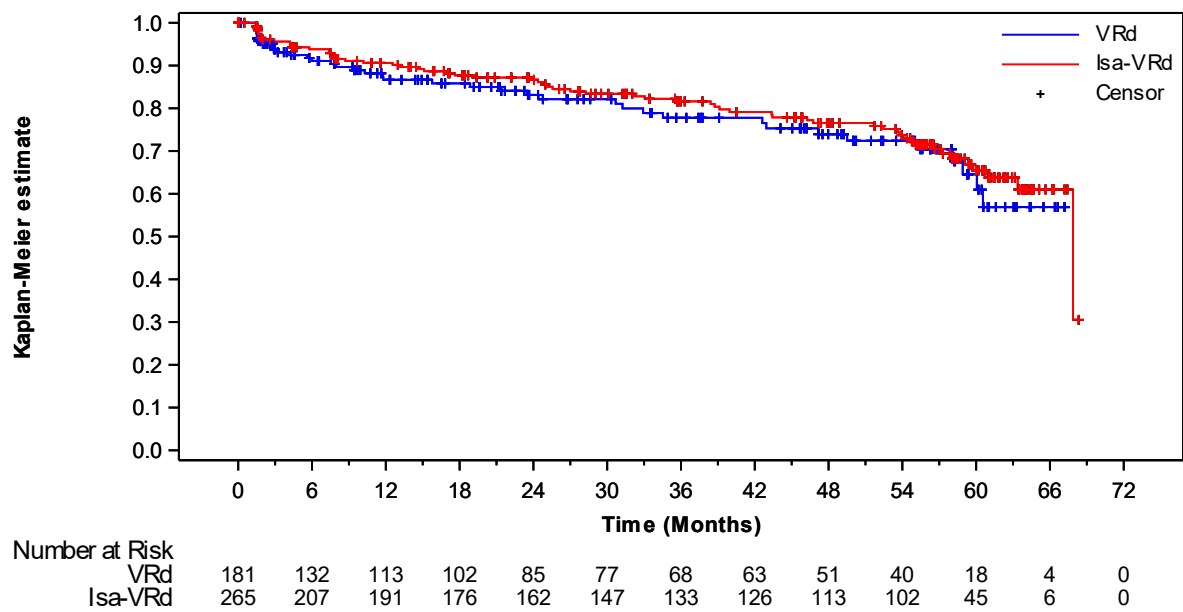


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

Kaplan-Meier-Kurven für die Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

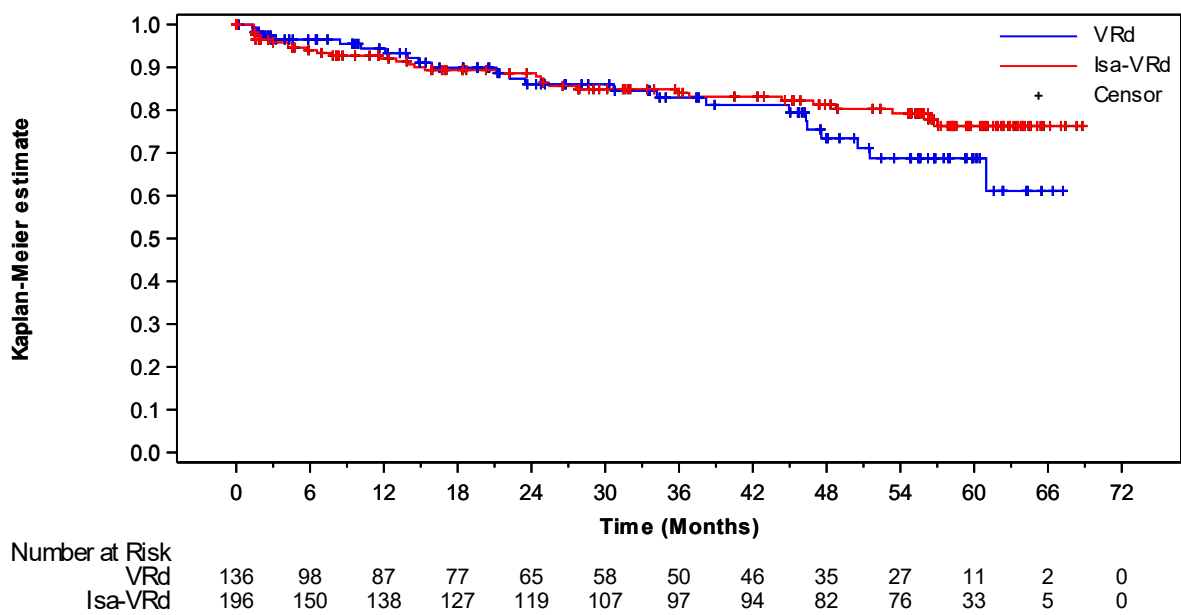


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.
Quelle: Sanofi 2025a

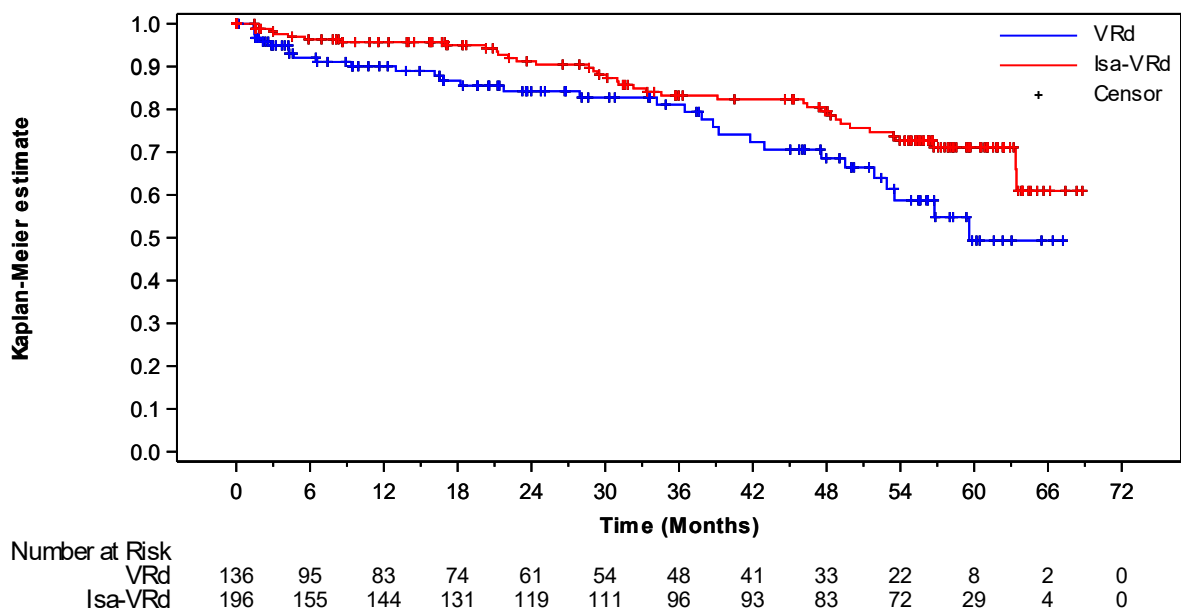


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Physisches Empfinden (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.
 Quelle: Sanofi 2025a

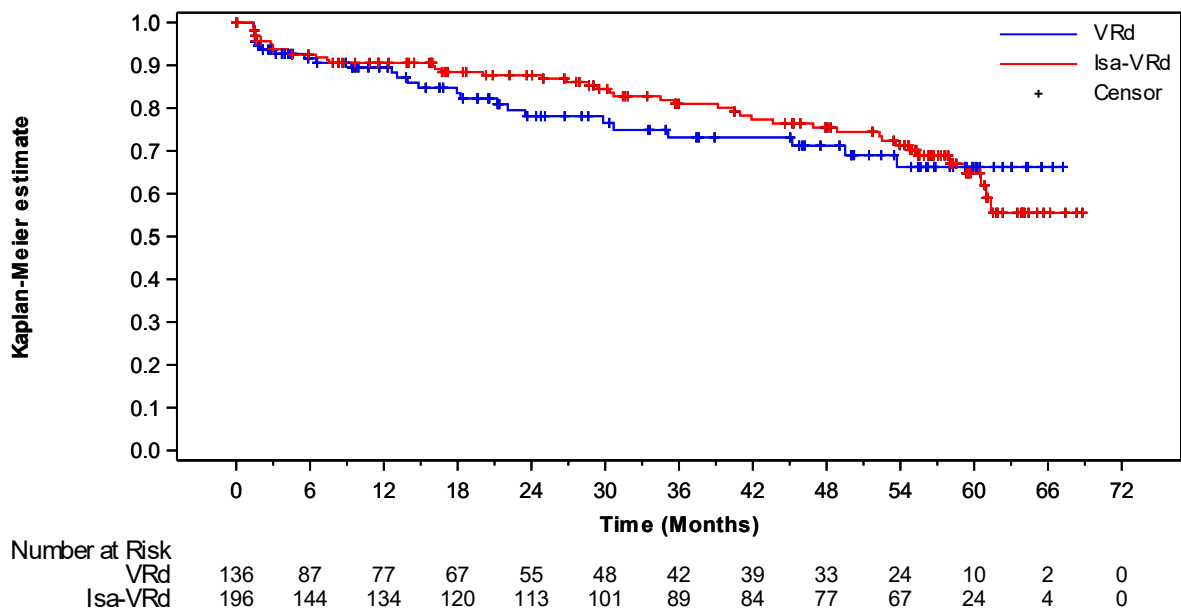


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Rollenfunktion (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.
 Quelle: Sanofi 2025a

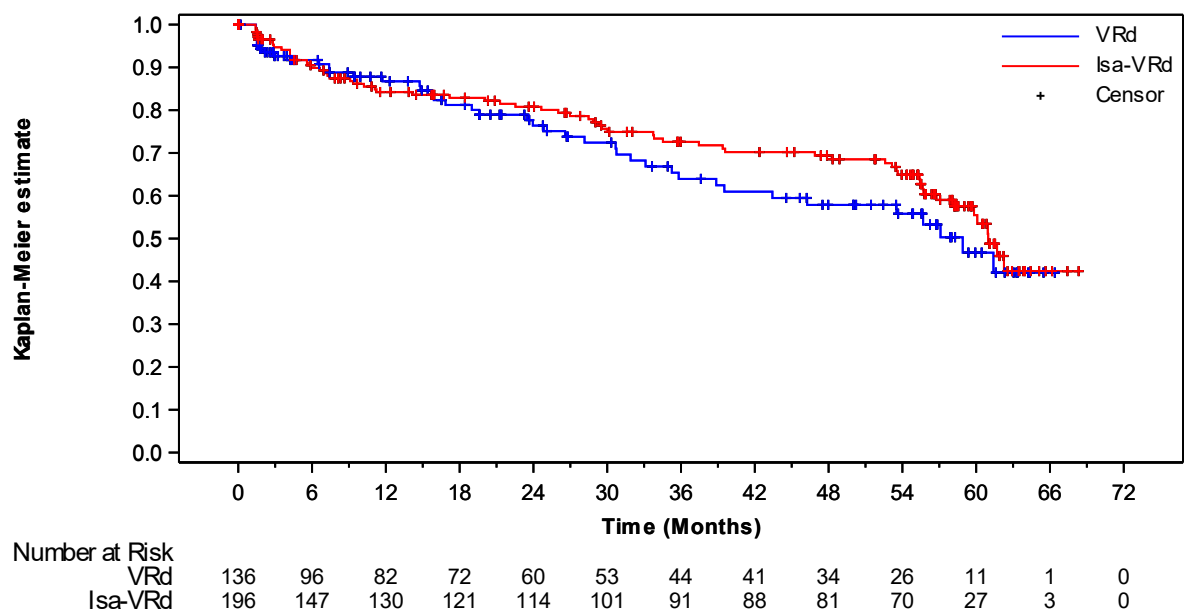


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Kognitives Empfinden (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

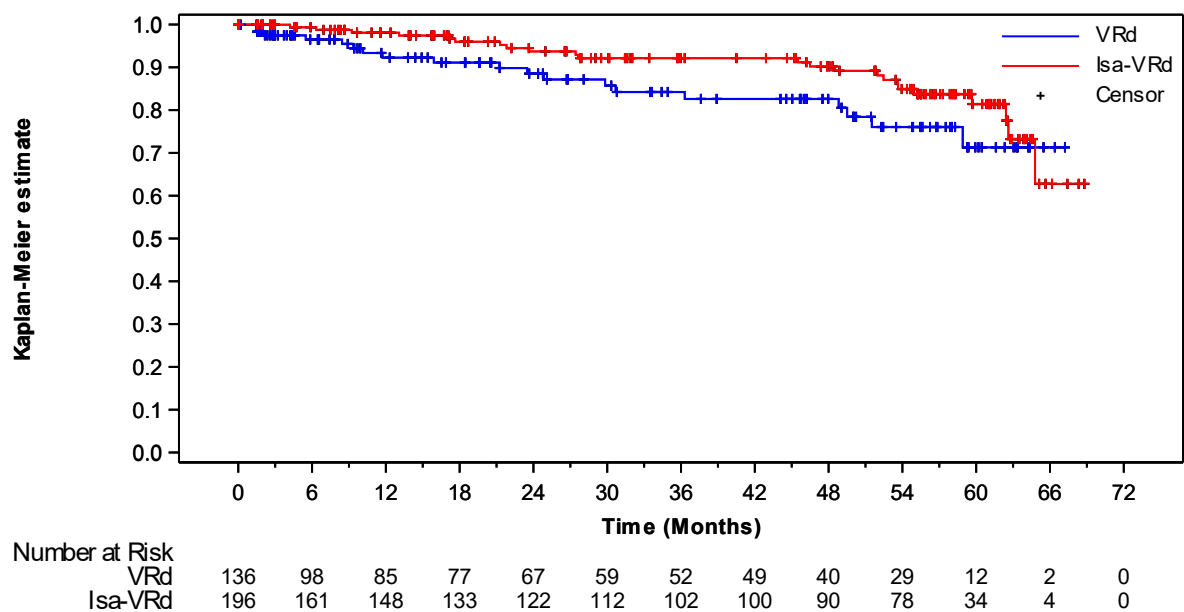


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Emotionales Empfinden (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

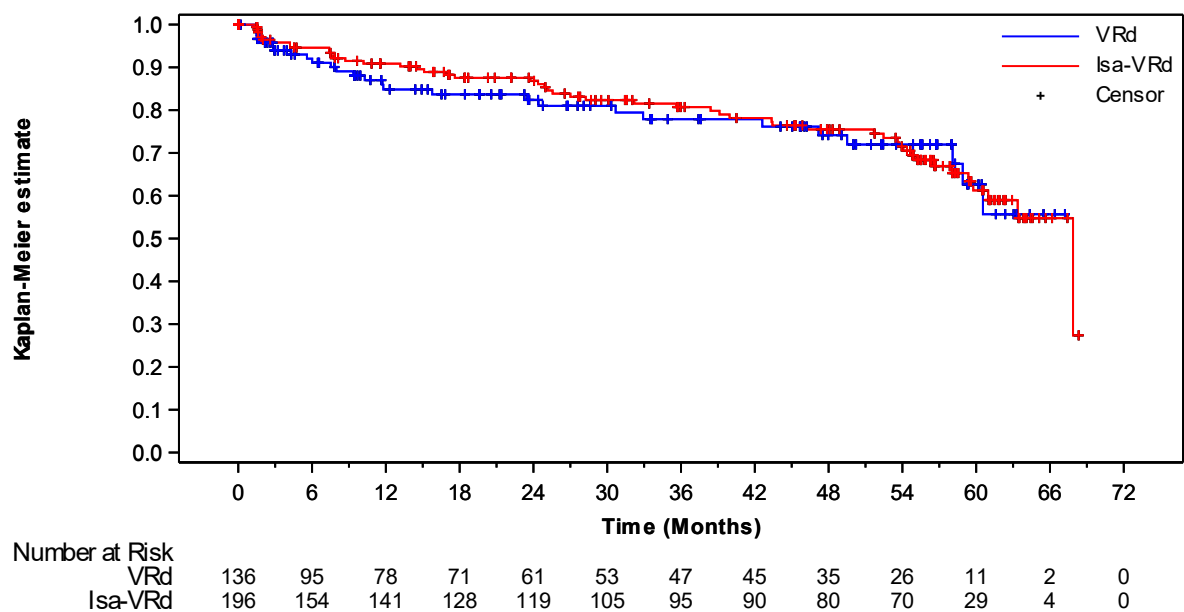


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-C30 – Soziale Funktion (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

6. EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) – RCT

Tabelle 6-6: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 (Zukunftsperspektive, Körperbild) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MCID ≥ 10 Punkte)

Endpunkt	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^{b, d}	Log-rank p-Wert ^{c, d}
IMROZ – Gesamtpopulation						
Zukunfts-perspektive	31/265 (11,7)	NE [NE; NE]	32/181 (17,7)	NE [NE; NE]	0,56 [0,34; 0,92] 0,0227	0,0209
Körperbild	38/265 (14,3)	NE [67,0; NE]	30/181 (16,6)	NE [NE; NE]	0,66 [0,41; 1,08] 0,0978	0,0956
IMROZ – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“						
Zukunfts-perspektive	25/196 (12,8)	NE [NE; NE]	26/136 (19,1)	NE [NE; NE]	0,57 [0,32; 0,99] 0,0452	0,0426
Körperbild	28/196 (14,3)	NE [64,5; NE]	25/136 (18,4)	NE [61,0; NE]	0,55 [0,31; 0,96] 0,0343	0,0318
Datenschnitt: 26.09.2023 a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer. b: Berechnet mittels Cox-Regression, stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert). c: Berechnet mittels Log-rank Test, stratifiziert nach den Faktoren Alter (< 70 Jahre vs. ≥ 70 Jahre) und R-ISS-Stadium (I oder II vs. III oder nicht klassifiziert). d: Fehlende Werte wurden mittels LOCF-Methode imputiert. ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LOCF: Last Observation Carried Forward; MCID: Minimale klinisch bedeutsame Veränderung (Minimal Clinically Important Difference); N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Quelle: Sanofi 2025a						

Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation

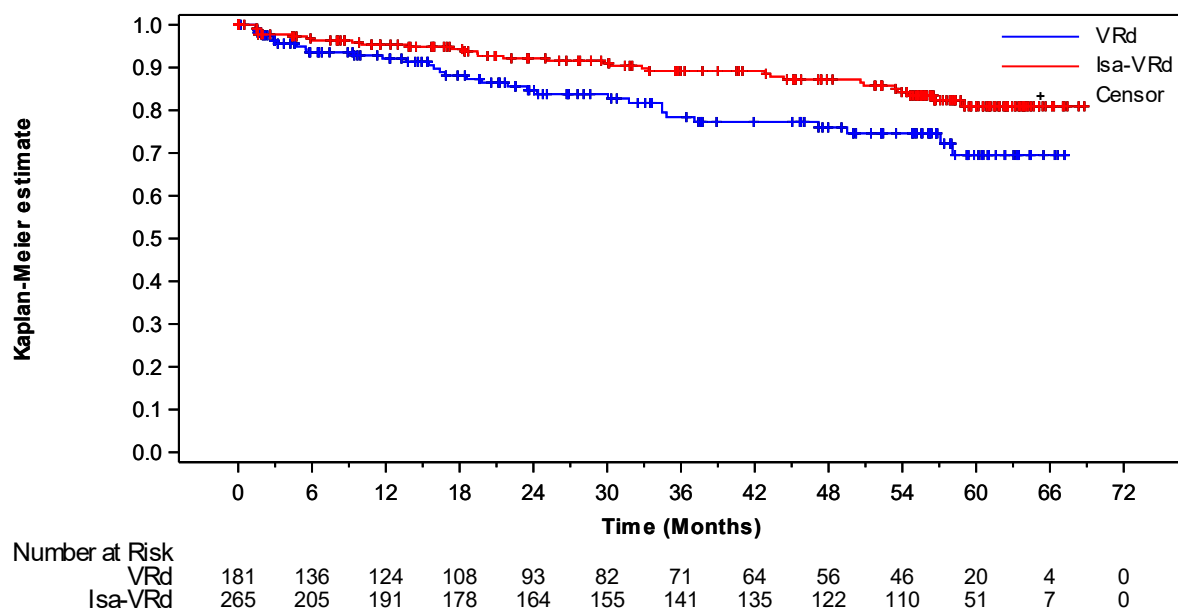


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive (ITT-Population) – Gesamtpopulation

EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.

Quelle: Sanofi 2025a

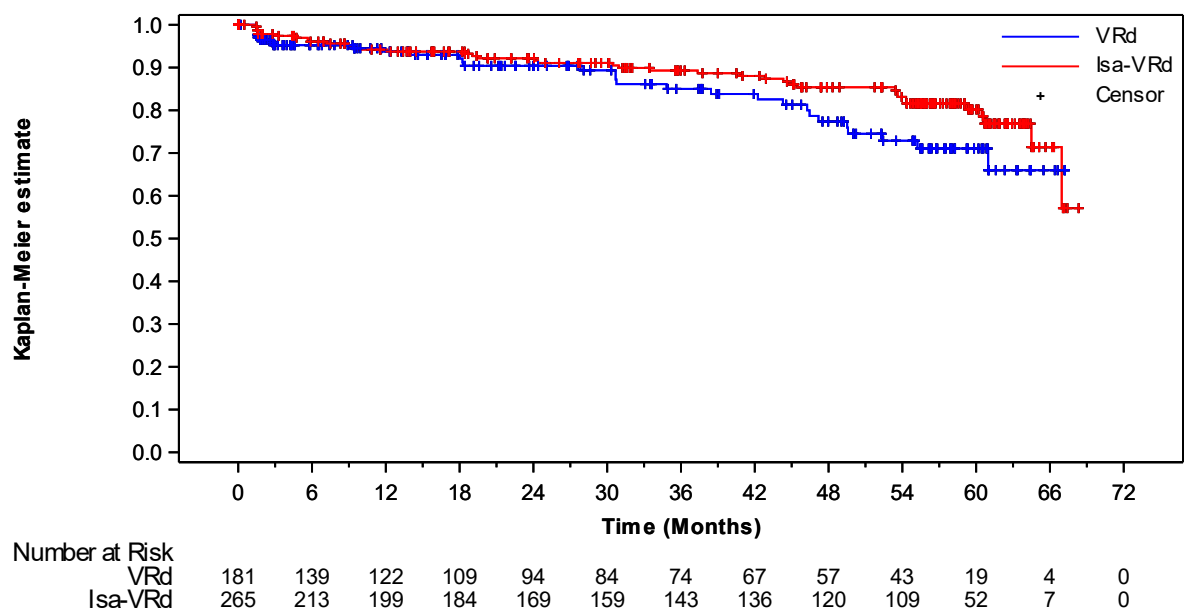


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Körperbild (ITT-Population) – Gesamtpopulation
 EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.
 Quelle: Sanofi 2025a

Kaplan-Meier-Kurven für die Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

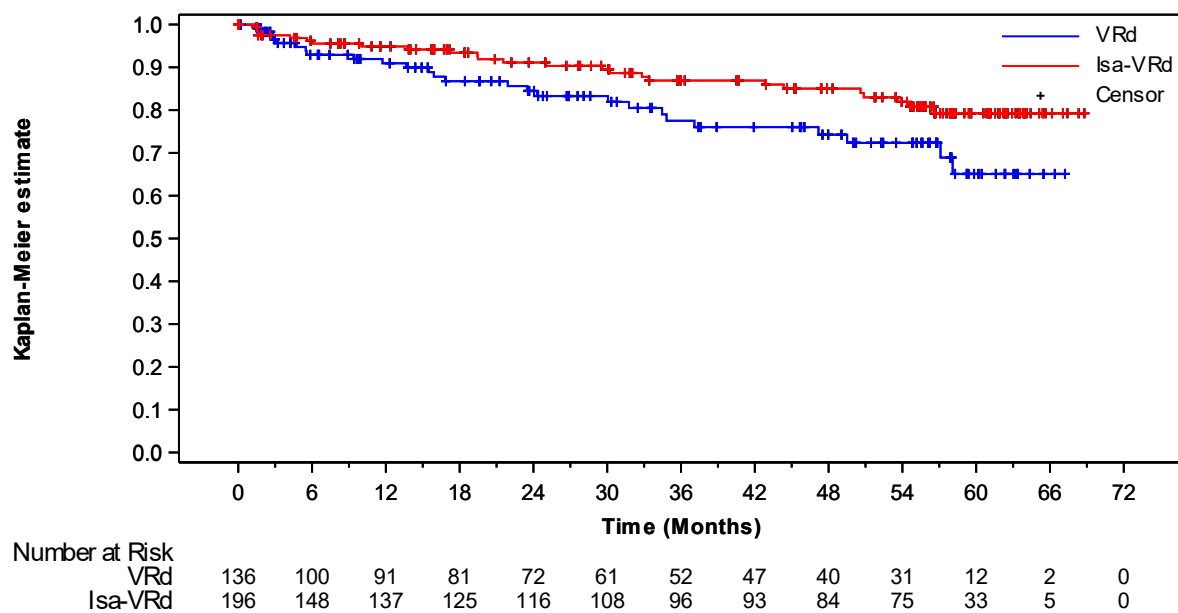


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Zukunftsperspektive (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.
Quelle: Sanofi 2025a

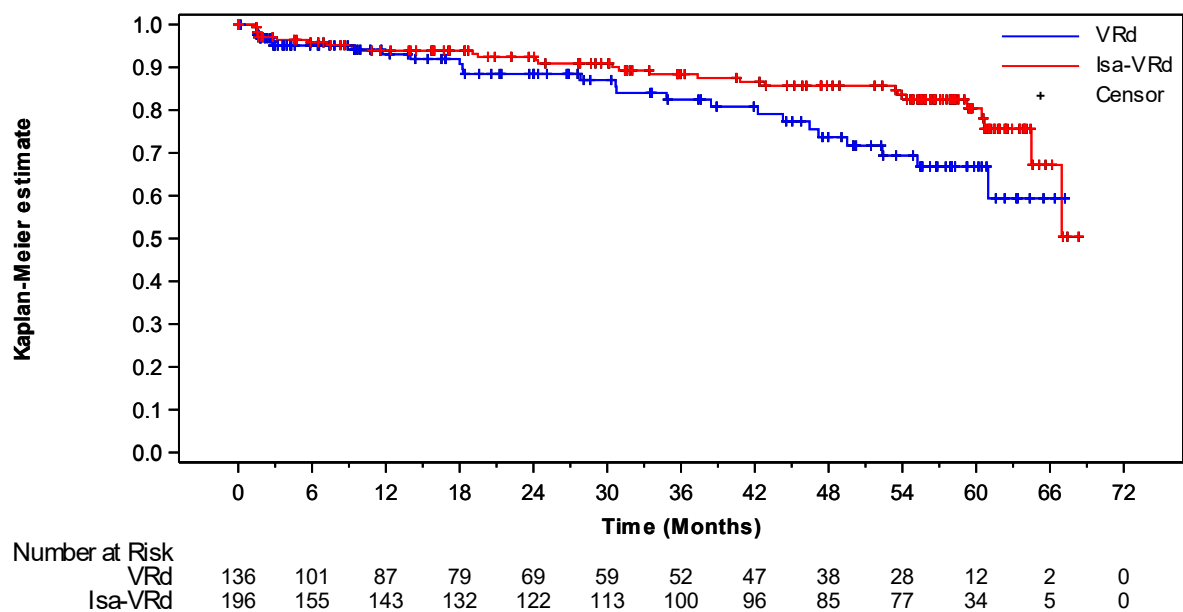


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des EORTC QLQ-MY20 – Körperbild (ITT-Population) – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency); EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.
Quelle: Sanofi 2025a

7. Subgruppenanalysen (PRO) – RCT

Tabelle 7-7: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt – Gesamtpopulation (Teil 1 von 2)

Subgruppe Endpunkt	Alter (IRT)	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geographische Region	Baseline ECOG-PS	ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt	R-ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt (IRT)
Morbidität								
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung								
Finanzielle Schwierigkeiten ^a	p=0,1940	p=0,1864	p=0,7197	p=0,9559	p=0,9398	p=0,9544	p=0,4818	p=0,6544
Fatigue ^a	p=0,3905	p=0,1024	p=0,0020	p=0,3213	p=0,5650	p=0,7913	p=0,0634	p=0,4284
Schmerzen ^a	p=0,8042	p=0,9723	p=0,1710	p=0,9935	p=0,7746	p=0,9853	p=0,2600	p=0,5925
Übelkeit und Erbrechen ^a	p=0,0848	p=0,2456	p=0,3602	p=0,7418	p=0,5010	p=0,7744	p=0,2765	p=0,2340
Dyspnoe ^a	p=0,0547	p=0,1311	p=0,3122	p=0,6341	p=0,9449	p=0,2500	p=0,2866	p=0,5274
Schlafstörungen ^a	p=0,4756	p=0,5711	p=0,7541	p=0,0128	p=0,0377	p=0,6199	p=0,4610	p=0,4375
Appetitverlust ^a	p=0,9511	p=0,9197	p=0,4274	p=0,4732	p=0,3934	p=0,0750	p=0,2503	p=0,4007
Obstipation ^a	p=0,6822	p=0,6898	p=0,0444	p=0,3201	p=0,4419	p=0,6888	p=0,8540	p=0,9392
Diarrhö ^a	p=0,7414	p=0,6863	p=0,5063	p=0,6850	p=0,9025	p=0,2618	p=0,8190	p=0,1665
EORTC QLQ-MY20 Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung								
Krankheitssymptome ^a	p=0,1401	p=0,4022	p=0,3906	p=0,9179	p=0,8336	p=0,9820	p=0,1541	p=0,4999

Subgruppe Endpunkt	Alter (IRT)	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geographische Region	Baseline ECOG-PS	ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt	R-ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt (IRT)
Behandlungsbedingte unerwünschte Effekte ^a	p=0,1796	p=0,4424	p=0,0447	p=0,7352	p=0,4694	p=0,8339	p=0,7123	p=0,2393
EQ-5D VAS Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung								
EQ-5D VAS ^a	p=0,6095	p=0,1812	p=0,8946	p=0,6618	p=0,8724	p=0,9878	p=0,3904	p=0,8042
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung								
Globaler Gesundheitszustand ^a	p=0,4537	p=0,0661	p=0,5570	p=0,7818	p=0,4517	p=0,9999	p=0,0952	p=0,2957
Physisches Empfinden ^a	p=0,1618	p=0,4274	p=0,3929	p=0,9539	p=0,7143	p=0,9998	p=0,1744	p=0,1865
Rollenfunktion ^a	p=0,4544	p=0,7051	p=0,0591	p=0,4771	p=0,5453	p=0,5043	p=0,5838	p=0,1764
Kognitives Empfinden ^a	p=0,1815	p=0,4265	p=0,0381	p=0,5278	p=0,8796	p=0,0779	p=0,2503	p=0,5786
Emotionales Empfinden ^a	p=0,2791	p=0,5923	p=0,7961	p=0,5840	p=0,9602	p=0,9834	p=0,7032	p=0,3002
Soziale Funktion ^a	p=0,6713	p=0,8961	p=0,2450	p=0,6660	p=0,4187	p=0,3425	p=0,3092	p=0,7319
EORTC QLQ-MY20 Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung								
Zukunftsperspektive ^a	p=0,7857	p=0,9858	p=0,4706	p=0,6393	p=0,7840	p=0,2403	p=0,1287	p=0,6519
Körperbild ^a	p=0,4614	p=0,4282	p=0,0153	p=0,3548	p=0,5623	p=0,8788	p=0,3511	p=0,1300

Subgruppe Endpunkt	Alter (IRT)	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geographische Region	Baseline ECOG-PS	ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt	R-ISS-Krankheitsstadium bei Studieneintritt (IRT)

Datenschnitt: 26.09.2023

Analysepopulation: ITT-Population

a: Interaktions-p-Wert aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Time-to-Event Endpunkte) mit den Faktoren Subgruppenmerkmal und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.

del: Deletion; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; IRT: Interactive Response Technology; ISS: International Staging System; ITT: Intention-to-treat; R-ISS: Revised International Staging System.

Quelle: Sanofi 2025a

Tabelle 7-8: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt – Gesamtpopulation (Teil 2 von 2)

Subgruppe Endpunkt	Zytogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	Zytogenetische Abnormalität 1q21+	Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt	Extra/Paramedulläres Plasmozytom zu Baseline (IRC)	Plasmazellerkrankungen (IRC)	Baseline Kreatinin Clearance (eGFR)	Hämoglobin zu Baseline	Leberstatus
Morbidität								
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung								
Finanzielle Schwierigkeiten ^a	p=0,2638	p=0,1630	p=0,8125	p=0,9454	p=0,8543	p=0,9376	p=0,5576	p=0,4334
Fatigue ^a	p=0,9390	p=0,5783	p=0,7002	p=0,2215	p=0,2506	p=0,0090	p=0,3313	p=0,3824
Schmerzen ^a	p=0,2144	p=0,3998	p=0,5148	p=0,6409	p=0,8334	p=0,7026	p=0,1351	p=0,8196
Übelkeit und Erbrechen ^a	p=0,9913	p=0,9156	p=0,2748	p=0,3866	p=0,6170	p=0,6338	p=0,0640	p=0,9914
Dyspnoe ^a	p=0,3905	p=0,7333	p=0,6947	p=0,9483	p=0,3626	p=0,1095	p=0,4713	p=0,2238
Schlafstörungen ^a	p=0,1992	p=0,3932	p=0,4713	p=0,1666	p=0,1631	p=0,4776	p=0,5000	p=0,5061
Appetitverlust ^a	p=0,0992	p=0,5529	p=0,0172	p=0,1083	p=0,2683	p=0,3169	p=0,6278	p=0,6941
Obstipation ^a	p=0,9893	p=0,8885	p=0,2094	p=0,0910	p=0,8710	p=0,4025	p=0,4527	p=0,9900
Diarrhö ^a	p=0,4445	p=0,0725	p=0,4066	p=0,0030	p=0,0120	p=0,1033	p=0,9521	p=0,2074
EORTC QLQ-MY20 Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung								
Krankheitssymptome ^a	p=0,3398	p=0,5125	p=0,9536	p=0,7821	p=0,4237	p=0,3788	p=0,4699	p=0,9867
Behandlungsbedingte unerwünschte Effekte ^a	p=0,6892	p=0,4836	p=0,3317	p=0,6675	p=0,7985	p=0,1646	p=0,2646	p=0,1914
EQ-5D VAS Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung								
EQ-5D VAS ^a	p=0,7888	p=0,7251	p=0,8467	p=0,1367	p=0,3374	p=0,5960	p=0,7847	p=0,1351

Subgruppe Endpunkt	Zytopogenetische Abnormalität (del(17p), t(4;14), t(14;16))	Zytopogenetische Abnormalität 1q21+	Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt	Extra/Paramedulläres Plasmozytom zu Baseline (IRC)	Plasmazellerkrankungen (IRC)	Baseline Kreatinin Clearance (eGFR)	Hämoglobin zu Baseline	Leberstatus
Gesundheitsbezogene Lebensqualität								
EORTC QLQ-C30 Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung								
Globaler Gesundheitszustand ^a	p=0,9661	p=0,2216	p=0,1899	p=0,0431	p=0,0859	p=0,3238	p=0,0996	p=0,6088
Physisches Empfinden ^a	p=0,7372	p=0,0611	p=0,2235	p=0,1612	p=0,2859	p=0,5676	p=0,2151	p=0,8258
Rollenfunktion ^a	p=0,0705	p=0,2103	p=0,6703	p=0,2194	p=0,4338	p=0,9950	p=0,3123	p=0,5728
Kognitives Empfinden ^a	p=0,2956	p=0,6479	p=0,2912	p=0,3588	p=0,6319	p=0,6217	p=0,2173	p=0,7235
Emotionales Empfinden ^a	p=0,8037	p=0,1462	p=0,2563	p=0,7451	p=0,9789	p=0,8951	p=0,6187	p=0,8403
Soziale Funktion ^a	p=0,1810	p=0,2587	p=0,6601	p=0,5222	p=0,7504	p=0,6201	p=0,8310	p=0,8580
EORTC QLQ-MY20 Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung								
Zukunftsperspektive ^a	p=0,7719	p=0,0953	p=0,3851	p=0,3521	p=0,4924	p=0,1426	p=0,6627	p=0,5919
Körperbild ^a	p=0,4848	p=0,7523	p=0,4951	p=0,6881	p=0,8801	p=0,1602	p=0,1479	p=0,2835
Datenschnitt: 26.09.2023 Analysepopulation: ITT-Population a: Interaktions-p-Wert aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell (Time-to-Event Endpunkte) mit den Faktoren Subgruppenmerkmal und Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. del: Deletion; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; IRC: Independent Review Committee; ITT: Intention-to-treat; t: Translokation. Quelle: Sanofi 2025a								

Tabelle 7-9: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) für EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen) – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

Endpunkt Subgruppe Subgruppen- kategorie	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-rank p-Wert ^c
EORTC QLQ-C30 Fatigue						
Geschlecht ($p = 0,0020$)						
Männlich	36/143 (25,2)	NE [65,4; NE]	39/94 (41,5)	50,5 [32,9; 64,3]	0,42 [0,27; 0,67] 0,0002	0,0001
Weiblich	32/122 (26,2)	61,7 [58,4; NE]	17/87 (19,5)	NE [NE; NE]	1,32 [0,73; 2,38] 0,3533	0,3523
Baseline Kreatinin Clearance (eGFR) ($p = 0,0090$)						
< 60 ml/min/ 1,73 m ²	8/66 (12,1)	NE [65,4; NE]	22/62 (35,5)	62,0 [44,0; NE]	0,28 [0,13; 0,64] 0,0024	0,0012
≥ 60 ml/min/ 1,73 m ²	60/197 (30,5)	NE [56,9; NE]	34/119 (28,6)	NE [55,3; NE]	0,90 [0,59; 1,37] 0,6073	0,6066
EORTC QLQ-C30 Schlafstörungen						
Abstammung ($p = 0,0128$)						
Kaukasisch	32/192 (16,7)	NE [64,3; NE]	26/131 (19,8)	NE [62,1; NE]	0,70 [0,42; 1,18] 0,1849	0,1823
Andere	2/38 (5,3)	NE [NE; NE]	6/21 (28,6)	56,5 [19,6; NE]	0,11 [0,02; 0,57] 0,0085	0,0018
Geographische Region ($p = 0,0377$)						
Europa/ Nordamerika	28/172 (16,3)	NE [64,3; NE]	22/111 (19,8)	NE [57,4; NE]	0,63 [0,36; 1,10] 0,1062	0,1030
Asien	1/31 (3,2)	NE [NE; NE]	5/15 (33,3)	56,5 [19,6; NE]	0,05 [0,01; 0,46] 0,0081	0,0004
Andere Länder/ Regionen	10/62 (16,1)	NE [NE; NE]	10/55 (18,2)	NE [54,7; NE]	0,77 [0,32; 1,85] 0,5555	0,5543
EORTC QLQ-C30 Appetitverlust						
Typ des Multiplen Myeloms bei Studieneintritt ($p = 0,0172$)						
IgG	25/171 (14,6)	NE [NE; NE]	11/115 (9,6)	NE [NE; NE]	1,09 [0,53; 2,22] 0,8181	0,8187

Endpunkt Subgruppe Subgruppen- kategorie	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-rank p-Wert ^c
Nicht IgG	6/93 (6,5)	NE [NE; NE]	14/65 (21,5)	NE [55,2; NE]	0,27 [0,10; 0,71] 0,0075	0,0042
EORTC QLQ-C30 Obstipation						
Geschlecht (p = 0,0444)						
Männlich	10/143 (7,0)	NE [NE; NE]	11/94 (11,7)	NE [NE; NE]	0,42 [0,18; 0,99] 0,0479	0,0414
Weiblich	10/122 (8,2)	NE [NE; NE]	3/87 (3,4)	NE [NE; NE]	1,89 [0,52; 6,90] 0,3323	0,3242
EORTC QLQ-C30 Diarrhö						
Extra/Paramedulläres Plasmazytom zu Baseline (IRC) (p = 0,0030)						
Ja	10/86 (11,6)	NE [NE; NE]	19/56 (33,9)	54,1 [28,0; NE]	0,21 [0,10; 0,46] <0,0001	<0,0001
Nein	45/179 (25,1)	64,5 [62,1; NE]	30/125 (24,0)	NE [55,7; NE]	0,79 [0,49; 1,25] 0,3092	0,3082
Plasmazellerkrankungen (IRC) (p = 0,0120)						
Extramedulläre Erkrankung	3/19 (15,8)	NE [41,7; NE]	2/7 (28,6)	29,9 [2,0; NE]	0,24 [0,04; 1,54] 0,1327	0,1068
Nur paramedulläre Erkrankung	7/67 (10,4)	NE [NE; NE]	17/49 (34,7)	54,1 [21,2; NE]	0,20 [0,08; 0,48] 0,0003	<0,0001
Kein Plasmazytom	45/179 (25,1)	64,5 [62,1; NE]	30/125 (24,0)	NE [55,7; NE]	0,79 [0,49; 1,25] 0,3092	0,3082
Datenschnitt: 26.09.2023; Analysepopulation: ITT-Population a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer. b: HR (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regression. c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test. EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IgG: Immunglobulin G; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Quelle: Sanofi 2025a						

Tabelle 7-10: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) für EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen) – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

Endpunkt Subgruppe Subgruppen- kategorie	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-rank p-Wert ^c
EORTC QLQ-MY20 Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse						
Geschlecht (p = 0,0447)						
Männlich	25/143 (17,5)	NE [NE; NE]	22/94 (23,4)	NE [53,6; NE]	0,59 [0,33; 1,05] 0,0709	0,0679
Weiblich	25/122 (20,5)	65,1 [61,0; NE]	11/87 (12,6)	NE [56,3; NE]	1,43 [0,70; 2,93] 0,3233	0,3210
Datenschnitt: 26.09.2023; Analysepopulation: ITT-Population a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer. b: HR (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regression. c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test. EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Quelle: Sanofi 2025a						

Tabelle 7-11: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) für EORTC QLQ-C30 (Funktionskalen) – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

Endpunkt Subgruppe Subgruppen- kategorie	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-rank p-Wert ^c
EORTC QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand						
Extra/Paramedulläres Plasmazytom zu Baseline (IRC) ($p = 0,0431$)						
Ja	6/86 (7,0)	NE [NE; NE]	9/56 (16,1)	NE [61,0; NE]	0,35 [0,12; 0,98] 0,0456	0,0366
Nein	35/179 (19,6)	NE [NE; NE]	19/125 (15,2)	NE [NE; NE]	1,13 [0,64; 1,97] 0,6800	0,6821
EORTC QLQ-C30 Kognitives Empfinden						
Geschlecht ($p = 0,0381$)						
Männlich	44/143 (30,8)	62,7 [59,6; NE]	31/94 (33,0)	55,7 [35,3; NE]	0,67 [0,42; 1,06] 0,0861	0,0842
Weiblich	44/122 (36,1)	60,9 [46,9; 62,3]	22/87 (25,3)	NE [57,1; NE]	1,42 [0,85; 2,37] 0,1802	0,1782
Datenschnitt: 26.09.2023; Analysepopulation: ITT-Population a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer. b: HR (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regression. c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test. EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; HR: Hazard Ratio; IRC: Independent Review Committee; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); R-ISS: Revised International Staging System; VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Quelle: Sanofi 2025a						

Tabelle 7-12: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) für EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen) – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

Endpunkt Subgruppe Subgruppen- kategorie	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-rank p-Wert ^c
EORTC QLQ-MY20 Körperbild						
Geschlecht (p = 0,0153)						
Männlich	17/143 (11,9)	NE [NE; NE]	20/94 (21,3)	NE [52,4; NE]	0,39 [0,21; 0,76] 0,0053	0,0039
Weiblich	21/122 (17,2)	67,0 [NE; NE]	10/87 (11,5)	NE [NE; NE]	1,33 [0,62; 2,84] 0,4671	0,4654
Datenschnitt: 26.09.2023; Analysepopulation: ITT-Population a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer. b: HR (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Regression. c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test. EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Quelle: Sanofi 2025a						

Anhang II: UE nach SOC und PT einschließlich der Symptome von infusionsbedingten Reaktionen

Tabelle 8-13: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten ist, einschließlich der Symptome von infusionsbedingten Reaktionen nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtpopulation

SOC/PT	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-Rank p-Wert ^c
IMROZ						
Jegliche UE	262/263 (99,6)	0,16 [0,13; 0,26]	178/181 (98,3)	0,23 [0,20; 0,26]	1,06 [0,88; 1,29] 0,5214	0,4834
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamt	112/263 (42,6)	NE [29,7; NE]	66/181 (36,5)	58,6 [33,1; NE]	1,14 [0,84; 1,55] 0,3941	0,3921
Neutropenie	79/263 (30,0)	NE [NE; NE]	39/181 (21,5)	NE [NE; NE]	1,34 [0,91; 1,97] 0,1363	0,1343
Thrombozytopenie	38/263 (14,4)	NE [NE; NE]	23/181 (12,7)	NE [NE; NE]	1,07 [0,64; 1,79] 0,8047	0,8026
Anämie	15/263 (5,7)	NE [NE; NE]	16/181 (8,8)	NE [NE; NE]	0,55 [0,27; 1,12] 0,0974	0,0925
Herzerkrankungen						
Gesamt	61/263 (23,2)	NE [NE; NE]	42/181 (23,2)	NE [NE; NE]	0,85 [0,58; 1,27] 0,4339	0,4332
Vorhofflimmern	21/263 (8,0)	NE [NE; NE]	16/181 (8,8)	NE [NE; NE]	0,77 [0,40; 1,47] 0,4217	0,4204
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
Gesamt	38/263 (14,4)	NE [NE; NE]	23/181 (12,7)	NE [NE; NE]	1,01 [0,60; 1,69] 0,9768	0,9768
Vertigo	14/263 (5,3)	NE [NE; NE]	10/181 (5,5)	NE [NE; NE]	0,86 [0,38; 1,94] 0,7190	0,7187
Endokrine Erkrankungen						
Gesamt	15/263 (5,7)	NE [NE; NE]	9/181 (5,0)	NE [NE; NE]	1,00 [0,44; 2,29] 0,9977	0,9977

SOC/PT	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-Rank p-Wert ^c
Augenerkrankungen						
Gesamt	136/263 (51,7)	27,7 [24,1; 36,1]	66/181 (36,5)	51,2 [24,9; NE]	1,30 [0,97; 1,74] 0,0808	0,0798
Katarakt	100/263 (38,0)	65,0 [36,0; NE]	46/181 (25,4)	NE [51,2; NE]	1,31 [0,92; 1,85] 0,1324	0,1310
Sehen verschwommen	11/263 (4,2)	NE [NE; NE]	3/181 (1,7)	NE [NE; NE]	2,31 [0,64; 8,28] 0,1999	0,1871
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamt	210/263 (79,8)	2,0 [1,1; 3,5]	143/181 (79,0)	1,7 [1,0; 2,8]	0,95 [0,77; 1,18] 0,6619	0,6603
Diarrhö	144/263 (54,8)	26,6 [17,1; 38,6]	88/181 (48,6)	32,4 [17,5; 47,4]	1,01 [0,77; 1,32] 0,9445	0,9444
Obstipation	94/263 (35,7)	NE [NE; NE]	74/181 (40,9)	NE [41,8; NE]	0,84 [0,62; 1,15] 0,2766	0,2735
Übelkeit	47/263 (17,9)	NE [NE; NE]	29/181 (16,0)	NE [NE; NE]	1,09 [0,68; 1,73] 0,7195	0,7186
Erbrechen	32/263 (12,2)	NE [NE; NE]	14/181 (7,7)	NE [NE; NE]	1,51 [0,80; 2,82] 0,2024	0,1986
Abdominalschmerz	20/263 (7,6)	NE [NE; NE]	16/181 (8,8)	NE [NE; NE]	0,76 [0,39; 1,46] 0,4075	0,4059
Schmerzen Oberbauch	16/263 (6,1)	NE [NE; NE]	10/181 (5,5)	NE [NE; NE]	0,95 [0,43; 2,09] 0,8907	0,8914
Dyspepsie	15/263 (5,7)	NE [NE; NE]	10/181 (5,5)	NE [NE; NE]	0,94 [0,42; 2,10] 0,8851	0,8858
Zahnschmerzen	12/263 (4,6)	NE [NE; NE]	4/181 (2,2)	NE [NE; NE]	1,72 [0,55; 5,33] 0,3506	0,3444
Bauch aufgetrieben	11/263 (4,2)	NE [NE; NE]	8/181 (4,4)	NE [NE; NE]	0,87 [0,35; 2,16] 0,7583	0,7581
Gastroösophageale Refluxerkrankung	11/263 (4,2)	NE [NE; NE]	3/181 (1,7)	NE [NE; NE]	2,08 [0,58; 7,48] 0,2626	0,2522

SOC/PT	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-Rank p-Wert ^c
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamt	196/263 (74,5)	2,0 [1,5; 3,9]	131/181 (72,4)	2,3 [1,6; 3,7]	1,02 [0,81; 1,27] 0,8790	0,8774
Ermüdung	91/263 (34,6)	NE [NE; NE]	48/181 (26,5)	NE [60,2; NE]	1,26 [0,89; 1,79] 0,1957	0,1935
Ödem peripher	86/263 (32,7)	NE [NE; NE]	59/181 (32,6)	NE [NE; NE]	0,95 [0,68; 1,33] 0,7741	0,7746
Asthenie	57/263 (21,7)	NE [NE; NE]	44/181 (24,3)	NE [NE; NE]	0,79 [0,53; 1,17] 0,2329	0,2314
Fieber	44/263 (16,7)	NE [NE; NE]	21/181 (11,6)	NE [NE; NE]	1,30 [0,77; 2,19] 0,3245	0,3230
Periphere Schwellung	22/263 (8,4)	NE [NE; NE]	10/181 (5,5)	NE [NE; NE]	1,50 [0,71; 3,17] 0,2889	0,2853
Grippeähnliche Erkrankung	14/263 (5,3)	NE [NE; NE]	11/181 (6,1)	NE [NE; NE]	0,73 [0,33; 1,61] 0,4358	0,4339
Schüttelfrost	13/263 (4,9)	NE [NE; NE]	2/181 (1,1)	NE [NE; NE]	4,29 [0,97; 19,03] 0,0554	0,0355
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamt	23/263 (8,7)	NE [NE; NE]	9/181 (5,0)	NE [NE; NE]	1,45 [0,67; 3,14] 0,3489	0,3460
Erkrankungen des Immunsystems						
Gesamt	26/263 (9,9)	NE [NE; NE]	10/181 (5,5)	NE [NE; NE]	1,55 [0,75; 3,22] 0,2408	0,2368
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamt	240/263 (91,3)	3,0 [2,3; 4,6]	157/181 (86,7)	3,2 [2,0; 4,7]	1,04 [0,85; 1,27] 0,7298	0,7278
Infektion der oberen Atemwege	90/263 (34,2)	NE [NE; NE]	61/181 (33,7)	NE [38,5; NE]	0,95 [0,69; 1,32] 0,7560	0,7571
Pneumonie	79/263 (30,0)	NE [NE; NE]	35/181 (19,3)	NE [NE; NE]	1,37 [0,92; 2,04] 0,1214	0,1197

SOC/PT	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-Rank p-Wert ^c
COVID-19	59/263 (22,4)	NE [NE; NE]	30/181 (16,6)	NE [55,1; NE]	0,95 [0,61; 1,48] 0,8209	0,8224
Bronchitis	58/263 (22,1)	NE [NE; NE]	32/181 (17,7)	NE [NE; NE]	1,10 [0,72; 1,70] 0,6582	0,6580
Nasopharyngitis	46/263 (17,5)	NE [NE; NE]	25/181 (13,8)	NE [NE; NE]	1,09 [0,67; 1,78] 0,7170	0,7169
Harnwegsinfektion	37/263 (14,1)	NE [NE; NE]	27/181 (14,9)	NE [62,2; NE]	0,80 [0,49; 1,31] 0,3757	0,3746
Rhinitis	23/263 (8,7)	NE [NE; NE]	13/181 (7,2)	NE [NE; NE]	1,04 [0,53; 2,07] 0,9000	0,8994
COVID-19-Lungenentzündung	21/263 (8,0)	NE [NE; NE]	8/181 (4,4)	NE [NE; NE]	1,32 [0,58; 2,98] 0,5037	0,5022
Grippe	21/263 (8,0)	NE [NE; NE]	9/181 (5,0)	NE [NE; NE]	1,29 [0,59; 2,84] 0,5192	0,5180
Infektion der unteren Atemwege	21/263 (8,0)	NE [NE; NE]	10/181 (5,5)	NE [NE; NE]	1,36 [0,64; 2,89] 0,4261	0,4242
Gastroenteritis	17/263 (6,5)	NE [NE; NE]	6/181 (3,3)	NE [NE; NE]	1,63 [0,64; 4,15] 0,3037	0,2986
Herpes zoster	15/263 (5,7)	NE [NE; NE]	10/181 (5,5)	NE [NE; NE]	0,85 [0,38; 1,89] 0,6821	0,6818
Konjunktivitis	14/263 (5,3)	NE [NE; NE]	13/181 (7,2)	NE [NE; NE]	0,65 [0,30; 1,38] 0,2577	0,2539
Zellulitis	13/263 (4,9)	NE [NE; NE]	4/181 (2,2)	NE [NE; NE]	2,03 [0,66; 6,23] 0,2163	0,2068
Atemwegsinfektion	10/263 (3,8)	NE [NE; NE]	5/181 (2,8)	NE [NE; NE]	1,06 [0,36; 3,10] 0,9215	0,9208
Sinusitis	10/263 (3,8)	NE [NE; NE]	5/181 (2,8)	NE [NE; NE]	1,21 [0,41; 3,55] 0,7257	0,7252

SOC/PT	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-Rank p-Wert ^c
Virale Infektion der oberen Atemwege	9/263 (3,4)	NE [NE; NE]	12/181 (6,6)	NE [NE; NE]	0,42 [0,18; 1,00] 0,0491	0,0424
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamt	133/263 (50,6)	44,1 [35,3; 53,8]	53/181 (29,3)	NE [61,3; NE]	1,90 [1,38; 2,61] <0,0001	<0,0001
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	62/263 (23,6)	NE [NE; NE]	2/181 (1,1)	NE [NE; NE]	21,48 [5,25; 87,80] <0,0001	<0,0001
Sturz	50/263 (19,0)	NE [NE; NE]	29/181 (16,0)	NE [NE; NE]	1,02 [0,65; 1,62] 0,9274	0,9272
Unabsichtliche Überdosierung	14/263 (5,3)	NE [NE; NE]	5/181 (2,8)	NE [NE; NE]	1,89 [0,68; 5,25] 0,2218	0,2140
Kontusion	13/263 (4,9)	NE [NE; NE]	11/181 (6,1)	NE [NE; NE]	0,67 [0,30; 1,49] 0,3220	0,3187
Untersuchungen						
Gesamt	58/263 (22,1)	NE [NE; NE]	37/181 (20,4)	NE [NE; NE]	0,97 [0,64; 1,47] 0,9041	0,9043
Gewicht erniedrigt	17/263 (6,5)	NE [NE; NE]	15/181 (8,3)	NE [NE; NE]	0,71 [0,36; 1,43] 0,3428	0,3405
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamt	79/263 (30,0)	NE [63,3; NE]	66/181 (36,5)	NE [47,1; NE]	0,68 [0,49; 0,95] 0,0238	0,0227
Appetit vermindert	34/263 (12,9)	NE [NE; NE]	30/181 (16,6)	NE [NE; NE]	0,73 [0,44; 1,19] 0,2061	0,2038
Hypokaliämie	10/263 (3,8)	NE [NE; NE]	3/181 (1,7)	NE [NE; NE]	2,06 [0,57; 7,50] 0,2726	0,2622
Dehydratation	4/263 (1,5)	NE [NE; NE]	12/181 (6,6)	NE [NE; NE]	0,21 [0,07; 0,64] 0,0064	0,0026
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Gesamt	159/263 (60,5)	11,8 [7,4; 22,5]	113/181 (62,4)	11,5 [5,1; 18,2]	0,86 [0,67; 1,10] 0,2231	0,2202

SOC/PT	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-Rank p-Wert ^c
Rücken-schmerzen	60/263 (22,8)	NE [NE; NE]	31/181 (17,1)	NE [NE; NE]	1,20 [0,78; 1,86] 0,4077	0,4063
Arthralgie	50/263 (19,0)	NE [NE; NE]	36/181 (19,9)	NE [NE; NE]	0,81 [0,53; 1,25] 0,3441	0,3431
Muskelspasmen	38/263 (14,4)	NE [NE; NE]	22/181 (12,2)	NE [NE; NE]	1,12 [0,66; 1,90] 0,6642	0,6640
Schmerz in einer Extremität	27/263 (10,3)	NE [NE; NE]	21/181 (11,6)	NE [NE; NE]	0,74 [0,42; 1,31] 0,3036	0,3016
Muskuläre Schwäche	25/263 (9,5)	NE [NE; NE]	17/181 (9,4)	NE [NE; NE]	0,95 [0,51; 1,76] 0,8723	0,8729
Brustschmerzen die Skelett-muskulatur betreffend	16/263 (6,1)	NE [NE; NE]	10/181 (5,5)	NE [NE; NE]	0,97 [0,44; 2,15] 0,9465	0,9467
Myalgie	16/263 (6,1)	NE [NE; NE]	11/181 (6,1)	NE [NE; NE]	0,89 [0,41; 1,93] 0,7720	0,7718
Knochen-schmerzen	10/263 (3,8)	NE [NE; NE]	17/181 (9,4)	NE [NE; NE]	0,37 [0,17; 0,80] 0,0122	0,0089
Osteoarthritis	10/263 (3,8)	NE [NE; NE]	13/181 (7,2)	NE [NE; NE]	0,39 [0,17; 0,89] 0,0257	0,0207
Pathologische Fraktur	10/263 (3,8)	NE [NE; NE]	12/181 (6,6)	NE [NE; NE]	0,54 [0,23; 1,25] 0,1525	0,1461
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamt	50/263 (19,0)	NE [NE; NE]	18/181 (9,9)	NE [NE; NE]	1,56 [0,91; 2,68] 0,1050	0,1019
Plattenepithel-karzinom der Haut	11/263 (4,2)	NE [NE; NE]	4/181 (2,2)	NE [NE; NE]	1,41 [0,45; 4,43] 0,5575	0,5555
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamt	212/263 (80,6)	2,8 [2,3; 3,2]	148/181 (81,8)	2,3 [1,7; 2,8]	0,89 [0,72; 1,10] 0,2872	0,2833

SOC/PT	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-Rank p-Wert ^c
Periphere sensorische Neuropathie	143/263 (54,4)	5,0 [3,8; 25,1]	110/181 (60,8)	3,1 [2,8; 4,3]	0,79 [0,62; 1,02] 0,0669	0,0650
Schwindelgefühl	33/263 (12,5)	NE [NE; NE]	22/181 (12,2)	NE [NE; NE]	0,98 [0,57; 1,68] 0,9363	0,9364
Parästhesie	26/263 (9,9)	NE [NE; NE]	13/181 (7,2)	NE [NE; NE]	1,33 [0,68; 2,59] 0,4044	0,4027
Kopfschmerzen	22/263 (8,4)	NE [NE; NE]	14/181 (7,7)	NE [NE; NE]	0,98 [0,50; 1,92] 0,9607	0,9608
Tremor	22/263 (8,4)	NE [NE; NE]	16/181 (8,8)	NE [NE; NE]	0,94 [0,49; 1,78] 0,8402	0,8411
Dysgeusie	19/263 (7,2)	NE [NE; NE]	8/181 (4,4)	NE [NE; NE]	1,58 [0,69; 3,62] 0,2780	0,2736
Synkope	15/263 (5,7)	NE [NE; NE]	12/181 (6,6)	NE [NE; NE]	0,75 [0,35; 1,61] 0,4589	0,4573
Periphere sensomotorische Neuropathie	14/263 (5,3)	NE [NE; NE]	14/181 (7,7)	NE [NE; NE]	0,65 [0,31; 1,36] 0,2503	0,2465
Ischialgie	13/263 (4,9)	NE [NE; NE]	8/181 (4,4)	NE [NE; NE]	0,95 [0,39; 2,29] 0,9004	0,9011
Präsynkope	11/263 (4,2)	NE [NE; NE]	6/181 (3,3)	NE [NE; NE]	1,23 [0,45; 3,32] 0,6861	0,6855
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamt	94/263 (35,7)	NE [NE; NE]	65/181 (35,9)	NE [53,8; NE]	0,93 [0,68; 1,27] 0,6486	0,6472
Schlaflosigkeit	59/263 (22,4)	NE [NE; NE]	44/181 (24,3)	NE [NE; NE]	0,88 [0,59; 1,30] 0,5127	0,5106
Depression	16/263 (6,1)	NE [NE; NE]	8/181 (4,4)	NE [NE; NE]	1,21 [0,52; 2,84] 0,6539	0,6533
Angst	13/263 (4,9)	NE [NE; NE]	12/181 (6,6)	NE [NE; NE]	0,70 [0,32; 1,54] 0,3737	0,3710

SOC/PT	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-Rank p-Wert ^c
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamt	57/263 (21,7)	NE [NE; NE]	32/181 (17,7)	NE [NE; NE]	1,11 [0,72; 1,72] 0,6267	0,6264
Chronische Nieren-erkrankung	13/263 (4,9)	NE [NE; NE]	4/181 (2,2)	NE [NE; NE]	2,03 [0,66; 6,25] 0,2147	0,2052
Akute Nieren-schädigung	11/263 (4,2)	NE [NE; NE]	7/181 (3,9)	NE [NE; NE]	0,92 [0,35; 2,38] 0,8604	0,8604
Dysurie	10/263 (3,8)	NE [NE; NE]	3/181 (1,7)	NE [NE; NE]	2,07 [0,57; 7,53] 0,2708	0,2605
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Gesamt	29/263 (11,0)	NE [NE; NE]	10/181 (5,5)	NE [NE; NE]	1,66 [0,81; 3,42] 0,1664	0,1616
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamt	115/263 (43,7)	NE [36,5; NE]	88/181 (48,6)	33,0 [17,0; 62,0]	0,89 [0,68; 1,18] 0,4241	0,4201
Husten	49/263 (18,6)	NE [NE; NE]	24/181 (13,3)	NE [NE; NE]	1,33 [0,81; 2,16] 0,2580	0,2560
Dyspnoe	38/263 (14,4)	NE [NE; NE]	25/181 (13,8)	NE [NE; NE]	0,93 [0,56; 1,55] 0,7928	0,7924
Husten mit Auswurf	15/263 (5,7)	NE [NE; NE]	4/181 (2,2)	NE [NE; NE]	2,37 [0,78; 7,15] 0,1266	0,1153
Lungenembolie	13/263 (4,9)	NE [NE; NE]	13/181 (7,2)	NE [NE; NE]	0,62 [0,29; 1,34] 0,2253	0,2209
Rhinorrhö	13/263 (4,9)	NE [NE; NE]	3/181 (1,7)	NE [NE; NE]	2,57 [0,73; 9,05] 0,1402	0,1260
Schmerzen im Oropharynx	12/263 (4,6)	NE [NE; NE]	6/181 (3,3)	NE [NE; NE]	1,33 [0,50; 3,55] 0,5674	0,5659
Nasen-verstopfung	10/263 (3,8)	NE [NE; NE]	3/181 (1,7)	NE [NE; NE]	2,21 [0,61; 8,05] 0,2272	0,2151

SOC/PT	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-Rank p-Wert ^c
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamt	131/263 (49,8)	39,2 [16,4; 57,8]	91/181 (50,3)	24,8 [8,3; NE]	0,85 [0,65; 1,11] 0,2389	0,2374
Ausschlag	54/263 (20,5)	NE [NE; NE]	36/181 (19,9)	NE [NE; NE]	1,00 [0,66; 1,52] 0,9959	0,9959
Pruritus	16/263 (6,1)	NE [NE; NE]	12/181 (6,6)	NE [NE; NE]	0,81 [0,38; 1,72] 0,5887	0,5880
Ausschlag makulo-papulös	15/263 (5,7)	NE [NE; NE]	6/181 (3,3)	NE [NE; NE]	1,67 [0,65; 4,31] 0,2885	0,2830
Keratosis actinica	12/263 (4,6)	NE [NE; NE]	5/181 (2,8)	NE [NE; NE]	1,27 [0,45; 3,62] 0,6529	0,6521
Gefäßerkrankungen						
Gesamt	90/263 (34,2)	NE [NE; NE]	64/181 (35,4)	NE [50,3; NE]	0,88 [0,64; 1,21] 0,4295	0,4284
Hypertonie	26/263 (9,9)	NE [NE; NE]	15/181 (8,3)	NE [NE; NE]	1,07 [0,57; 2,03] 0,8338	0,8335
Tiefe Venen-thrombose	23/263 (8,7)	NE [NE; NE]	20/181 (11,0)	NE [NE; NE]	0,69 [0,38; 1,25] 0,2182	0,2155
Hypotonie	19/263 (7,2)	NE [NE; NE]	19/181 (10,5)	NE [NE; NE]	0,65 [0,34; 1,22] 0,1804	0,1766
Orthostase-syndrom	9/263 (3,4)	NE [NE; NE]	10/181 (5,5)	NE [NE; NE]	0,59 [0,24; 1,45] 0,2511	0,2453

SOC/PT	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-Rank p-Wert ^c
Datenschnitt: 03.10.2023 (operativ), Analysepopulation: SAF a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer. b: Berechnet mittels Cox-Regression, mit den geplanten Studienarmen als Kovariate. c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test. COVID-19: Coronavirus Disease 2019; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason Quelle: Sanofi 2025d						

Tabelle 8-14: Ergebnisse für die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Studienarm aufgetreten ist, einschließlich der Symptome von infusionsbedingten Reaktionen nach MedDRA SOC und PT aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Teilpopulation „ASZT-Nicht-Eignung gemäß EMA-Definition“

SOC/PT	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-Rank p-Wert ^c
IMROZ						
Jegliche UE	194/195 (99,5)	0,23 [0,13; 0,26]	134/136 (98,5)	0,23 [0,13; 0,26]	0,91 [0,73; 1,14] 0,4199	0,3805
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Gesamt	81/195 (41,5)	NE [25,4; NE]	52/136 (38,2)	58,6 [23,3; NE]	1,05 [0,74; 1,49] 0,7763	0,7743
Neutropenie	52/195 (26,7)	NE [NE; NE]	27/136 (19,9)	NE [NE; NE]	1,29 [0,81; 2,05] 0,2845	0,2824
Thrombozytopenie	33/195 (16,9)	NE [NE; NE]	21/136 (15,4)	NE [NE; NE]	1,05 [0,60; 1,81] 0,8720	0,8707
Anämie	13/195 (6,7)	NE [NE; NE]	16/136 (11,8)	NE [NE; NE]	0,48 [0,23; 1,00] 0,0501	0,0452
Herzerkrankungen						
Gesamt	49/195 (25,1)	NE [NE; NE]	40/136 (29,4)	NE [51,9; NE]	0,71 [0,47; 1,08] 0,1102	0,1083
Vorhofflimmern	18/195 (9,2)	NE [NE; NE]	16/136 (11,8)	NE [NE; NE]	0,66 [0,33; 1,29] 0,2210	0,2176
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths						
Gesamt	28/195 (14,4)	NE [NE; NE]	17/136 (12,5)	NE [NE; NE]	1,01 [0,55; 1,84] 0,9788	0,9788
Endokrine Erkrankungen						
Gesamt	12/195 (6,2)	NE [NE; NE]	8/136 (5,9)	NE [NE; NE]	0,90 [0,37; 2,20] 0,8160	0,8159
Augenerkrankungen						
Gesamt	93/195 (47,7)	31,7 [24,2; 44,1]	48/136 (35,3)	NE [24,9; NE]	1,21 [0,85; 1,71] 0,2923	0,2912

SOC/PT	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-Rank p-Wert ^c
Katarakt	64/195 (32,8)	NE [49,0; NE]	31/136 (22,8)	NE [NE; NE]	1,22 [0,80; 1,88] 0,3578	0,3568
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
Gesamt	149/195 (76,4)	2,7 [1,5; 5,4]	109/136 (80,1)	1,3 [0,7; 2,5]	0,83 [0,64; 1,06] 0,1309	0,1261
Diarrhö	102/195 (52,3)	28,8 [13,8; 45,5]	62/136 (45,6)	37,7 [16,3; 47,4]	1,02 [0,75; 1,41] 0,8785	0,8781
Obstipation	63/195 (32,3)	NE [NE; NE]	58/136 (42,6)	NE [9,1; NE]	0,70 [0,49; 1,00] 0,0511	0,0487
Übelkeit	36/195 (18,5)	NE [NE; NE]	24/136 (17,6)	NE [NE; NE]	1,02 [0,61; 1,72] 0,9286	0,9282
Erbrechen	22/195 (11,3)	NE [NE; NE]	13/136 (9,6)	NE [NE; NE]	1,12 [0,56; 2,22] 0,7496	0,7491
Schmerzen Oberbauch	12/195 (6,2)	NE [NE; NE]	9/136 (6,6)	NE [NE; NE]	0,79 [0,33; 1,89] 0,5992	0,5983
Abdominalschmerz	11/195 (5,6)	NE [NE; NE]	14/136 (10,3)	NE [NE; NE]	0,48 [0,22; 1,06] 0,0686	0,0625
Dyspepsie	11/195 (5,6)	NE [NE; NE]	8/136 (5,9)	NE [NE; NE]	0,89 [0,36; 2,22] 0,8076	0,8075
Zahnschmerzen	10/195 (5,1)	NE [NE; NE]	2/136 (1,5)	NE [NE; NE]	2,99 [0,65; 13,66] 0,1582	0,1383
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
Gesamt	143/195 (73,3)	2,0 [1,3; 4,5]	101/136 (74,3)	1,9 [1,3; 3,2]	0,92 [0,71; 1,19] 0,5300	0,5248
Ermüdung	71/195 (36,4)	NE [55,9; NE]	37/136 (27,2)	NE [NE; NE]	1,28 [0,86; 1,91] 0,2193	0,2167
Ödem peripher	64/195 (32,8)	NE [NE; NE]	47/136 (34,6)	NE [47,2; NE]	0,89 [0,61; 1,29] 0,5303	0,5291
Asthenie	42/195 (21,5)	NE [NE; NE]	34/136 (25,0)	NE [60,6; NE]	0,75 [0,47; 1,18] 0,2080	0,2061

SOC/PT	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-Rank p-Wert ^c
Fieber	34/195 (17,4)	NE [NE; NE]	18/136 (13,2)	NE [NE; NE]	1,19 [0,67; 2,11] 0,5496	0,5490
Periphere Schwellung	16/195 (8,2)	NE [NE; NE]	10/136 (7,4)	NE [NE; NE]	1,09 [0,49; 2,40] 0,8320	0,8319
Schüttelfrost	11/195 (5,6)	NE [NE; NE]	2/136 (1,5)	NE [NE; NE]	3,64 [0,81; 16,46] 0,0932	0,0699
Grippeähnliche Erkrankung	10/195 (5,1)	NE [NE; NE]	10/136 (7,4)	NE [NE; NE]	0,60 [0,25; 1,43] 0,2479	0,2426
Leber- und Gallenerkrankungen						
Gesamt	16/195 (8,2)	NE [NE; NE]	7/136 (5,1)	NE [NE; NE]	1,32 [0,54; 3,21] 0,5472	0,5459
Erkrankungen des Immunsystems						
Gesamt	19/195 (9,7)	NE [NE; NE]	8/136 (5,9)	NE [NE; NE]	1,37 [0,60; 3,15] 0,4527	0,4507
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
Gesamt	178/195 (91,3)	3,2 [2,3; 4,7]	117/136 (86,0)	3,2 [2,1; 5,1]	1,06 [0,84; 1,34] 0,6367	0,6336
Infektion der oberen Atemwege	65/195 (33,3)	NE [NE; NE]	47/136 (34,6)	NE [30,3; NE]	0,89 [0,61; 1,29] 0,5369	0,5365
Pneumonie	60/195 (30,8)	NE [NE; NE]	25/136 (18,4)	NE [NE; NE]	1,47 [0,92; 2,35] 0,1055	0,1032
COVID-19	40/195 (20,5)	NE [NE; NE]	19/136 (14,0)	NE [52,2; NE]	1,02 [0,59; 1,76] 0,9495	0,9494
Bronchitis	39/195 (20,0)	NE [NE; NE]	20/136 (14,7)	NE [NE; NE]	1,17 [0,68; 2,02] 0,5592	0,5588
Nasopharyngitis	35/195 (17,9)	NE [NE; NE]	22/136 (16,2)	NE [NE; NE]	0,96 [0,56; 1,65] 0,8935	0,8939
Harnwegsinfektion	32/195 (16,4)	NE [NE; NE]	18/136 (13,2)	NE [NE; NE]	1,08 [0,60; 1,92] 0,8026	0,8026

SOC/PT	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-Rank p-Wert ^c
Rhinitis	18/195 (9,2)	NE [NE; NE]	11/136 (8,1)	NE [NE; NE]	0,97 [0,46; 2,06] 0,9414	0,9416
Grippe	17/195 (8,7)	NE [NE; NE]	7/136 (5,1)	NE [NE; NE]	1,37 [0,56; 3,31] 0,4892	0,4874
Infektion der unteren Atemwege	16/195 (8,2)	NE [NE; NE]	7/136 (5,1)	NE [NE; NE]	1,51 [0,62; 3,67] 0,3646	0,3611
COVID-19-Lungen-entzündung	15/195 (7,7)	NE [NE; NE]	6/136 (4,4)	NE [NE; NE]	1,25 [0,48; 3,22] 0,6456	0,6449
Gastroenteritis	12/195 (6,2)	NE [NE; NE]	5/136 (3,7)	NE [NE; NE]	1,39 [0,49; 3,96] 0,5360	0,5341
Herpes zoster	12/195 (6,2)	NE [NE; NE]	5/136 (3,7)	NE [NE; NE]	1,40 [0,49; 3,98] 0,5324	0,5305
Konjunktivitis	10/195 (5,1)	NE [NE; NE]	10/136 (7,4)	NE [NE; NE]	0,60 [0,25; 1,45] 0,2573	0,2522
Virale Infektion der oberen Atemwege	8/195 (4,1)	NE [NE; NE]	11/136 (8,1)	NE [NE; NE]	0,40 [0,16; 1,01] 0,0523	0,0448
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
Gesamt	96/195 (49,2)	45,6 [36,3; 58,7]	46/136 (33,8)	61,3 [47,6; NE]	1,53 [1,08; 2,18] 0,0181	0,0153
Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion	46/195 (23,6)	NE [NE; NE]	2/136 (1,5)	NE [NE; NE]	16,16 [3,92; 66,59] 0,0001	<0,0001
Sturz	42/195 (21,5)	NE [NE; NE]	25/136 (18,4)	NE [61,3; NE]	1,02 [0,62; 1,68] 0,9277	0,9275
Kontusion	10/195 (5,1)	NE [NE; NE]	11/136 (8,1)	NE [NE; NE]	0,51 [0,22; 1,21] 0,1281	0,1212
Untersuchungen						
Gesamt	46/195 (23,6)	NE [NE; NE]	29/136 (21,3)	NE [NE; NE]	1,01 [0,64; 1,61] 0,9563	0,9562

SOC/PT	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-Rank p-Wert ^c
Gewicht erniedrigt	14/195 (7,2)	NE [NE; NE]	11/136 (8,1)	NE [NE; NE]	0,80 [0,36; 1,78] 0,5898	0,5891
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Gesamt	61/195 (31,3)	NE [NE; NE]	54/136 (39,7)	NE [25,5; NE]	0,65 [0,45; 0,94] 0,0222	0,0210
Appetit vermindert	31/195 (15,9)	NE [NE; NE]	25/136 (18,4)	NE [NE; NE]	0,81 [0,47; 1,37] 0,4227	0,4213
Dehydratation	3/195 (1,5)	NE [NE; NE]	12/136 (8,8)	NE [NE; NE]	0,16 [0,04; 0,57] 0,0045	0,0012
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen						
Gesamt	117/195 (60,0)	11,8 [6,2; 29,4]	86/136 (63,2)	6,7 [3,9; 15,8]	0,80 [0,61; 1,07] 0,1288	0,1263
Rücken-schmerzen	45/195 (23,1)	NE [NE; NE]	28/136 (20,6)	NE [NE; NE]	0,99 [0,61; 1,58] 0,9523	0,9523
Arthralgie	39/195 (20,0)	NE [NE; NE]	31/136 (22,8)	NE [59,4; NE]	0,75 [0,47; 1,20] 0,2264	0,2247
Muskelspasmen	23/195 (11,8)	NE [NE; NE]	15/136 (11,0)	NE [NE; NE]	1,00 [0,52; 1,92] 0,9947	0,9947
Muskuläre Schwäche	21/195 (10,8)	NE [NE; NE]	11/136 (8,1)	NE [NE; NE]	1,27 [0,61; 2,64] 0,5195	0,5184
Schmerz in einer Extremität	20/195 (10,3)	NE [NE; NE]	19/136 (14,0)	NE [NE; NE]	0,61 [0,33; 1,15] 0,1273	0,1235
Myalgie	10/195 (5,1)	NE [NE; NE]	10/136 (7,4)	NE [NE; NE]	0,62 [0,26; 1,50] 0,2901	0,2855
Osteoarthritis	8/195 (4,1)	NE [NE; NE]	10/136 (7,4)	NE [NE; NE]	0,41 [0,16; 1,05] 0,0633	0,0551
Pathologische Fraktur	8/195 (4,1)	NE [NE; NE]	10/136 (7,4)	NE [NE; NE]	0,53 [0,21; 1,34] 0,1806	0,1732
Knochen-schmerzen	6/195 (3,1)	NE [NE; NE]	11/136 (8,1)	NE [NE; NE]	0,35 [0,13; 0,95] 0,0397	0,0314

SOC/PT	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-Rank p-Wert ^c
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Gesamt	39/195 (20,0)	NE [NE; NE]	15/136 (11,0)	NE [NE; NE]	1,51 [0,83; 2,74] 0,1741	0,1708
Erkrankungen des Nervensystems						
Gesamt	155/195 (79,5)	2,8 [2,3; 3,3]	113/136 (83,1)	1,9 [1,5; 2,4]	0,81 [0,64; 1,03] 0,0916	0,0887
Periphere sensorische Neuropathie	101/195 (51,8)	5,5 [4,1; NE]	83/136 (61,0)	3,3 [2,8; 6,5]	0,73 [0,54; 0,97] 0,0314	0,0299
Parästhesie	22/195 (11,3)	NE [NE; NE]	12/136 (8,8)	NE [NE; NE]	1,24 [0,62; 2,51] 0,5441	0,5432
Schwindelgefühl	21/195 (10,8)	NE [NE; NE]	17/136 (12,5)	NE [NE; NE]	0,83 [0,43; 1,57] 0,5561	0,5553
Dysgeusie	14/195 (7,2)	NE [NE; NE]	5/136 (3,7)	NE [NE; NE]	1,92 [0,69; 5,35] 0,2105	0,2025
Kopfschmerzen	14/195 (7,2)	NE [NE; NE]	14/136 (10,3)	NE [NE; NE]	0,63 [0,30; 1,33] 0,2249	0,2206
Tremor	13/195 (6,7)	NE [NE; NE]	13/136 (9,6)	NE [NE; NE]	0,68 [0,32; 1,48] 0,3348	0,3316
Periphere sensomotorische Neuropathie	12/195 (6,2)	NE [NE; NE]	9/136 (6,6)	NE [NE; NE]	0,88 [0,37; 2,08] 0,7645	0,7643
Synkope	12/195 (6,2)	NE [NE; NE]	11/136 (8,1)	NE [NE; NE]	0,65 [0,28; 1,48] 0,3030	0,2991
Psychiatrische Erkrankungen						
Gesamt	66/195 (33,8)	NE [NE; NE]	49/136 (36,0)	NE [42,6; NE]	0,85 [0,59; 1,23] 0,3954	0,3932
Schlaflosigkeit	36/195 (18,5)	NE [NE; NE]	33/136 (24,3)	NE [NE; NE]	0,70 [0,44; 1,12] 0,1390	0,1354
Depression	13/195 (6,7)	NE [NE; NE]	8/136 (5,9)	NE [NE; NE]	0,99 [0,41; 2,40] 0,9837	0,9837

SOC/PT	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-Rank p-Wert ^c
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Gesamt	46/195 (23,6)	NE [NE; NE]	25/136 (18,4)	NE [NE; NE]	1,19 [0,73; 1,94] 0,4897	0,4890
Chronische Nieren-erkrankung	11/195 (5,6)	NE [NE; NE]	4/136 (2,9)	NE [NE; NE]	1,76 [0,56; 5,52] 0,3356	0,3288
Akute Nieren-schädigung	10/195 (5,1)	NE [NE; NE]	7/136 (5,1)	NE [NE; NE]	0,85 [0,32; 2,23] 0,7362	0,7359
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse						
Gesamt	21/195 (10,8)	NE [NE; NE]	8/136 (5,9)	NE [63,5; NE]	1,53 [0,68; 3,46] 0,3076	0,3039
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
Gesamt	82/195 (42,1)	NE [36,5; NE]	72/136 (52,9)	17,7 [11,5; 34,5]	0,73 [0,53; 1,00] 0,0533	0,0512
Husten	38/195 (19,5)	NE [NE; NE]	20/136 (14,7)	NE [NE; NE]	1,24 [0,72; 2,13] 0,4351	0,4340
Dyspnoe	25/195 (12,8)	NE [NE; NE]	20/136 (14,7)	NE [NE; NE]	0,74 [0,41; 1,35] 0,3291	0,3266
Lungenembolie	9/195 (4,6)	NE [NE; NE]	10/136 (7,4)	NE [NE; NE]	0,56 [0,23; 1,39] 0,2104	0,2041
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
Gesamt	93/195 (47,7)	41,8 [18,8; NE]	73/136 (53,7)	9,5 [4,4; 47,0]	0,70 [0,52; 0,96] 0,0245	0,0235
Ausschlag	35/195 (17,9)	NE [NE; NE]	26/136 (19,1)	NE [NE; NE]	0,90 [0,54; 1,49] 0,6819	0,6814
Pruritus	10/195 (5,1)	NE [NE; NE]	12/136 (8,8)	NE [NE; NE]	0,51 [0,22; 1,18] 0,1131	0,1063
Gefäßerkrankungen						
Gesamt	63/195 (32,3)	NE [NE; NE]	55/136 (40,4)	51,5 [27,8; NE]	0,71 [0,49; 1,02] 0,0652	0,0634

SOC/PT	Isa-VRd		VRd		Isa-VRd vs. VRd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI] ^a	HR ^b [95 %-KI] p-Wert ^b	Log-Rank p-Wert ^c
Hypertonie	19/195 (9,7)	NE [NE; NE]	13/136 (9,6)	NE [NE; NE]	0,91 [0,45; 1,85] 0,7968	0,7963
Hypotonie	16/195 (8,2)	NE [NE; NE]	17/136 (12,5)	NE [NE; NE]	0,62 [0,31; 1,23] 0,1718	0,1672
Tiefe Venen-thrombose	14/195 (7,2)	NE [NE; NE]	16/136 (11,8)	NE [NE; NE]	0,51 [0,25; 1,05] 0,0661	0,0612
Orthostase-syndrom	6/195 (3,1)	NE [NE; NE]	10/136 (7,4)	NE [NE; NE]	0,40 [0,14; 1,09] 0,0728	0,0628
Datenschnitt: 03.10.2023 (operativ), Analysepopulation: SAF a: Basiert auf Kaplan-Meier-Schätzer. b: Berechnet mittels Cox-Regression, mit den geplanten Studienarmen als Kovariate. c: Berechnet mittels unstratifiziertem Log-rank Test. COVID-19: Coronavirus Disease 2019; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N: Anzahl der Patienten in der Analysepopulation; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; NE: Nicht evaluierbar; PT: Preferred Term nach MedDRA; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); SAF: Sicherheitsanalyseset (Safety Analysis Set); SOC: System Organ Class nach MedDRA; UE: Unerwünschtes Ereignis; VRd: Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason Quelle: Sanofi 2025d						

5.2 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	02.06.2025
Stellungnahme zu	Isatuximab / Sarclisa®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
In seiner Bewertung hat das IQWiG den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Der Endpunkt PFS und damit die Bestimmung der Progression in der IMROZ Studie wurde anhand der IMWG-Kriterien definiert. Beim Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression zusammensetzt. Die Patientenrelevanz des Ereignisses Tod ist unbestritten. Das Ereignis Krankheitsprogression ist für den betroffenen Patienten bzw. die betroffene Patientin ebenfalls schwerwiegend und relevant – insbesondere auch nach der Primärtherapie. Eine klinische Krankheitsprogression bedeutet in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung von Symptomen und damit eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Verkürzung der Lebenserwartung (1-3). Daher ist die Verlängerung der Zeit bis zur Progression und die Ausweitung der symptomfreien Zeit ein primäres und klinisch äußerst relevantes Therapieziel (4), insbesondere, da die bisherigen Therapieoptionen bei den meisten Patienten nicht kurativ sind. Die Krankheitsprogression ist u.a. definiert durch die Entstehung neuer oder die Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome. Dies sind für die Betroffenen kritische Ereignisse, die mit Schmerzen, Frakturgefahr und Hyperkalzämie einhergehen können. Knochenschmerzen und -frakturen sowie Fatigue haben nachgewiesenermaßen den größten negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit von Patienten und Patientinnen	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zum Endpunkt PFS:</u> Das progressionsfreie Überleben wird in der Studie IMROZ operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung (gemäß unabhängigem Bewertungskomitee [Independent Review Committee; IRC]) bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Das Ansprechen wird nach den Kriterien der IMWG bestimmt. Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason. Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
mit multiplen Myelom (1). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Störungen des Zentralnervensystems bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (5). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark assoziiert. Dies bedingt eine Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen, die das Immunsystem schwächt, Anämie-bedingte Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Tachykardie begünstigt und in deren Folge teils schwere Infektionen auftreten können. Der Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und / oder Urin ist ein weiterer Parameter zur Messung der Krankheitsprogression. Das M-Protein bezeichnet funktionslose Immunglobuline (auch Teile davon, sog. Leichtketten), die von entarteten Plasmazellen produziert werden und im Falle von Leichtketten bei höherer Konzentration in den Nieren ausfallen und zu Niereninsuffizienz bis hin zu Nierenversagen und Dialysepflicht führen können (6, 7). Desweiteren wird durch eine Krankheitsprogression und darüber hinaus durch eine Erhöhung der Krankheitsaktivität, die eine Gefahr für lebenswichtige Organe wie z.B. die Niere darstellt, die Initiierung einer nachfolgenden Anti-Myelomtherapie notwendig. Eine weitere Therapie kann für Patienten bzw. Patientinnen therapiebedingte Nebenwirkungen mit sich bringen. Ein Aufschub der Progression stellt daher ein patientenrelevantes Therapieziel vor allem bei mehrfach rezidivierenden malignen Erkrankungen dar. Auch die Zulassungsbehörden (8, 9) sehen den Endpunkt als relevant an. Gerade beim multiplen Myelom ist dieser,	Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens und dem Erhalt der Lebensqualität, als ein wichtiges Therapieziel anerkannt (4). Insgesamt sollte der Endpunkt PFS aufgrund der Relevanz für Myelompatienten und -patientinnen uneingeschränkt als Patienten-relevant in der Nutzenbewertung in allen Therapielinien berücksichtigt werden.	
Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung zudem den Endpunkt MRD-Negativität (Minimal Residual Disease) nicht in die Ableitung des Zusatznutzens aufgenommen. Die MRD-Negativität ist ein wichtiger Indikator in der Hämatookologie und bedeutet, dass nach einer Behandlung keine verbleibenden Tumorzellen mehr im Blut oder Knochenmark nachgewiesen werden können. Dies wird durch hoch-sensitive Methoden wie Durchflusszytometrie oder Sequenzierung erreicht (10). Die MRD-Negativität hat eine große prognostische Bedeutung, da sie mit einem verlängerten PFS und einem verlängerten Gesamtüberleben verbunden ist (11). In klinischen Studien wird die MRD-Negativität oft als Surrogatendpunkt verwendet, um die Wirksamkeit neuer Therapien zu bewerten (11). Eine Metaanalyse beim multiplen Myelom zeigte, dass MRD-negative Patienten und Patientinnen im Median 54 Monate ohne Progression lebten, während MRD-positive nur 26 Monate ohne Progression erreichten (12).	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Bedeutung des Endpunkts MRD-Negativität wurde ausführlich während der mündlichen Anhörung zum Verfahren D-1138 diskutiert und von klinischen Experten und Expertinnen hervorgehoben (13). Die MRD-Negativität ist daher von hohem prognostischem Wert für den Erfolg einer Behandlung und sollte in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: - Vorgeschlagene Änderung: -	

Literaturverzeichnis

1. Jordan K, Proskorovsky I, Lewis P , et al. 2013. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer*. 22(2): 417-26.
2. Ludwig H, Miguel JS, Dimopoulos MA , et al. 2014. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia*. 28(5): 981-92.
3. Mols F, Oerlemans S, Vos AH , et al. 2012. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol*. 89(4): 311-9.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e V 2024. Multiples Myelom Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung). URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html> [Abgerufen am: 26.05.2025]
5. Ralston S, Gallacher S, Patel U , et al. 1990. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med*. 112(7): 499-504.
6. Dimopoulos MA, Kastritis E, Rosinol L , et al. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia*. 22(8): 1485-93.
7. Stringer S, Basnayake K, Hutchison C, Cockwell P 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res*. 2011: 493697.
8. European Medicines A 2019. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 05 January 2019 EMA/CHMP/205/95 Rev.6. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf [Abgerufen am: 26.05.2025]
9. Food, Drug A 2018. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> [Abgerufen am: 26.05.2025]
10. Moreau P, Zamagni E 2017. MRD in multiple myeloma: more questions than answers? *Blood Cancer J*. 7(12): 639. <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-017-0028-5>
11. Ntanasis-Stathopoulos I, Filippatos C, Ntanasis-Stathopoulos A , et al. 2025. Evaluating Minimal Residual Disease Negativity as a Surrogate Endpoint for Treatment Efficacy in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Hematol*. 100(3): 427-38. <http://dx.doi.org/10.1002/ajh.27582>
12. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC , et al. 2017. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 3(1): 28-35. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3160>

13. Gemeinsamer Bundesausschuss 2025. Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Daratumumab (D-1138). URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1154/2025-04-07_Wortprotokoll_Daratumumab_D-1138.pdf [Abgerufen am: 28.05.2025]

5.3 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co KG

Datum	4. Juni 2025
Stellungnahme zu	Isatuximab (Sarclisa®) 2025-02-15-D-1140
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Dossierbewertung A25-20) von Sarclisa® (Isatuximab) in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason in der Indikation Multiples Myelom durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), welche am 15. Mai 2025 veröffentlicht wurde (1). Isatuximab ist in Deutschland seit dem 20. Januar 2025 in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, zugelassen (2,3). In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Das Ergebnis beruht auf positiven Effekten in den Endpunktkategorien Lebensqualität und Nebenwirkungen (1). Die Grundlage für die vorliegende Bewertung ist die noch laufende, offene randomisierte, kontrollierte Phase 3 Studie IMROZ. In dieser Studie wird Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason verglichen mit der Kombination aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten mit neudiagnostiziertem Multiplen Myelom, für die eine Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet ist. Die IMROZ-Studie besteht aus einer globalen Kohorte von 446 Patienten und einer China-Expansionskohorte mit 50 chinesischen Patienten. Patienten wurden im Verhältnis 3:2 in die zwei Behandlungsarme mit der Kombination aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zusammen mit und ohne Isatuximab randomisiert. Die Behandlung umfasste eine Induktionsphase von 4	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zyklen mit jeweils 42 Tagen und eine Erhaltungsphase ab Zyklus 5 mit jeweils 28 Tagen ohne Bortezomib. Die Therapie dauerte bis zur Krankheitsprogression oder bei Erfüllung anderer Abbruchkriterien. Bei progressiver Krankheit im Vergleichsarm war eine Umstellung auf eine Isatuximab-basierte Therapie möglich. Hauptendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS, progression free survival), sekundäre Endpunkte umfassten Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen. Die Nutzenbewertung basiert auf dem 1. Datenschnitt einer präspezifizierten Interimsanalyse zu der 75% der 222 PFS-Ereignisse eingetreten waren. Nachfolgend werden in der Stellungnahme von AbbVie die folgenden Sachverhalte erörtert: 1. Patientenrelevanz des Endpunkts Progressionsfreies Überleben (PFS) 2. MRD-Negativität ist ein Marker für die Langzeitprognose der Erkrankung	
1. Patientenrelevanz des Endpunkts Progressionsfreies Überleben (PFS) Das IQWiG führt in der Nutzenbewertung im Kapitel 4.1 „Eingeschlossene Endpunkte“ den primären Endpunkt PFS der Studie IMROZ nicht auf. Damit erkennt das IQWiG diesen Endpunkt nicht als patienten-relevanten Endpunkt für die Nutzenbewertung an. <u>Position AbbVie:</u>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Zum Endpunkt PFS: Das progressionsfreie Überleben wird in der Studie IMROZ operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung (gemäß unabhängigem Bewertungskomitee [Independent Review Committee; IRC]) bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Das Ansprechen wird nach den Kriterien der IMWG bestimmt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG weicht in der Bewertung der Endpunkte von der Einschätzung des pU ab und berücksichtigt insbesondere den Endpunkt PFS nicht als patientenrelevant (1). In der Studie IMROZ, die der Nutzenbewertung von Isatuximab zugrunde liegt, war das PFS definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der ersten Gabe von Isatuximab und dem Datum der ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder des Todes jedweder Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Eine Krankheitsprogression wurde gemäß den Kriterien der IMWG beurteilt (1,4). Das Multiple Myelom ist eine bislang nicht heilbare, schwere Erkrankung, sodass das Hinauszögern einer Krankheitsprogression ein relevantes Therapieziel darstellt. Ein erneutes Fortschreiten der Erkrankung bedeutet, dass ein Therapiewechsel nötig wird, wobei die Anzahl an noch möglichen Therapieoptionen mit jeder Therapielinie weiter eingeschränkt ist. Entsprechend messen Patienten dem PFS beim Multiplen Myelom eine hohe Bedeutung bei (5,6). Eine Krankheitsprogression kann eine hohe psychische Belastung für die Patienten bedeuten (7) – was sich auch darin widerspiegelt, dass die relevante S3-Leitlinie besonders „bei einer Veränderung des Erkrankungsstatus eines Patienten (z. B. Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung)“ ein psychoonkologisches Screening empfiehlt (8). Aus diesen Gründen ist das PFS aus Sicht von AbbVie beim Multiplen Myelom als patientenrelevanter Endpunkt zu erachten. Innerhalb des G-BA bestanden bislang unterschiedliche Auffassungen zur Patientenrelevanz des Endpunkts PFS beim Multiplen Myelom (9–24). Der G-BA berücksichtigt das PFS in der vorliegenden Nutzenbewertung vor allem deswegen nicht, weil die Krankheitsprogression mittels laborparametrischer und bildgebender Verfahren festgestellt wurde. Allerdings ist es beim Multiplen	Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason. Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidity“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Myelom anerkannter medizinischer Standard, die Krankheitsprogression mittels der international anerkannten, objektiven IMWG-Kriterien anhand von Laborparametern festzustellen (25,26) . Aus Sicht von AbbVie sollte auch das PFS in der Nutzenbewertung als eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt werden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> PFS ist ein patientenrelevanter Endpunkt im Multiplen Myelom. Die Ergebnisse der Studie IMROZ zum PFS sollten entsprechend in der Nutzenbewertung gewürdigt und in der zusammenfassenden Tabelle (Tabelle 12, Seite I.38ff) dargestellt werden.	
2. MRD-Negativität ist ein Marker für die Langzeitprognose der Erkrankung <u>Position von AbbVie:</u> Die Negativität der Minimalen Resterkrankung (MRD, Minimal Residual Disease) gilt als bedeutender Marker für die Langzeitprognose bei onkologischen Erkrankungen. Patienten mit komplettem Ansprechen und MRD-Negativität zeigen eine Verdopplung des PFS und eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu denen ohne MRD-Negativität (27–29) . In den letzten Jahren haben innovative Therapien eine höhere Wirksamkeit als bestehende Behandlungen gezeigt, wodurch sich die Dauer bis zum Erreichen einer Progression signifikant verlängert hat und diese Therapien damit den Patienten einen deutlichen Nutzen brachten. Dieser Umstand wird in den Studien vorrangig durch das PFS abgebildet. Sowohl die Food and Drug Administration (FDA) als auch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA,	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
European Medicines Agency) betrachten das PFS als zentralen Endpunkt für die Zulassung in Phase-3-Studien, um den klinischen Nutzen neuer Therapien nachzuweisen (30,31). In der Hämatologie ist in dem Kontext die MRD-Negativität bis heute der aussagekräftigste Marker für ein tiefes Ansprechen sowie verlängertes PFS und dem zu folge für das Gesamtüberleben (OS). Der prognostische Stellenwert der MRD-Negativität konnte in verschiedenen Metaanalysen, gezeigt werden. Deshalb wird empfohlen, MRD-Negativität als zusätzlichen Endpunkt in klinischen Studien zu erheben. Diese Empfehlung findet sich dementsprechend in den Konzepten der Zulassungsbehörden FDA und EMA, in den International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien, in den European Society for Medical Oncology (ESMO)-Leitlinien von 2021 und dem National Comprehensive Cancer Network (NCCN) von 2025. Auch in der S3-Leitlinie wird der Endpunkt MRD-Negativität mit einem hohen prognostischen Stellenwert beschrieben, da das Erreichen der MRD-Negativität mit einem signifikant verlängerten PFS und OS assoziiert ist (8,25,26,32,33).	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Isatuximab (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online] 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8447/2025-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Isatuximab_D-1140.pdf. [Zugriffsdatum: 4. Juni 2025].
2. EUROPEAN COMMISSION. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION of 20.2.2025 on the renewal of the marketing authorisation for the medicinal product for human use „Sarclisa - isatuximab“, granted by Decision C(2020)3659(final) 2025.
3. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation SARCLISA® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 2025. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022995/sarclisa-r-20-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>. [Zugriffsdatum: 4. Juni 2025].
4. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Isatuximab (Sarclisa®). Modul 4C 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8442/2025_02_05_Modul4C_Isatuximab.pdf. [Zugriffsdatum: 4. Juni 2025].
5. Auclair D, Mansfield C, Fiala MA, Chari A, Cole CE, Kaufman JL, u. a. Preferences and Priorities for Relapsed Multiple Myeloma Treatments Among Patients and Caregivers in the United States 2022. Patient Preference Adherence. 2022;16(0):573–85.
6. Postmus D, Richard S, Bere N, Valkenhoef G van, Galinsky J, Low E, u. a. Individual Trade-Offs Between Possible Benefits and Risks of Cancer Treatments: Results from a Stated Preference Study with Patients with Multiple Myeloma 2018. Oncol. 2018;23(1):44–51.
7. Hulin C, Hansen T, Heron L, Pughe R, Streetly M, Plate A, u. a. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective 2017. Leuk Res. 2017;59:75–84.
8. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, deutsche Krebshilfe, AWMF). Diagnostik, Therapie und Nach-sorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL, 2022. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf. [Zugriffsdatum: 28. Mai 2025].
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 Carfilzomib (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Daratumumab und Dexamethason) 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7679/2021-07-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-617_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 4. Juni 2025].
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe 1 zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elotuzumab 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 4. Juni 2025].

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4802/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 4. Juni 2025].
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom) 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5653/2019-03-22_AM-RL-XII_Daratumumab_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 4. Juni 2025].
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6794/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-522_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 4. Juni 2025].
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6792/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-521_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 4. Juni 2025].
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Ciltacabtagen autoleucel (Neues Anwendungsgebiet / Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, refraktär gegenüber Lenalidomid) 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11488/2025-05-15_AM-RL-XII_Ciltacabtagen-autoleucel_D-1074_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 4. Juni 2025].
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 Idecabtagen vicleucel (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Millionen Euro-Grenze: Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien; neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien) 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11063/2024-12-19_AM-RL-XII_Idecabtagen-vicleucel_D-1057_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 28. Mai 2025].
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (Neubewertung nach Fristablauf: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison)

2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10498/2024-05-16_AM-RL-XII_Daratumumab_D-1014_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 4. Juni 2025].

18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) 2025. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11487/2025-05-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-1138_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 28. Mai 2025].

19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Elranatamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) 2024. Verfügbar unter: https://www.amnog-monitor.com/files/secure/G-BA/Onkologische_Erkrankungen/6-Tragende_Gruende/2024-07-04_AM-RL-XII_Elranatamab_D-1033_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 4. Juni 2025].

20. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Melphalanflufenamid (Multiples Myelom (nach mind. 3 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason)) 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9335/2023-03-16_AM-RL-XII_Melphalanflufenamid_D-868_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 4. Juni 2025].

21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Selinexor (Multiples Myelom (nach mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Bortezomib und Dexamethason)) 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9331/2023-03-16_AM-RL-XII_Selinexor_D-863_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 4. Juni 2025].

22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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) Teclistamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10245/2024-02-15_AM-RL-XII_Teclistamab_D-978_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 4. Juni 2025].

23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9205/2023-01-19_AM-RL-XII_Daratumumab_D-403_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 4. Juni 2025].

24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples

- Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation ungeeignet, Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8080/2021-12-02_AM-RL_XII_Daratumumab_D-403_TrG.pdf. [Zugriffsdatum: 4. Juni 2025].
25. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, u. a. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† 2021. Ann Oncol [Internet]. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>. 2021;32(3):309–22.
26. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, u. a. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline 2019. J Clin Oncol. 2019;37(14):JCO.18.02096.
27. Landgren O, Devlin S, Boulad M, Mailankody S. Role of MRD status in relation to clinical outcomes in newly diagnosed multiple myeloma patients: a meta-analysis 2016. Bone Marrow Transplant. 2016;51(12):1565–8.
28. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Rawstron AC, Owen RG, Child JA, Thakurta A, u. a. Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis 2016. JAMA Oncol. 2016;3(1):28.
29. Munshi NC, Avet-Loiseau H, Anderson KC, Neri P, Paiva B, Samur M, u. a. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma 2020. Blood Adv. 2020;4(23):5988–99.
30. Food and Drug Administration (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics | FDA 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/clinical-trial-endpoints-approval-cancer-drugs-and-biologics>. [Zugriffsdatum: 3. Juni 2025].
31. European Medicinal Agency (EMA). Anticancer Guideline Revision 6 adopted by CHMP (November 2023) 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf. [Zugriffsdatum: 21. Mai 2025].
32. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Multiples Myelom — Onkopedia 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriffsdatum: 4. Juni 2025].
33. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Multiple Myeloma Version 2.2025 — April 11, 2025 2025. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf. [Zugriffsdatum: 26. Mai 2025].

5.4 Stellungnahme der Menarini Stemline Deutschland GmbH („Stemline“)

Datum	04. Juni 2025
Stellungnahme zu	Isatuximab/Sarclisa, D-1140
Stellungnahme von	<i>Menarini Stemline Deutschland GmbH („Stemline“)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Menarini Stemline Deutschland GmbH („Stemline“)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Berücksichtigung der Morbiditätsendpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und progressionsfreie Zeit (TTP) <u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u> In seiner Nutzenbewertung mit der Vorgangsnummer A25-20 zu Isatuximab wird der statistisch signifikante Endpunkt PFS sowie der Endpunkt TTP bei der Herleitung des Zusatznutzens durch das IQWiG nicht berücksichtigt [1]. <u>Position Stemline</u> Der pU legt zur Beurteilung der Morbidität von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet Daten zum Endpunkt PFS vor, bei dem es sich aus Sicht von Stemline um einen direkt patientenrelevanten Endpunkt handelt, der für die Nutzenbewertung von Isatuximab in Kombination mit VRd zu berücksichtigen ist. Das PFS zählt zu den am häufigsten erfassten primären Endpunkten in onkologischen Studien [2] und wird von zentralen Zulassungsbehörden wie der Europäische Arzneimittelagentur (EMA) oder der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) gefordert und stellt für diese einen pivotalen Endpunkt zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von neuen onkologischen Arzneimitteln oder Indikationserweiterungen in entsprechenden Indikationen dar [3, 4]. Das PFS dient als Maß für das Ansprechen des Tumors auf eine Therapie und ist damit entscheidend für den Nachweis der Wirksamkeit im	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zum Endpunkt PFS:</u> Das progressionsfreie Überleben wird in der Studie IMROZ operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung (gemäß unabhängigem Bewertungskomitee [Independent Review Committee; IRC]) bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Das Ansprechen wird nach den Kriterien der IMWG bestimmt. Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason. Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.

Stellungnehmer: Menarini Stemline Deutschland GmbH („Stemline“)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
klinischen Alltag. Es ist objektiv und eindeutig unter Anwendung definierter Beurteilungskriterien quantifizierbar und gibt Informationen über Remission, Stabilisierung und das Fortschreiten der Erkrankung. Ein Progress kann unmittelbar zu einer Verschlechterung der krankheitsassoziierten Symptomatik führen, verschlechtert die Prognose direkt und geht mit einer hohen psychischen Belastung für die Patienten einher. Von der CHMP10-Beratungsgruppe wird eine PFS-Verbesserung daher als klinisch relevant und insbesondere auch als patientenrelevant erachtet [3]. Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) erkennt das progressionsfreie Überleben als klinischen- und patientenrelevanten Endpunkt an, da dieser auch bei kleinen Fallzahlen und einer kurzen Studiendauer robuste Aussagen über die Effektivität einer Behandlung ermöglicht [5]. Insbesondere bei der Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom nimmt die Zeit des Therapieansprechens mit jeder folgenden Therapielinie dramatisch ab. Zudem steigt die Schwundquote mit jeder Therapielinie, das heißt, es gehen mit jeder Therapielinie deutlich mehr Patienten für die kommende Therapie „verloren“, was in einem französischen Register mit über 33.000 Patienten eindrücklich demonstriert wurde [6]. Deshalb sind insbesondere in der ersten und zweiten Therapielinie ein langes progressionsfreies Überleben und eine lange progressionsfreie Zeit hoch relevant für die betroffenen Patienten.	Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Menarini Stemline Deutschland GmbH („Stemline“)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Endpunkte PFS und TTP sind in die Nutzenbewertung einzuschließen und in der Kategorie „Morbidity“ für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten: Keine weiteren spezifischen Aspekte

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2025, Isatuximab (Multiples Myelom), Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, DOSSIERBEWERTUNG Projekt: A25-20 Version: 1.0 Stand: 09.05.2025 IQWiG-Berichte – Nr. 1997 DOI: 10.60584/A25-20, online abgerufen am 02.06.2025 unter <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1174/#nutzenbewertung>
2. Korn RL, Crowley JJ. Overview: progression-free survival as an endpoint in clinical trials with solid tumors. *Clinical Cancer Research*. 2013. 19(10):2607-12.
3. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.6, CHMP. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf. [Zugriff am: 02.06.2025]
4. Food and Drug Agency (FDA). Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. FDA-2005-D0225, Oncology Center of Excellence. 2018. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download>. [Zugriff am: 02.06.2025]
5. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO. Band 2. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. 2013. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf. [Zugriff am: 02.06.2025]
6. Aurore Perrot et al, Survival, Years of Life Lost and Attrition Rates in Multiple Myeloma Patients in France, *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, <https://doi.org/10.1016/j.clml.2025.03.004>

5.5 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	04.06.2025
Stellungnahme zu	Isatuximab/Sarclisa® Vorgangsnummer: 2025-02-15-D-1140
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im neu zugelassenen Anwendungsgebiet ist Isatuximab (Sarclisa®) in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (IsaVRd) indiziert zur Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht geeignet sind.¹ Im Rahmen des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens 2025-02-15-D-1140 wurde die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 15.05.2025 veröffentlicht.² Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von IsaVRd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet vorliegt. Basis der Bewertung waren die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) post-hoc durchgeführten Auswertungen für die Teilpopulation „ASZT-Nichteignung gemäß EMA-Definition“ der Zulassungsstudie IMROZ (RCT, IsaVRd vs. VRd). Mit Lenalidomid (Revlimid®), Pomalidomid (Imnovid®) und Elotuzumab (Empliciti®) vertreibt BMS relevante Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet des Multiplen Myeloms. Da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die Therapie des Multiplen Myeloms von allgemeiner Bedeutung sind, möchte BMS die Möglichkeit nutzen, zur Nutzenbewertung von Isatuximab Stellung zu nehmen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.38	Anmerkung zum Abschnitt „I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen – I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte“ <i>Für die Bewertung des Zusatznutzens von IsaVRd im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Kategorie Morbidität wird nur die Symptomatik, erhoben anhand des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20, sowie der Gesundheitszustand, erhoben anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D, herangezogen.</i> <u>Stellungnahme BMS:</u> Aus Sicht von BMS sollten auch die Ergebnisse zu den Morbiditätsendpunkten Progressionsfreies Überleben (PFS), Ansprechen sowie minimale Resterkrankung (MRD) in die Nutzenbewertung einfließen. Die Progressionsfreiheit gilt neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit als wesentliches Therapieziel im Multiplen Myelom. Nach Überzeugung von BMS handelt es sich bei diesem Endpunkt in der Indikation Multiples Myelom um einen zentralen Endpunkt, der in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden sollte.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zum Endpunkt PFS:</u> Das progressionsfreie Überleben wird in der Studie IMROZ operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung (gemäß unabhängigem Bewertungskomitee [Independent Review Committee; IRC]) bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintritt. Das Ansprechen wird nach den Kriterien der IMWG bestimmt. Für den Endpunkt PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason. Bei dem vorliegenden Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression"

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Eine Progression stellt für Patient:innen mit Multiplem Myelom ein negatives Ereignis mit direkt spürbaren Folgen dar. So bestätigen Patient:innen, dass die Verzögerung der Progression einen positiven psychologischen wie auch körperlich spürbaren Effekt (Symptomverbesserung) hat.³ Ein Progress, auch wenn er vorerst labordiagnostisch identifiziert wurde, zieht im Allgemeinen Endorganschäden und damit einhergehende Symptome nach sich. Insbesondere seien hier die sogenannten CRAB-Kriterien genannt (Calcium, Renal, Anemia, Bone), welche die hauptsächlich auftretenden Progressfolgen zusammenfassen. Diese beinhalten osteolytische Knochenerkrankungen mit einhergehenden Schmerzen und/oder Frakturen, Hyperkalzämie mit Folgen wie Übelkeit, Herzrhythmusstörungen, Somnolenz und Koma, sowie myelominduzierte Nierenschädigung aufgrund des akkumulierenden M-Proteins und Anämie als Konsequenz der durch die Knochenmarksinfiltration und weitere pathologische Prozesse gestörten Hämatopoese.⁴ Insofern kann auch ein biochemischer Progress, d.h. ein solcher, der über einen Anstieg des M-Proteins nachgewiesen wird, im fortgeschrittenen Zustand der Erkrankung als Therapieindikation gewertet werden, um dem Auftreten oder zumindest der Verschlechterung der genannten Endorganschäden	erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorzubeugen und die dadurch bedingte Einschränkung der Lebensqualität der Patient:innen zu vermeiden.⁴ Im gesamten Feld der Onkologie wird das PFS in klinischen Studien als wesentlicher Endpunkt verwendet und von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als relevant angesehen.^{5, 6, 7} Bereits eine labordiagnostische Progression weist oftmals statistisch signifikante, negative Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patient:innen mit Multiplem Myelom auf. In einer Metaanalyse von 153 Studien wurde gezeigt, dass beim Multiplen Myelom das PFS mit dem Gesamtüberleben korreliert. Ein Monat PFS-Verlängerung übersetzte sich demnach im Mittel in einen Gewinn von 2,5 Monaten Gesamtüberleben.⁸ Eine Progression der Erkrankung zieht im Allgemeinen, insbesondere wenn die vorhergehende progressionsfreie Zeit kurz war, eine Therapieänderung nach sich.⁹ Ein Therapiewechsel geht mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für Patient:innen einher.⁴ Nach Überzeugung von BMS handelt es sich auch beim Ansprechen, und insbesondere bei der kompletten Remission (CR) und der Langzeitremission, in der Indikation des Multiplen Myeloms um einen patientenrelevanten Endpunkt. Eine Langzeitremission, verbunden mit einer für den Patienten oder die Patientin spürbaren	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Abnahme von Krankheitssymptomen, ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Das Erreichen einer CR ist für Patient:innen im Anwendungsgebiet eines der Hauptziele der Therapie¹⁰ und ist bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor und relevant für die Therapieentscheidung. Eine CR ist zudem die Voraussetzung für eine krankheitsfreie Zeit, in der sich der Patient oder die Patientin keiner Therapie mit entsprechenden Nebenwirkungen unterziehen muss. Unabhängig vom Alter der Patient:innen ist die komplette Remission außerdem eine Voraussetzung für ein Langzeitüberleben.¹⁰ Darüber hinaus betrachtet BMS in der Indikation des Multiplen Myeloms die MRD-Negativität als einen sehr wichtigen Endpunkt, der bei der Nutzenbewertung miteinbezogen werden sollte. Den für das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben wichtigen prognostischen Stellenwert des MRD-Status konnten verschiedene Metaanalysen, zuletzt von Munshi et al. aus dem Jahr 2020, bestätigen.¹¹ Dies wird auch in der S3-Leitlinie berücksichtigt.¹² Angesichts der zunehmenden Chronifizierung der Erkrankung und der abnehmenden Verfügbarkeit reifer Ergebnisse zum Gesamtüberleben aber auch zum progressionsfreien Überleben zum Zeitpunkt der Zulassung von neuen Arzneimitteln wird dieser	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Endpunkt auch von den Zulassungsbehörden verstärkt diskutiert. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde FDA hat die MRD-Negativität im Jahr 2024 als relevanten Endpunkt für die beschleunigte Zulassung von neuen Arzneimitteln akzeptiert.¹³ BMS würde es begrüßen, wenn die für die medizinischen Experten und Zulassungsbehörden zunehmende Relevanz des Endpunkts MRD-Negativität auch im Rahmen der Nutzenbewertung gewürdigt wird.	

Literaturverzeichnis

- ¹ https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_de.pdf, online abgerufen am 04.06.2025
- ² https://www.g-ba.de/downloads/92-975-8447/2025-02-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Isatuximab_D-1140.pdf, online abgerufen am 04.06.2025
- ³ SCHMIDT, U. & JUNG CURT, A. 2013. Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte. Market Access & Health Policy, 19-20.
- ⁴ ABEDINPOUR, F., OSTERMANN, H. & FISCHER, N. 2012. Klinik. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
- ⁵ DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. (DGHO). 2013. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V Pomalidomid
- ⁶ EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2023. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products. 18 November 2023. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf, online abgerufen am 04.06.2025
- ⁷ FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). 2018. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>, online abgerufen am 04.06.2025
- ⁸ FELIX, J., ARAGAO, F., ALMEIDA, J. M., CALADO, F. J. M., FERREIRA, D., PARREIRA, A. B. S., RODRIGUES, R. & RIJO, J. F. R. 2013. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. BMC Cancer, 13, 122.
- ⁹ PALUMBO, A. & ANDERSON, K. 2011. Multiple myeloma. N Engl J Med, 364, 1046-60.
- ¹⁰ <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, online abgerufen am 04.06.2025
- ¹¹ MUNSHI, N. C., Avet-Loiseau, H., Anderson, K. C, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. Blood Adv. 2020 Dec 8;4(23):5988-5999
- ¹² https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf, online abgerufen am 04.06.2025
- ¹³ <https://www.fda.gov/media/180108/download>, online abgerufen am 04.06.2025

5.6 Stellungnahme der Johnson & Johnson

Datum	04. Juni 2025
Stellungnahme zu	Isatuximab / Sarclisa®
Stellungnahme von	Johnson & Johnson

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Berechtigung zur Stellungnahme: Johnson & Johnson nimmt im Folgenden Stellung zu der am 15. Mai 2025 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Isatuximab (Sarclisa®) in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Johnson & Johnson ist Zulassungsinhaber von Daratumumab (Darzalex®) indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Vor diesem Hintergrund ist Johnson & Johnson berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen. Johnson & Johnson nimmt zu folgenden Themen Stellung: • Fehlende Diskussion des Therapieansprechens • Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.38-39 Tabelle 12	Fehlende Diskussion des Therapieansprechens Für die Nutzenbewertung zieht das IQWiG in der Nutzenkategorie Morbidität lediglich die Endpunkte <i>EORTC QLQ-C30</i>, <i>EORTC QLQ-MY20</i> und <i>EQ-5D VAS</i> heran. Der von Sanofi dargestellte bewertungsrelevante Endpunkt <i>Therapieansprechen</i> wird vom IQWiG in der Nutzenbewertung nicht diskutiert. <u>Anmerkung:</u> Das Erreichen eines tiefen Ansprechens bzw. einer Remission ist ein grundsätzliches Ziel der Therapie des Multiplen Myeloms. Patienten in einer Remission haben keine sichtbaren Anzeichen der Erkrankung, und es tritt keine klinische Symptomatik auf. Eine detaillierte und korrekte Einschätzung des Therapieansprechens ist gemäß S3-Leitlinie für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs unter Therapie von entscheidender Bedeutung (1). Das Erreichen eines tiefen Ansprechens im Sinne eines kompletten Ansprechens (CR) oder weiterführend einer MRD-Negativität ist Ziel der Behandlung, insbesondere in der	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms. Das Fortschreiten der Tumorentwicklung nach Erreichen dieses Zustands wird als Rezidiv klassifiziert und verlangt nach einer weiteren Eskalation der Therapie (1). Die MRD-Negativität hat als Teil des tiefen Ansprechens im Anwendungsgebiet immer weiter an Bedeutung zugenommen. Die Bestimmung des MRD-Status wird in klinischen Studien und auch immer häufiger in der Standardversorgung routinemäßig durchgeführt, sodass in verschiedenen aktuellen Leitlinien die Bestimmung des MRD-Status empfohlen wird (2, 3). Somit ist das Erreichen einer MRD-Negativität bei gleichzeitigem Ansprechen, insbesondere einer CR, unter einer Dauertherapie das bestmögliche Therapieergebnis. Für den Patienten ist die Erkrankung mitsamt der Symptomatik während dieser Zeit nicht spürbar, was einer Langzeitremission gleicht. Diesen Zustand gilt es möglichst lange aufrechtzuerhalten, um auch das Fortschreiten zu einem Rezidiv hinauszuzögern. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u>	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Tiefe des Ansprechens, insbesondere unter dem Aspekt der Kombination von komplettem Ansprechen und MRD-Negativität, sowie die Zeit bis zum Ansprechen sind von großer Bedeutung und sollten im Rahmen der Nutzenbewertung als Therapieziel und patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt werden.	
I.40	Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen Für die Nutzenbewertung zieht das IQWiG die im Dossier vorliegenden Daten zum Endpunkt <i>Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen</i> nicht heran und argumentiert, dass diese nicht geeignet seien. Auswertungen zum Abbruch aller Therapiekomponenten, wie sie Sanofi darstellen, seien in der vorliegenden Datensituation (4 Therapiekomponenten vs. 3 Therapiekomponenten) nicht sinnvoll interpretierbar. Auswertungen zum Abbruch von mindestens einer Therapiekomponente seien zu bevorzugen. Diese liegen jedoch im Nutzendossier nicht vor. <u>Anmerkung:</u>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zum Endpunkt Abbruch wegen UEs:</u> In Bezug auf die vom pharmazeutischen Unternehmer im Stellungnahmeverfahren eingereichten Analysen, welche die Unsicherheiten der im Dossier vorgelegten Analysen ausräumen, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ein Therapieabbruch ist für den Patienten insbesondere relevant, wenn damit der Verlust einer wirksamen Therapie verbunden ist. Daher wird der Therapieabbruch aufgrund von Unverträglichkeit der Therapie generell als patientenrelevant erachtet. Wenn bei Therapieregimen aus mehreren Komponenten das gesamte Regime abgesetzt wird, ist das offensichtlich mit dem vollständigen Verlust der wirksamen Therapie verbunden, weshalb die Auswertung der UE, die zum kompletten Therapieabbruch führen, eine im Rahmen der Nutzenbewertung interpretierbare und aussagekräftige Analyse zur Ableitung des Zusatznutzens darstellt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird eine 4-fach-Kombination im Vergleich zu einer 3-fach-Kombination untersucht. Soweit der Abbruch einzelner Therapiekomponenten in der Studie IMROZ möglich ist, gibt diese Auswertung jedoch nicht alleinig Aufschluss über die Verträglichkeit des gesamten Therapieregimes. Während der Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (mind. eine Therapiekomponente)</i> Aussagen zum Beitrag einzelner Komponenten zur Schwere der unerwünschten Ereignisse ermöglicht, gibt der Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> Aufschluss über die Verträglichkeit der gesamten Therapie. Für den behandelnden Arzt stellt der Abbruch	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	aller Therapiekomponenten die letzte Handlungsmöglichkeit dar, auf UE zu reagieren. Damit verbunden ist daher auch eine Zeit, in der der Patient nicht adäquat behandelt wird und eine nachfolgende Eskalation der Therapie erforderlich ist. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> ist sinnvoll interpretierbar und hat im Kontext eines Vergleichs einer 4-fach vs. 3-fach Kombinationen für den Patienten die höhere Relevanz. Der Endpunkt <i>UE, die zum Therapieabbruch führen (alle Therapiekomponenten)</i> ist für die Ableitung des Zusatznutzens relevant und sollte in der Nutzenbewertung herangezogen werden.	

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., der Deutschen Krebsgesellschaft e V. und der Stiftung Deutsche Krebshilfe. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022*. 2022 [abgerufen am: 04.06.2025]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
2. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson LD, Baljevic M, Baz R, et al. *NCCN Guidelines® Insights: Multiple Myeloma, Version 1.2025*. J Natl Compr Canc Netw. 2025;23(5):132-140.
3. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. *Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology. 2021;32(3):309-322.

5.7 Stellungnahme der vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.06.2025
Stellungnahme zu	Isatuximab (Sarclisa)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Mai 2025 eine Nutzenbewertung zu Isatuximab (Sarclisa) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht. Isatuximab ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, oder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder, Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder, Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, oder Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison, oder Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie) fest. Das IQWiG sieht einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen und begründet dies mit Vorteilen unter anderem in den Endpunkten gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwerwiegende/schwere Nebenwirkungen. Dies entspricht nicht der Einschätzung des Herstellers, welcher einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beansprucht. Dieser verweist wiederum auf eine deutlich verbesserte Wirksamkeit mit statistisch signifikanten Vorteilen in der Morbidität und Lebensqualität.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherche-strategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.8 Stellungnahme DGHO, DSMM, GMMG

Datum	5. Juni 2025
Stellungnahme zu	Isatuximab
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> <i>DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom</i> <i>GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
1. Zusammenfassung Dies ist ein weiteres Verfahren zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nicht vorbehandeltem Multiplen Myelom, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind. Es ist auch ein weiteres Verfahren zu dem anti-CD38-Antikörper Isatuximab, hier in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungsvorschlägen. Zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Isatuximab <table> <tr> <th rowspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th><th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th><th colspan="2">IQWiG</th></tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnissicherheit</th></tr> <tr> <td>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder</td><td>beträchtlich</td><td>Hinweis</td><td>gering</td><td>Anhaltspunkt</td></tr> </table>			Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder	beträchtlich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt	Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG														
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit														
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder	beträchtlich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt														

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason					
Unsere Anmerkungen sind: • Die vom G-BA festgelegte zVT nimmt die aktuellen Zulassungsbedingungen auf. In der Versorgung werden Melphalan und Thalidomid enthaltende Kombinationen in der frühen Therapielinie nur selten eingesetzt. Die Wahl von Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRd) als Vergleichsarm in der Zulassungsstudie entspricht dem Standard. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte, nicht verblindete Phase-III-Studie IMROZ zum Vergleich der Kombination von Isatuximab + VRd vs VRd. • Die Kombinationstherapie mit Isatuximab führt zu einer signifikanten Erhöhung der Rate von Pat. ohne nachweisbare minimale Resterkrankung (MRD) sowie zur sig. Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Die Daten zur Gesamtüberlebenszeit sind noch nicht reif. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen wird durch Isatuximab nicht signifikant gesteigert. • Bei den Patienten-berichteten Endpunkten zeigten sich signifikant vorteilhafte Unterschiede zugunsten des Isatuximab-Arms bei Parametern des allgemeinen Gesundheitszustands.					

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Daten zu Isatuximab bestätigen die Rolle von Anti-CD38-Antikörpern als Standard in der Erstlinientherapie bei Pat., die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet sind.	
2. Einleitung Das Multiple Myelom ist eine hämatologische Neoplasie, die durch einen individuell heterogenen Verlauf gekennzeichnet ist. Das klinische Bild reicht von einer asymptomatischen Erkrankung bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, renaler Funktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Die Diagnostik des MM hat sich in den letzten Jahren erweitert. Sie beinhaltet nun neben dem alleinigen Nachweis der knochenmarkständigen Erkrankung auch die Erfassung radiologischer und genetischer Marker mit prognostischer Aussagekraft. Die Prognose von Pat. mit MM verbessert sich kontinuierlich. Die bereits heute verfügbaren, vielfältigen Therapiemöglichkeiten bieten die Perspektive auf langfristige, für einen Teil der Pat. auch dauerhafte Remission. Dadurch treten neben der Beherrschung der Krankheit die Verbesserung und der Erhalt der Lebensqualität zunehmend in den Vordergrund.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens Eine Therapie ist bei Pat. mit Multiplem Myelom bei Vorliegen manifester Endorganschäden (CRAB) oder bei Erfüllung der sog. SLiM-CRAB Kriterien der <i>International Myeloma Working Group (IMWG)</i> indiziert [2]. Ziel der Behandlung von Pat. ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Rückbildung myelombedingter Komplikationen [1, 2]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität, bestenfalls auch eine dauerhafte Remission. Bei der Bewertung der Eignung für eine Hochdosistherapie mit ASZT ist es wichtig einzuschätzen, ob die Pat. ggf. nach Ansprechen auf die Therapie einen transplantationsfähigen Zustand erreichen können. Unterschieden wird dabei zwischen einer Kontraindikation zur Transplantation aufgrund der MM-Grundkrankheit oder unabhängiger Komorbidität.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
Aufgrund der vorliegenden Daten werden folgende Therapieoptionen empfohlen: - Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (DaraVRd) [3] - Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason (DaraRd) [4] - Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRd) [5] Isatuximab ist ein chimärer IgG1- Antikörper, der selektiv an CD38 bindet. Wirkmechanismen sind vor allem direkte und zellvermittelte Effekte an der Myelomzelle. Darüber hinaus haben Anti-CD38-Antikörper eine immunmodulierende Wirkung. Ergebnisse randomisierter Studien zu Isatuximab in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Isatuximab in der Erstlinientherapie von Pat. mit Multiplem Myelom, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind							
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	MRD Negativität ² (OR ³)	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)
IMROZ, Dossier [6]	MM, nicht vorbehandelt, nicht für ASZT geeignet, alle	Bortezomib, Lenalidomid + Dexamethason	Bortezomib, Lenalidomid + Dexamethason + Isatuximab	44 6	43,6 vs 58,1 ⁶ 1,79 ⁷ p = 0,0025	54,3 vs n.e. ⁸ 0,60 p = 0,0009	n.e. vs n.e. 0,78 p = 0,1520

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nach EMA Kriterien			33 2	42,6 vs 58,2 1,85 p = 0,0068	49,1 vs n. e. 0,65 p < 0,0164	n. e. vs n. e. 0,80 p = 0,2562	
¹ N – Anzahl Pat.; ² MRD Negativität – definiert als <10-5; ³ HR – Hazard Ratio, OR – Odds Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. e. – nicht erreicht; Aufgrund der Daten der IMROZ-Studie wurde Isatuximab im September 2024 von der FDA und im November 2024 von der EMA für die Kombinationstherapie bei diesen Pat. zugelassen.								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. Dossier und Bewertung von Isatuximab 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine Vielzahl von Kombinationstherapien festgelegt. Diese beruhen im Wesentlichen auf dem Zulassungsstatus. Aufgrund der höheren Nebenwirkungsraten werden Kombinationen mit Melphalan und Thalidomid nur noch selten in der Versorgung eingesetzt. Hier werden diese Schemata eingesetzt: - Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (DaraVRd) [3] - Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason (DaraRd) [4] - Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRd) [5] Das VRd-Schema entspricht dem Vergleichsarm von IMROZ, wurde aber - verglichen mit der Literaturstelle [5] - in der Weise modifiziert, dass Bortezomib inzwischen durchgängig subkutan appliziert wird.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u> Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt: - Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder - Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder - Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder - Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		– Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason [nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie]
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, nicht verblindete, multizentrische Phase-III-Studie IMROZ. In dieser Studie wurde Isatuximab/Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason mit Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason verglichen. Die obere Altersgrenze lag bei 80 Jahren. Die Randomisierung erfolgte 3:2 zugunsten des Isatuximab-Arms. Nach 54 Wochen wurde in beiden Armen die Gabe von Bortezomib beendet. Im Standardarm war eine Crossover-Option vorgesehen, wenn Pat. Nach Absetzen von Bortezomib progredient waren: hier wurde Isatuximab zu Lenalidomid/Dexa hinzugenommen. Das mediane Alter lag bei 72 Jahren. Die Rate der Pat. ≥ 75 Jahre lag bei 28,3%. 54,5% der Pat. hatten einen ECOG-Status ≥ 1. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Der Datenschnitt erfolgte am 26. September 2023. Die Studie wurde in Peer-Review-Journals publiziert [6].	
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Die Kaplan-Meyer-Kurve zeigt einen weitgehend parallelen Verlauf der Überlebenskurven. Etwa zum Zeitpunkt „54 Monate“ gab es mehrere Ereignisse im VRd-Arm. Diese Entwicklung ist auffällig, eine Erklärung ist im Dossier nicht zu finden. 19,6% der Pat. im Isatuximab-Arm und 44,2% im Kontrollarm erhielten Folgetherapien. Diese enthielten bei 68,8% der Pat. im Kontrollarm einen anti-CD38-Antikörper, gegenüber 34,6% der Pat. im Isatuximab-Arm. Berechnungen zur möglichen Korrektur dieser Nachfolgetherapie (n=25) finden sich im Dossier nicht.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zur Mortalität:</u> Das Gesamtüberleben wird in der Studie IMROZ operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus beliebiger Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 2. Remissionsrate / MRD Negativität Die Ansprechrate wird als Zusammenfassung aller Endpunkte $\geq$PR ausgewertet. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen bei sehr hohen absoluten Raten. Die Messung von Minimaler Resterkrankung bekommt beim Multiplen Myelom zunehmende Bedeutung. Die Rate von MRD-negativen Pat. lag signifikant höher im Isatuximab-Arm als in der Kontrolle.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-MY20 und der allgemeinen visuellen Analogskala EQ-5D VAS erfasst. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Rollenfunktion und bei der Zukunftsperspektive zugunsten von Isatuximab. Auch für die Symptome Übelkeit, Erbrechen und Appetitverlust sowie bei Dyspnoe fanden sich Unterschiede zugunsten von Isatuximab.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zur Gesamtbewertung:</u> Für die Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, lässt sich aufgrund einer Verbesserung, insbesondere in den Endpunkten Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, insgesamt ein Vorteil für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason feststellen. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, zeigen sich für die Rollenfunktion und für die Zukunftsperspektive Verbesserungen, weshalb sich insgesamt ein Vorteil für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason feststellen lässt.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen Schwere unerwünschte Ereignisse traten in den beiden Studienarmen etwa gleich häufig auf, 77,2 vs 70,4%. Die Daten sind übersichtlich in der Primärpublikation der Gesamtpopulation zusammengestellt, siehe Tabelle 3. <i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [6]</i>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zur Gesamtbewertung:</u> Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für die Gesamtraten zu schweren UEs, SUEs und bei den Abbrüchen aufgrund von UEs keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail liegen für einzelne spezifische UEs (Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums) Vorteile für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vor. Vor dem Hintergrund, dass sich für die Gesamtraten von UEs, SUEs und schweren UEs keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigen, werden diese Vorteile als nicht hinreichend bewertet, um zu einer anderen Feststellung zu gelangen, als dass für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen insgesamt kein relevanter Unterschied vorliegt.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																											
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>																																																																																																																																												
	<table><tr><th rowspan="2">Event</th><th colspan="2">Isatuximab-VRd (N = 263)</th><th colspan="2">VRd (N = 181)</th></tr><tr><th>Any Grade</th><th>Grade ≥3</th><th>Any Grade</th><th>Grade ≥3</th></tr><tr><td colspan="5">number of patients (percent)</td></tr><tr><td colspan="5">Hematologic laboratory abnormalities†</td></tr><tr><td>Anemia</td><td>260 (98.9)</td><td>46 (17.5)</td><td>177 (97.8)</td><td>29 (16.0)</td></tr><tr><td>Lymphopenia</td><td>251 (95.4)</td><td>158 (60.1)</td><td>167 (92.3)</td><td>96 (53.0)</td></tr><tr><td>Neutropenia</td><td>230 (87.5)</td><td>143 (54.4)</td><td>145 (80.1)</td><td>67 (37.0)</td></tr><tr><td>Leukopenia</td><td>256 (97.3)</td><td>83 (31.6)</td><td>160 (88.4)</td><td>30 (16.6)</td></tr><tr><td>Thrombocytopenia</td><td>251 (95.4)</td><td>79 (30.0)</td><td>153 (84.5)</td><td>50 (27.6)</td></tr><tr><td colspan="5">Nonhematologic adverse events</td></tr><tr><td colspan="5">Infection‡</td></tr><tr><td>Pneumonia</td><td>79 (30.0)</td><td>53 (20.2)</td><td>35 (19.3)</td><td>23 (12.7)</td></tr><tr><td>Bronchitis</td><td>58 (22.1)</td><td>7 (2.7)</td><td>32 (17.7)</td><td>3 (1.7)</td></tr><tr><td>Upper respiratory tract infection</td><td>90 (34.2)</td><td>2 (0.8)</td><td>61 (33.7)</td><td>2 (1.1)</td></tr><tr><td>Diarrhea</td><td>144 (54.8)</td><td>20 (7.6)</td><td>88 (48.6)</td><td>15 (8.3)</td></tr><tr><td>Peripheral sensory neuropathy</td><td>143 (54.4)</td><td>19 (7.2)</td><td>110 (60.8)</td><td>11 (6.1)</td></tr><tr><td>Cataract</td><td>100 (38.0)</td><td>41 (15.6)</td><td>46 (25.4)</td><td>20 (11.0)</td></tr><tr><td>Constipation</td><td>94 (35.7)</td><td>6 (2.3)</td><td>74 (40.9)</td><td>3 (1.7)</td></tr><tr><td>Fatigue</td><td>91 (34.6)</td><td>21 (8.0)</td><td>48 (26.5)</td><td>12 (6.6)</td></tr><tr><td>Peripheral edema</td><td>86 (32.7)</td><td>0</td><td>59 (32.6)</td><td>2 (1.1)</td></tr><tr><td>Infusion-related reaction</td><td>62 (23.6)</td><td>1 (0.4)</td><td>2 (1.1)</td><td>0</td></tr><tr><td>Covid-19§</td><td>78 (29.7)</td><td>23 (8.7)</td><td>37 (20.4)</td><td>12 (6.6)</td></tr><tr><td>Insomnia</td><td>59 (22.4)</td><td>10 (3.8)</td><td>44 (24.3)</td><td>4 (2.2)</td></tr><tr><td>Back pain</td><td>58 (22.1)</td><td>9 (3.4)</td><td>31 (17.1)</td><td>3 (1.7)</td></tr><tr><td>Asthenia</td><td>57 (21.7)</td><td>7 (2.7)</td><td>44 (24.3)</td><td>4 (2.2)</td></tr><tr><td colspan="5">Invasive second primary cancer¶</td></tr><tr><td>Solid tumor </td><td>22 (8.4)</td><td>14 (5.3)</td><td>8 (4.4)</td><td>6 (3.3)</td></tr><tr><td>Hematologic cancer</td><td>3 (1.1)</td><td>1 (0.4)</td><td>2 (1.1)</td><td>2 (1.1)</td></tr></table>	Event	Isatuximab-VRd (N = 263)		VRd (N = 181)		Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3	number of patients (percent)					Hematologic laboratory abnormalities†					Anemia	260 (98.9)	46 (17.5)	177 (97.8)	29 (16.0)	Lymphopenia	251 (95.4)	158 (60.1)	167 (92.3)	96 (53.0)	Neutropenia	230 (87.5)	143 (54.4)	145 (80.1)	67 (37.0)	Leukopenia	256 (97.3)	83 (31.6)	160 (88.4)	30 (16.6)	Thrombocytopenia	251 (95.4)	79 (30.0)	153 (84.5)	50 (27.6)	Nonhematologic adverse events					Infection‡					Pneumonia	79 (30.0)	53 (20.2)	35 (19.3)	23 (12.7)	Bronchitis	58 (22.1)	7 (2.7)	32 (17.7)	3 (1.7)	Upper respiratory tract infection	90 (34.2)	2 (0.8)	61 (33.7)	2 (1.1)	Diarrhea	144 (54.8)	20 (7.6)	88 (48.6)	15 (8.3)	Peripheral sensory neuropathy	143 (54.4)	19 (7.2)	110 (60.8)	11 (6.1)	Cataract	100 (38.0)	41 (15.6)	46 (25.4)	20 (11.0)	Constipation	94 (35.7)	6 (2.3)	74 (40.9)	3 (1.7)	Fatigue	91 (34.6)	21 (8.0)	48 (26.5)	12 (6.6)	Peripheral edema	86 (32.7)	0	59 (32.6)	2 (1.1)	Infusion-related reaction	62 (23.6)	1 (0.4)	2 (1.1)	0	Covid-19§	78 (29.7)	23 (8.7)	37 (20.4)	12 (6.6)	Insomnia	59 (22.4)	10 (3.8)	44 (24.3)	4 (2.2)	Back pain	58 (22.1)	9 (3.4)	31 (17.1)	3 (1.7)	Asthenia	57 (21.7)	7 (2.7)	44 (24.3)	4 (2.2)	Invasive second primary cancer¶					Solid tumor	22 (8.4)	14 (5.3)	8 (4.4)	6 (3.3)	Hematologic cancer	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (1.1)	2 (1.1)	
Event	Isatuximab-VRd (N = 263)		VRd (N = 181)																																																																																																																																										
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3																																																																																																																																									
number of patients (percent)																																																																																																																																													
Hematologic laboratory abnormalities†																																																																																																																																													
Anemia	260 (98.9)	46 (17.5)	177 (97.8)	29 (16.0)																																																																																																																																									
Lymphopenia	251 (95.4)	158 (60.1)	167 (92.3)	96 (53.0)																																																																																																																																									
Neutropenia	230 (87.5)	143 (54.4)	145 (80.1)	67 (37.0)																																																																																																																																									
Leukopenia	256 (97.3)	83 (31.6)	160 (88.4)	30 (16.6)																																																																																																																																									
Thrombocytopenia	251 (95.4)	79 (30.0)	153 (84.5)	50 (27.6)																																																																																																																																									
Nonhematologic adverse events																																																																																																																																													
Infection‡																																																																																																																																													
Pneumonia	79 (30.0)	53 (20.2)	35 (19.3)	23 (12.7)																																																																																																																																									
Bronchitis	58 (22.1)	7 (2.7)	32 (17.7)	3 (1.7)																																																																																																																																									
Upper respiratory tract infection	90 (34.2)	2 (0.8)	61 (33.7)	2 (1.1)																																																																																																																																									
Diarrhea	144 (54.8)	20 (7.6)	88 (48.6)	15 (8.3)																																																																																																																																									
Peripheral sensory neuropathy	143 (54.4)	19 (7.2)	110 (60.8)	11 (6.1)																																																																																																																																									
Cataract	100 (38.0)	41 (15.6)	46 (25.4)	20 (11.0)																																																																																																																																									
Constipation	94 (35.7)	6 (2.3)	74 (40.9)	3 (1.7)																																																																																																																																									
Fatigue	91 (34.6)	21 (8.0)	48 (26.5)	12 (6.6)																																																																																																																																									
Peripheral edema	86 (32.7)	0	59 (32.6)	2 (1.1)																																																																																																																																									
Infusion-related reaction	62 (23.6)	1 (0.4)	2 (1.1)	0																																																																																																																																									
Covid-19§	78 (29.7)	23 (8.7)	37 (20.4)	12 (6.6)																																																																																																																																									
Insomnia	59 (22.4)	10 (3.8)	44 (24.3)	4 (2.2)																																																																																																																																									
Back pain	58 (22.1)	9 (3.4)	31 (17.1)	3 (1.7)																																																																																																																																									
Asthenia	57 (21.7)	7 (2.7)	44 (24.3)	4 (2.2)																																																																																																																																									
Invasive second primary cancer¶																																																																																																																																													
Solid tumor	22 (8.4)	14 (5.3)	8 (4.4)	6 (3.3)																																																																																																																																									
Hematologic cancer	3 (1.1)	1 (0.4)	2 (1.1)	2 (1.1)																																																																																																																																									

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Schwere unerwünschte Ereignisse mit Grad ≥ 3 traten im Isatuximab-Arm insgesamt nicht häufiger auf als in der Kontrolle. Höher war die Rate an Pneumonien und erwartungsgemäß die Rate an Infusions-assoziierten Nebenwirkungen, die nur unter Therapie mit dem Antikörper auftreten konnten. Auch die Rate an Sekundärneoplasien lag mit 9,5 vs 5,5% höher. Die Rate von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, lag bei 22,8% im Isatuximab-Arm gegenüber 26,0% im Kontrollarm.	
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die wesentlichen medizinischen Fragen werden korrekt erfasst. Der auffällige Verlauf der Gesamtüberlebenskurven wird nicht thematisiert. Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	5. Kombinationstherapie Isatuximab wird nicht in Kombination mit anderen, ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Zur Kombinationstherapie:</u> Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	6. Diskussion Isatuximab gehört zur Substanzklasse der anti-CD38-Antikörper. Es wurde vom G-BA bereits mehrfach bei Pat. in verschiedenen Erkrankungsstadien des Multiplen Myeloms bewertet. Die jetzige Bewertung erfolgt in der Erstlinientherapie von Pat., die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation in Frage kommen. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind vor allem diese Punkte zu diskutieren: <u>Patientenpopulation</u> Die in IMROZ rekrutierte Patientenpopulation erfüllt nicht in allen Punkten die Kriterien der EMA für eine Nicht-Eignung zur ASZT. Die vom pharmazeutischen Unternehmer daraufhin durchgeführte Analyse des EMA-konformen Patientenkollektivs zeigt allerdings keine Unterschiede zur Gesamtpopulation. Angesichts des hohen medianen Erkrankungsalters ist die obere Altersbegrenzung bei 80 Jahren nicht nachvollziehbar. <u>Gesamtüberlebenszeit</u> Isatuximab führte zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Dieser Unterschied ist zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht statistisch signifikant, die Daten sind noch nicht reif. Auffällig und nicht geklärt ist eine Separation der Überlebenskurven nach 54 Monaten. Da die Mehrzahl der Pat. im Kontrollarm bei Progress einen zugelassenen Anti-CD38-Antikörper erhielten, ist der absolute Einfluss von Isatuximab nur eingeschränkt bewertbar.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>Kurzfassung der Bewertung:</u> Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Isatuximab: „Isatuximab ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.“ Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurden vom G-BA unterschiedliche Kombinationstherapien als alternative Vergleichstherapien bestimmt, u.a. Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason. Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Ergebnisse der noch laufenden, offenen, randomisierten Studie IMROZ vorgelegt, in der Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleichsarm eingesetzt wurde. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens lässt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen feststellen.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Option zum Crossover innerhalb der Studie ermöglichte allen Pat. Im Kontrollarm die Exposition gegenüber der Prüfsubstanz, unabhängig von der Versorgungsrealität im Heimatland. Isatuximab ist eine weitere, wirksame Option in der Kombinationstherapie (Quadruplet) von Pat. mit bisher nicht systemisch behandeltem Multiplen Myelom, die für eine ASZT nicht geeignet sind.	Für die Symptomatik lässt sich aufgrund einer Verbesserung, insbesondere in den Endpunkten Dyspnoe, Übelkeit und Erbrechen, insgesamt ein Vorteil für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason feststellen. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen sich für die Rollenfunktion und für die Zukunftsperspektive Verbesserungen, weshalb sich insgesamt ein Vorteil für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason feststellen lässt. Bezüglich der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen sich für die Gesamtraten zu schweren UEs, SUEs und bei den Abbrüchen aufgrund von UEs keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail liegen für einzelne spezifische UEs vorteilhafte Effekte für Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vor, die jedoch als nicht hinreichend bewertet werden, um insgesamt einen relevanten Unterschied bei den Nebenwirkungen festzustellen. In der Gesamtschau wird vom G-BA für Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ein geringer Zusatznutzen gegenüber Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason festgestellt.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Die Aussagesicherheit wird aufgrund von Unsicherheiten in Bezug auf die Studienpopulation sowie das Verzerrungspotential der Endpunkte zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität als ein „Anhaltspunkt“ eingestuft.

Literaturverzeichnis

1. Kortüm M et al.: Multiples Myelom, Onkopedia 2024, Publikation 10/2024
2. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-035OL%20KF.html>
3. Usmani SZ, Facon T, Hungria V et al.: Daratumumab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone for transplant-ineligible or transplant-deferred newly diagnosed Multiple Myeloma: the randomized phase 3 CEPHEUS. Nat Med 31:1195-1202, 2025. DOI: [10.1038/s41591-024-03485-7](https://doi.org/10.1038/s41591-024-03485-7)
4. Facon T, Kumar S, Plesner T et al.: Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 380:2104-2115, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1817249](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817249)
5. Durie BGM, Hoering A, Sexton R et al.: Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). Blood Cancer J 10:53, 2020. DOI: [10.1038/s41408-020-0311-8](https://doi.org/10.1038/s41408-020-0311-8)
6. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP et al.: Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2400712](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2400712) 82-1596, 2021: DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00466-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00466-6)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Isatuximab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 23. Juni 2025

von 14:29 Uhr bis 15:25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Bülbül

Frau Höller

Herr Dr. Kienitz

Frau Dr. Krefft

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)**:

Herr Prof. Dr. Einsele

Herr Prof. Dr. Knop

Angemeldete Teilnehmende der **German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)**:

Herr Prof. Dr. Goldschmidt

Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Cavusoglu

Frau Dr. Flossmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co KG**:

Herr Pütz

Herr Brose

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Menarini Stemline Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Deichmann

Frau Merklein

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Pedretti

Frau MacDonald

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson**:

Herr Brand-Weiner

Frau Dr. Huschens

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:29 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich Willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Isatuximab zur Behandlung des multiplen Myeloms in der Erstlinie bei Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 9. Mai dieses Jahres, zu der wir Stellungnahmen erhalten haben: zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, als Fachgesellschaften von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und der German-speaking Myeloma Multicenter Group in einer gemeinsamen Stellungnahme, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Amgen GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Johnson & Johnson, Menarini Stemline Deutschland GmbH und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die sehr umfängliche Anwesenheitsliste kontrollieren, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis müssten anwesend sein Frau Dr. Bülbül, Frau Höller, Herr Dr. Kienitz und Frau Dr. Krefft, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Dr. Scheid und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herr Professor Dr. Einsele – Fragezeichen – und Herr Professor Dr. Knop, für die German-speaking Myeloma Multicenter Group Herr Professor Dr. Goldschmidt und Frau Professor Dr. Weisel, für Amgen Frau Cavusoglu und Frau Dr. Flossmann, für AbbVie Herr Pütz und Herr Brose, für Menarini Stemline Frau Dr. Deichmann und Frau Merklein, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau MacDonald, für Johnson & Johnson Herr Brand-Weiner und Frau Dr. Huschens sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Herr Dr. Rasch? – Fragezeichen. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Kienitz, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Danke sehr. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, heute die Nutzenbewertung von Isatuximab beim neu diagnostizierten multiplen Myelom mit Ihnen erörtern und auf offene Fragen eingehen zu können. Isatuximab ist zugelassen in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.

Vor meinen weiteren Ausführungen möchte ich Ihnen zunächst das heute anwesende Team von Sanofi vorstellen: Frau Dr. Anya Krefft war die Hauptverantwortliche für die Erstellung des Nutzendossiers. Der Bereich Medizin wird durch Frau Dr. Yagmur Bülbül vertreten, und Frau Alexandra Höller ist zuständig für den Bereich Statistik. Mein Name ist Dr. Carsten Kienitz, und ich bin Teamleiter im Bereich Evidenzbasierte Medizin mit den Schwerpunkten onkologische und seltene Erkrankungen.

Das Multiple Myelom ist trotz großer therapeutischer Fortschritte weiterhin in der Regel nicht heilbar. Um das übergeordnete Therapieziel eines möglichst langen Gesamtüberlebens zu erreichen, wird in der Erstlinientherapie eine Stammzelltransplantation empfohlen. Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet kommen jedoch aufgrund ihres Allgemeinzustandes, ihres Alters oder aufgrund von Komorbiditäten nicht für eine Stammzelltransplantation infrage. Dementsprechend haben diese Patienten im Allgemeinen eine schlechtere Prognose und eine verkürzte Lebenserwartung. Daher ist es bei diesen Patienten besonders relevant, bereits in der Erstlinientherapie eine möglichst anhaltende und tiefe Remission zu erreichen. Darüber hinaus kommt der Erhaltung des Gesundheitszustandes eine große Bedeutung zu, um die Lebensqualität der Patienten nach Möglichkeit nicht durch zusätzliche Rezidivtherapien weiter zu beeinträchtigen.

Isatuximab ist der erste Anti-CD38-Antikörper, der im vorliegenden Anwendungsgebiet in Kombination mit der in der klinischen Praxis etablierten Dreifachtherapie, bestehend aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason, kurz VRd, zugelassen wurde. Grundlage für diese Zulassung ist die randomisierte Phase-III-Studie IMROZ, in der die Vierfachkombination Isa-VRd in einem direkten Vergleich mit der Dreifachkombination VRd untersucht wurde. Entsprechend des angestrebten Anwendungsgebietes wurden in die IMROZ-Studie nur Patienten eingeschlossen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet waren. Die diesbezügliche Festlegung der Einschlusskriterien folgte daher denjenigen Kriterien, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns allgemein anerkannt und üblich waren. Danach lag eine Nichteignung für eine autologe Stammzelltransplantation vor, wenn die Patienten mindestens 65 Jahre alt oder zwar jünger als 65 Jahre waren, aber zusätzlich bedeutende Komorbiditäten aufwiesen. Diese Einschlusskriterien der IMROZ-Studie wurden von der EMA im Zulassungsverfahren von Isatuximab unkommentiert akzeptiert und folgerichtig die Zulassungsempfehlung auf der Basis der Gesamtpopulation der IMROZ-Studie ausgesprochen.

Vor diesem Hintergrund möchte ich noch einmal auf die durchweg positiven Effekte für Isa-VRd für die Gesamtpopulation der IMROZ-Studie verweisen, wie sie im Rahmen dieser Nutzenbewertung umfassend vorgelegt worden sind. So ergibt sich für das Gesamtüberleben ein numerischer Vorteil zugunsten von Isa-VRd. In der Endpunktkategorie Morbidität ließ sich eine deutlich verbesserte Wirksamkeit mit statistisch signifikanten Vorteilen für etliche Endpunkte nachweisen. So zeigt sich unter Isa-VRd eine Überlegenheit hinsichtlich der Verzögerung der Krankheitsprogression und dem Therapieansprechen, repräsentiert durch ein beträchtlich verlängertes PFS, eine erheblich verlängerte Zeit bis zum ersten Progress sowie eine beträchtlich verlängerte Dauer und Tiefe des Ansprechens. Auch bei der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik zeigen sich in beiden dargestellten Operationalisierungen, das heißt, sowohl für die Zeit bis zur ersten als auch bis zur dauerhaften Verschlechterung, signifikante patientenrelevante Vorteile. Dies umfasst zahlreiche Domänen des EORTC QLQ-C30 und den EQ-5D VAS.

Weiterhin konnte hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität ein signifikanter patientenrelevanter Vorteil für den EORTC QLQ-MY20 demonstriert werden. Schließlich lassen die Studienergebnisse ein ausgeglichenes und sehr gutes Verträglichkeitsprofil für Isa-VRd erkennen, das durch einzelne statistisch signifikante Vorteile untermauert wird.

Zusammenfassend belegt die IMROZ-Studie den großen Zusatznutzen von Isatuximab in Kombination mit VRd in der Erstlinientherapie des multiplen Myeloms bei Patienten, die für eine Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Dieser hohe Stellenwert von Isa-VRd im vorliegenden Anwendungsgebiet spiegelt sich auch in aktuellen Therapieempfehlungen wider. So wurde Isa-VRd bereits vor der Zulassung in die „Onkopedia“-Leitlinie vom Oktober 2024 aufgenommen, und auch in der neuen europäischen Leitlinie, die gerade erst auf dem EHA-Kongress präsentiert wurde, ist Isa-VRd mit einem Evidenzgrad 1a als Therapie der ersten

Wahl für neu diagnostizierte Patienten empfohlen, die nicht für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

Damit komme ich zum Ende meiner Ausführung und möchte abschließend festhalten, dass Isa-VRd ein hoher Stellenwert in der Therapielandschaft des multiplen Myeloms zukommt und wir aufgrund der vorliegenden positiven Ergebnisse der IMROZ-Studie die Forderung nach einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für gerechtfertigt halten. Damit bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit und stehe mit meinem Team für Ihre Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Kienitz, für diese Einführung. – Ich stelle fest, Herr Dr. Rasch vom vfa ist anwesend, er hat eben eine Mail geschrieben. Er hatte Verbindungsprobleme. – Die erste Frage geht an die Kliniker. Jenseits des Umstandes, des Umfangs des Zusatznutzens, ob er, wie es das IQWiG empfohlen hat, gering oder wie Sie jetzt sagen, beträchtlich ist oder sonst wie verortet werden kann, stellt sich mir die Frage, wie nach Ihrer Einschätzung die Aussagesicherheit der Studie angesichts des unklaren Anteils an Patientinnen und Patienten, die tatsächlich eine ASZT bekommen konnten, weil sie dafür geeignet gewesen wären, zu beurteilen ist. Das ist eine Frage, die ich gerne an den Anfang stellen möchte und die an die Kliniker geht. Wer kann oder möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Knop, bitte.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Es gibt eine Analyse, wo man Patientinnen und Patienten herausgezogen hat, die entsprechend der Kriterien der europäischen Arbeitsgruppe nicht für eine Hochdosistherapie infrage kommen. Wenn man dieses Subset mit der Gesamtpopulation vergleicht, dann sind die von ihren Charakteristika valide, und sie sind vor allem auch bezüglich der Endpunkte valide, sodass man sagen kann, und das zeigt sich auch im Alltag der ersten Monate Anwendung mit dem Regime, dass das ein extrem versatiles Protokoll ist. Dass Sie vier Wirkmechanismen haben, die Sie anpassen können, und dass Sie wirklich eine Kohorte haben, die primär nicht für eine Hochdosistherapie infrage gekommen ist. Das sieht man auch an der relativ geringen Altersspanne nach unten mit 55 Jahren. Diese Patientinnen und Patienten sehen Sie in der Praxis, die eine deutliche Komorbidität haben – es sind häufig pulmonale, kardiopulmonale Dinge – und immerhin auch noch bis zum Alter von 80 Jahren mit einer adäquaten ECOG-Struktur. Unseres Erachtens ist das eine Gruppe, die sich reflektiert, die Sie im Alter sehen und die von der Vierfachkombination profitiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Knop. – Frau Professor Weisel, Sie haben sich auch gemeldet. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ich hoffe, ich habe nicht zu viele Verbindungsprobleme. Über dem UKE geht ein Gewitter herunter. – Die Vierfachkombination ist für uns sicherlich eine große Bereicherung im klinischen Alltag in der Patientenpopulation. Herr Knop hat das Wichtigste schon herausgestellt, das kann ich bestätigen. Das erlaubt uns jetzt im Grunde, jeden Myelom-Patienten unabhängig vom Alter vierfach zu behandeln. Das ist nicht nur von der Effektivität her das Beste, was wir können, sondern gibt uns auch eine gewisse Flexibilität in der Gestaltung der Therapie. Es gibt durchaus Patienten, die die eine oder andere Medikation nicht ganz optimal vertragen, und hier kann man Dosisreduktion dann wesentlich einfacher und auf den individuellen Patienten zugeschnitten vornehmen, ohne dass man gleich ein ganzes Regime deutlich ineffektiver macht. Das bietet einem so eine Vierfachkombination. Insgesamt haben wir damit für die Gesamtheit der Myelom-Patientinnen und -Patienten einen wesentlichen Fortschritt gemacht, weil wir jetzt altersunabhängig vierfach starten können und jedem einzelnen quasi die effektivste Möglichkeit, die wir gerade haben, zukommen lassen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. Der Einschränkung, dass das Gewitter nur rein meteorologisch über dem UKE niedergeht, hätte es nicht bedurft. Wir alle kennen die harmonisch, ja fast sommerfrischlich anmutende kollegiale Atmosphäre an dieser Klinik, wie sie im Übrigen an allen Kliniken ist. Vor dem Hintergrund ist das auch

geklärt. Danke schön. – Noch eine kurze Frage an den pU, bevor ich die Fragenrunde freigebe: Wann rechnen Sie mit weiteren Daten zum OS? Da gab es die entsprechenden Auflagen der EMA, die noch abzuarbeiten waren. Können Sie als pharmazeutischer Unternehmer dazu kurz etwas sagen? – Frau Krefft.

Frau Dr. Krefft (Sanofi-Aventis): Es gibt einmal eine weitere Interimsanalyse bei 85 Prozent der erwarteten PFS-Ergebnisse, hier ist der Datenschnitt schon erfolgt. Wir rechnen mit den Ergebnissen jetzt im späten Sommer. Es soll, wie Sie erwähnt haben, bei der EMA Ende des Jahres eingereicht werden, und der finale Datenschnitt ist für Anfang 2028 geplant. Da erwarten wir dann die Ergebnisse Mitte des Jahres 2028, und es soll dann Ende des Jahres 2028 eingereicht werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich gebe an die Bänke, PatV und IQWiG frei. Wer möchte Fragen stellen? – Frau Pitura von der KBV, bitte.

Frau Pitura: Meine Frage schließt an die Eingangsfrage zur Aussagesicherheit an die Kliniker an. Sie bewerten die Kohorte eher nicht, die nicht mehr für die Hochdosistherapie infrage kommt. Ich wollte da genauer nach den Kriterien fragen, die hier für die Teilpopulation, die gebildet wurde, angelegt wurden. Der pU hat mit seinem Dossier eine Teilpopulation gebildet, in der er abweichende Kriterien herangezogen hat, und zwar war es für die ASZT-Nichteignung nicht mehr ausreichend, nur über 65 Jahre alt zu sein, sondern die Patienten mussten zusätzlich einen schlechten Allgemeinzustand haben, und nur Patienten über 70 wurden unabhängig von den Komorbiditäten oder Allgemeinzustand als nicht transplantationsfähig betrachtet. Da wollte ich fragen, ob Sie diese Abgrenzung 70 Jahre als angemessen bewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): 70 Jahre ist angemessen. Die deutschen Studiengruppen haben das schon viele Jahre, fast zwei Dekaden, als Altersgrenze in allen Studien ganz konsequent so gehabt. Die Studien wurden bewusst aufeinander aufgebaut. An dieser Grenze wurde nicht gerüttelt. Das ist in Deutschland unsere Praxis in allen Zentren, das ist unser Alltags-Cut-off. Natürlich hat man mal einen jüngeren Patienten, der komorbide ist, den man nicht transplantieren kann. Man hat vielleicht im Einzelfall auch mal jemanden, der biologisch besonders jung ist. Aber hier handelt es sich wirklich um Einzelfälle und individuelle therapeutische Entscheidungen. Das sehe ich für uns in Deutschland als absolut so abgebildet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Weisel. – Herr Professor Goldschmidt und Herr Professor Knop. Herr Goldschmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Ich möchte mich dem anschließen, dass sich insbesondere die deutschen Studiengruppen an der Altersgrenze aktiv beteiligt und das auch publiziert haben. Wenn man nach Europa schaut, dann ist die Altersgrenze von den europäischen Kollegen ebenfalls auf 70 Jahre angehoben worden, und auch in Nordamerika ist eigentlich die Akzeptanz gegeben. Insofern will ich betonen, dass bis 70 Jahre unter Berücksichtigung der Komorbidität die Hochdosistherapie gefolgt von Blutstammzelltransplantation allgemein empfohlen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Goldschmidt. – Herr Professor Knop, bitte.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Vielleicht noch als einzige Zusatzbemerkung, indem ich mich der Vorrednerin und dem Vorredner anschließe. Wenn man in die Transplant-Studien schaut: die Kohorten, die meistens von den akademischen Studiengruppen durchgeführt werden, wo eine Hochdosistherapie Bestandteil der Konsolidierung ist, dann sieht man, dass in der letzten Fünfjahresgruppe zwischen 65 und 70 Jahren die Patientinnen und Patienten deutlich weniger werden, gemessen vor allem daran, wie es in realiter ihrem Anteil der Inzidenz entspricht und dass sie proportional deutlich gesünder sind. Das sind diejenigen, denen Sie eine Hochdosis noch zutrauen. Ansonsten ist 65 plus Komorbidität für konventionelle Therapien absolut

gesetzt, wobei „konventionell“ in diesem Kontext heißt, modernes ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Pitura, ist die Frage beantwortet?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schiller vom GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Schiller: Ich hätte zuerst zwei Fragen an den pU. Einerseits ist die Studie IMROZ noch eine laufende, offene RCT zum Vergleich von Isa-VRd gegenüber VRd. Warum haben Sie sich nicht für ein verblindetes Design entschieden? Die zweite Frage geht auch direkt an den pU: Die Kaplan-Meier-Kurve für die Gesamtmortalität zeigt ab Monat 54 auffällig viele Ereignisse im VRd-Arm, worauf auch die DGHO-Stellungnahme hingewiesen hat. Im Dossier sind keine Gründe oder Erklärungen zu finden. Könnten Sie noch erläutern, aus welchen Gründen es dazu kommt, und auch, auf welchen Gründen die gehäuften Zensierungen in diesem Bereich beruhen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Dr. Bülbül hat sich dazu gemeldet.

Frau Dr. Bülbül (Sanofi-Aventis): Ich würde zunächst Ihre erste Frage beantworten, warum wir die Studie nicht verblindet durchgeführt haben. Wie in vielen anderen Myelom-Studien haben wir hier eine offene Studie, ein offenes Studiendesign. In der Regel wird das so durchgeführt, dass man den Antikörper unverblindet dazu gibt. Somit haben wir das Studiendesign ganz regulär befolgt, was auch die Ärzte beim Konzipieren so durchgeführt haben.

Ihre zweite Frage war bezüglich der Gesamtüberlebenskurve. Wenn ich das richtig verstanden habe, warum nach 54 Monaten vermehrt die Fälle zunehmen. Ist das korrekt gewesen? Ganz kurz noch mal als Nachfrage.

Frau Dr. Schiller: Ja, genau, warum sie sich besonders im Kontrollarm häuften.

Frau Dr. Bülbül (Sanofi-Aventis): Hierzu vielleicht ganz kurz: Wir haben mit VRd einen historisch sehr guten Kontrollarm mit einem medianen PFS von 54 Monaten. Diese Abfälle, die Sie da – – Also das ist jetzt rein spekulativ, die auch bei 54 Monaten zu beobachten sind. Man könnte vielleicht überlegen, ob diese Patienten nur eine Therapie bekommen und danach dann – – Also nicht mehr in die Zweitlinie kommen. Es ist beim Myelom nach wie vor so, dass die Haupttodesursache der Progress ist. Mehr Informationen liegen uns hierzu noch nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schiller, sind Sie damit zufrieden? Ich nicht.

Frau Dr. Schiller: Ich auch nicht. Aber so weit, so gut. Ich wollte gerne noch einmal nachhaken. Können Sie noch etwas zu den Zensierungsgründen sagen, weil sich auch die Zensierungen häufen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Höller, bitte.

Frau Höller (Sanofi-Aventis): Wir hatten hier die zweite Interimsanalyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von etwa 54 Monaten vorliegen. Daher wurden viele Patienten zensiert, die sich noch in der Studie befinden. Das ist eine ganz gewöhnliche Beobachtung, dass hier durch den zweiten Datenschnitt viele Zensierungen erfolgt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Knop, Sie haben sich dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Um das aufzuklären, müsste man genau wissen, aus welcher Therapielinie heraus die Patientinnen und Patienten verstorben sind. Die Studie hat global rekrutiert, und es gab nicht wenige Länder, die anteilmäßig sehr viele Einschlüsse hatten und die Breite der Rezidivtherapien längst nicht gegeben ist. Wenn man aus einem sehr gut wirksamen Triplet – darauf wurde gerade hingewiesen, dass der VRd-Arm historisch gut war – Rezidive produziert und dann wenig gute Salvage-Möglichkeiten für die zweite Therapielinie

hat, kann man sich vorstellen, dass die Patientinnen und Patienten nicht weiter über Wasser gehalten werden können. Ich glaube, wirklich aufklären kann man das nur, wenn man in die individuelle Konstellation hineinsieht und schaut, ob die direkt aus der Erstlinie das Ereignis hatten oder schon aus der Rezidivbehandlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Knop. Ich glaube, so wird ein Schuh daraus. Frau Schiller, ist die Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Schiller: Diese ja, aber meine Nachfrage würde sich direkt anschließen. Sie geht an die Kliniker. Es geht darum, wie die Patienten im deutschen Versorgungskontext im Progress weiter behandelt werden. In der Studie war für den Vergleichsarm nach Ermessenserscheinung dann eine Weiterbehandlung mit Isatuximab, Dexamethason und Lenalidomid möglich. Wäre eine Retherapie mit Lenalidomid in dieser Situation im deutschen Versorgungskontext, würde man das sehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Knop.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Es ist immer eine Frage, was Sie für die individuellen Patientinnen und Patienten im Baukasten zur Verfügung haben. Man kann aus einer so gut wirksamen Dreiertherapie überlegen, dass man dann in eine hochwirksame Immuntherapie geht. Es ist immer die Frage, was seitlich an Möglichkeiten im Angebot war und wie die Patientinnen und Patienten von der Physis her sind, was man ihnen zumuten kann. An die BCMA-gerichteten Therapien kommen Sie ohne Weiteres nicht heran in der zweiten Linie. Was man spontan machen kann, ist Pomalidomid und da ist Carfilzomib. Lenalidomid-Re-Behandlung wird sich jetzt sicherlich nicht direkt aufdrängen, außer man hat eine zweite Immuntherapie, die man hinzufügt. Aber das ist wirklich eine Frage dessen, in welchem Zeitkontext das Rezidiv fällt, wo die Patientin oder der Patient behandelt wird, was eventuell aus der Erstlinientherapie an Dingen übrig geblieben bzw. ansonsten unabhängig an Komorbiditäten vorhanden ist und welche Möglichkeiten Sie dann in der Gesamtgemengelage haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Herrn Goldschmidt, Herrn Wörmann und Herrn Scheid. Herr Goldschmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Sicherlich ist eine sehr wirksame Erstlinientherapie mit drei oder vier Medikamenten mit einer hervorragenden PFS-Rate verbunden. Natürlich gibt es dann die Frührezidive, die eine sehr schlechte Prognose haben, die wir versuchen, in Studien aufzunehmen. Wie bereits ausgeführt, haben wir in Deutschland die Möglichkeit zu bridgen und möglichst in eine Immuntherapie zu gehen.

Was will ich noch einmal betonen? Wenn man sich die PFS-Daten und das mittlere Erkrankungsalter der Patienten anschaut, dann ist für mich eine Erkenntnis, dass einige Patienten in der Rezidivsituation vielleicht keine Therapie mehr brauchen, weil sie dann Mitte/Ende 70 oder sogar über 80 Jahre alt sind. Es ist, glaube ich, schon eine Änderung des Therapieprinzips, dass wir die Patienten durch eine sehr wirksame Therapie über neun, zehn Jahre voranbringen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Goldschmidt. – Herr Professor Wörmann und Herr Professor Scheid. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann nur einen Punkt ergänzen. Wir haben jetzt einen Algorithmus deutlich so aufgebaut, dass die Vortherapie entscheidend für die Nächstlinien-Therapie ist und der direkte Kontext mit dem, was gewesen ist. Da wir inzwischen relativ viele Patienten mit Lenalidomid in der Erhaltungstherapie haben, gehen wir davon aus, dass, wenn sie rezidivieren, diese refraktär sind. Das heißt, diese würden dieselbe Therapie, egal in welcher Kombination, dann nicht mehr bekommen. Es muss ein Wechsel des Therapieregimes stattfinden. Das heißt, die von Ihnen genannte Kombination würden wir so, glaube ich, nicht weitermachen, wenn, wie eigentlich empfohlen, Lenalidomid als Erhaltungstherapie vorher gegeben worden ist, bevor das Rezidiv auftrat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Scheid, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Ich will einen Punkt herausstreichen: Für diese älteren Patienten ist es extrem entscheidend, vor der Morbidität des Myeloms geschützt zu sein, weil in dieser Alterskategorie ein Knochenbruch oder ein Nierenversagen oft zu einer schweren Verschlechterung der Lebensqualität und auch der Fitness führt und dann der Zugang zur Rezidivtherapie sehr erschwert ist. Deshalb würde ich gerade sagen, in dieser Kohorte ist speziell der Schutz vor dem Rückfall des Myeloms klinisch extrem relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Scheid. – Frau Schiller, Nachfrage oder ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Schiller: Vielen Dank, das hat die Frage so weit beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kranz vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kranz: Vieles wurde schon gesagt. Ich würde gerne noch einen Punkt zu diesem Aspekt, den wir eben diskutiert haben, ansprechen, und zwar das Gesamtüberleben zum Monat 54. In den Stellungnahmen wurde gesagt, dass wir uns zu diesem Abfall in dem Vergleichsarm nicht geäußert haben. Ich plädiere dafür, dass man diesem Abfall nicht zu viel Gewicht verleiht, weil dort eine hohe Anzahl an Zensierungen passiert. Das heißt, einzelne Ereignisse, die zu diesem Zeitpunkt auftreten, haben dadurch ein hohes Gewicht, sodass der Abfall der Kurve deutlich steiler aussieht. Man sieht eine ähnliche Tendenz auch im Interventionsarm, sodass man das nicht zu stark gewichten sollte, sondern man muss sich im nächsten Datenschnitt noch einmal anschauen, ob sich das tatsächlich so verhält oder ob das jetzt auf diese hohe Anzahl an Zensierungen zum Monat 54 zurückzuführen ist.

Ich würde noch einmal auf die Eingangsfrage von Herrn Hecken zurückkommen, nämlich die ASZT-Eignung bzw. -Nichteignung. Wir haben hier erneut die Schwierigkeit, dass die Einschlusskriterien der Studie die ASZT-Nichteignung nicht wirklich korrekt abbilden, wie es heutzutage gemacht wird. Sie haben das schon gesagt. Aus klinischer Sicht liegt die Altersgrenze eher bei 70 Jahren. Ich muss gestehen, dass es für uns verwunderlich war, dass die EMA damals bei Daratumumab sehr intensiv auf dieses Thema eingegangen ist und hier bei Isatuximab eigentlich diese Einschlusskriterien überhaupt nicht kritisiert wurden. Deshalb war es gut, dass der pharmazeutische Unternehmer auch diese Teilpopulation der damals akzeptierten EMA-Kriterien vorgelegt hat, damit wir uns das noch einmal ganz genau anschauen konnten.

Aus unserer Sicht stellt nämlich diese Teilpopulation eine bessere Annäherung an die Zielpopulation dar, auch wenn das weiterhin mit Unsicherheiten behaftet ist. Wir haben in dieser vorliegenden Datensituation gesehen, dass sich in den fazitrelevanten Endpunkten zwischen den Patienten doch deutliche Unterschiede zeigen, die laut der EMA-Kriterien eine ASZT-Eignung bzw. -Nichteignung aufweisen. Das betraf vor allem die fazitrelevanten Endpunkte, die patientenberichteten Endpunkte, zum Beispiel in den Skalen Übelkeit und Erbrechen, Obstipation, Appetitverlust usw. Aber auch in den Endpunktkategorien Nebenwirkungen wie bei den Gesamtraten der schweren UE und SUE sah man doch deutliche Unterschiede zwischen diesen beiden Subpopulationen, also diejenigen, die gemäß dieser EMA-Kriterien ASZT nicht geeignet bzw. geeignet gewesen sind.

Sie haben eben gesagt, dass Sie eigentlich die Altersgrenze von 70 Jahren sinnvoller finden. Deshalb wollte ich noch einmal nachhaken. Habe ich das richtig verstanden, dass auch aus Ihrer Sicht für den deutschen Versorgungskontext eigentlich diese Teilpopulation nach den EMA-Kriterien die Zielpopulation der Fragestellung besser abbildet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe zunächst eine Wortmeldung von Frau Dr. Krefft vom pU, die wahrscheinlich zu den allgemeinen einleitenden Bemerkungen etwas sagen wollte. Danach würde ich die Kliniker fragen. Frau Krefft, bitte.

Frau Dr. Krefft (Sanofi-Aventis): Wir hatten, wie Sie gesagt haben, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen, diese Sensitivitätsanalyse anhand der Operationalisierung durchgeführt, wie auch in dem vorhergehenden CD38-Verfahren. Ich glaube, es ist wichtig, darauf hinzuweisen: Sie haben gesagt, es gab Effektmodifikationen und relevante Unterschiede, wenn man die ASZT-Nichteignungspopulationen nach EMA und die verbleibenden Patienten in der Gesamtpopulation, sprich: die geeigneten Patienten, vergleicht. Es war aber so, dass bei allen aktuellen CD38-Verfahren in dem vorliegenden Indikationsgebiet, also nicht nur bei Isatuximab, diese Effektmodifikationen und gegenläufigen Effekte in einzelnen, aus unserer Sicht nur wenigen Endpunkten vorhanden waren.

Es konnte keine endpunktübergreifende, das heißt über mehrere Endpunkte hinweg, Effektmodifikation festgestellt werden. Bereits in vergangenen G-BA-Verfahren hat der G-BA bestätigt, dass die Nutzenbewertung auf der Basis des Vergleiches Gesamtpopulation mit Teilpopulation durchgeführt werden sollte. Wenn der Vergleich zeigt, dass die Größe des Effektes und die Richtung gleich ist, dann kann die Teilpopulation verwendet werden, und das ist aus unserer Sicht hier der Fall. Das heißt, wir sehen die gleiche Effektgröße, die gleiche Effektrichtung, wenn man die Teilpopulation mit der Gesamtpopulation verwendet. Darum sollte aus unserer Sicht die Gesamtpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens verwendet werden, wie es in der Vergangenheit schon der Fall war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ich denke schon, Herr Kranz, dass wir in Deutschland näher an der eingeschränkteren Population sind, was diese Patientinnen und Patienten betrifft, sicher nicht 100 Prozent, aber näher dran, wobei wir jetzt auch dahin kommen, und deshalb ist diese Studie für uns wichtig, dass wir zukünftig, wenn wir ein wenig in die Zukunft blicken, auch in die nahe Zukunft, anfangen werden, in dieser Grauzone, wie wir immer so schön sagen, zwischen 65 und 70 Jahren aufzuweichen. Bislang war der Behandlungsunterschied extrem hoch. Da hat man die transplantierbaren Patienten sehr intensiv behandelt, und für die anderen hatte man im Grunde ein Triplet, in der Regel Daratumumab, Len-Dex. Das war eine sehr relevante Entscheidung, und man hatte immer die Tendenz, weil die erste Remission so wichtig ist, eher all-in zu gehen und dann zu reagieren.

Jetzt haben wir die Situation, dass wir alle Patientinnen und Patienten grundsätzlich gleich starten können. Gleichzeitig haben wir zunehmend Daten, dass das Erreichen von MRD-Negativität zukünftig vielleicht Patientinnen und Patienten unter gewissen Umständen und unter gewissen Messbarkeiten auch mal eine autologe Transplantation ersparen könnte. Wenn man auf die PERSEUS-Daten schaut, die zugegebenermaßen für die transplantierbaren Patienten und Patienten herausragend sind, dann sieht man auch dort wieder, dass es für die Gruppe 65 bis 70 Jahre in der Analyse Unklarheiten gibt. Die sind, glaube ich, auch noch nicht hundertprozentig aufgearbeitet. Das heißt, das ist für uns im klinischen Alltag, nicht nur in Forest-Plot-Analysen, eine Patientenpopulation, die eine gewisse Individualität verlangt und in der sich momentan relativ viel tut. Das heißt, über die nächsten zwei, drei Jahre betrachtet wird diese Patientengruppe in der Behandlungsentscheidung sicherlich noch einmal eine Dynamik haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Weisel. – Herr Professor Scheid und Herr Professor Wörmann. Herr Scheid, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Ich möchte den Gedanken noch etwas weiterführen. Man hat den Eindruck, dass man hier diskutiert, dass die antikörperhaltige Quadruplettherapie nur denjenigen Patienten etwas bringt, die nicht anderweitig eine Hochdosistherapie bekommen, als wenn dort die Antikörpertherapie wirkungslos wäre, weil die Hochdosistherapie übernimmt. Das Gegenteil ist der Fall. Wir sehen gerade in Hochdosistherapie-Studien eine extreme Wirkungssteigerung durch die Antikörper-Quadruplettherapie. Deshalb, glaube ich, ist die Diskussion für mich etwas in die falsche Richtung adressiert. Ich würde genau dem

zustimmen, die Hochdosistherapie muss sich immer häufiger der Frage aussetzen, ob sie überhaupt eine additive Wirksamkeit hat, weil bei jungen und alten Patienten diese Quadruplets hervorragend wirksam sind. Das sehen wir auch in der HD7-Studie, wo Isatuximab Teil des Quadruplets ist. Ich glaube, wir setzen hier an einem falschen Punkt an. Wir sehen eine hochwirksame Therapie in einer Vierfachkombination, die unabhängig von der Hochdosistherapie-Eignung dramatische Effekte auslöst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Scheid. – Herr Professor Wörmann und Herr Professor Knop. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte nur den Punkt der starren Altersgrenze noch einmal betonen. Wir haben vor allem mit Professor Heil in diesem Kontext früher intensiv über die autologe Stammzelltransplantation diskutiert und uns immer dagegen verwahrt, dass es eine auf ein Alter begrenzte Trennung zwischen 69, 79 gibt, wer dann noch transplantabel ist. Wir haben immer versucht, dem klinischen Eindruck der erfahrenen Ärztinnen und Ärzte etwas näher zu kommen. Deshalb sind wir, glaube ich, hier zurückhaltend, uns starr auf eine Definition festzulegen. Ich glaube, da liegen wir nahe an der EMA. Aber präziser würde ich es auch nach vielen Jahren von Diskussionen hier nicht machen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Professor Knop, bitte.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Ich habe noch zwei Aspekte. Es ist eigentlich schon alles gesagt, aber noch nicht von allen. Deshalb habe ich mich noch einmal gemeldet. Ich will nur kurz noch zwei Aspekte beisteuern. Der eine ist, wir sehen, wie früh die Kurven trennen. Das heißt, der Wert der Vierfachtherapien ist einerseits darin zu sehen, dass sie die frühen Progressionen verhindern. Das ist in der vorigen Diskussion schon angeklungen. Bei den Patientinnen und Patienten, die einen frühen Krankheitsprogress in der Induktion haben, haben Sie ein wirkliches Problem, die irgendwie aufzufangen. Da geht einfach die Inzidenz an frühen, die durchbrennen sozusagen, deutlich herunter. Das sehen Sie in diesem frühen Trend der Kurven zwischen dieser VRd und VRd. Der zweite Punkt ist, das Protokoll kann im Studienkontext zeigen, dass es bis zum Alter von 80 Jahren geht. Ich glaube, das sind zwei Argumente, die das bisher Gesagte noch einmal anreichern und zeigen, dass wir damit wirklich eine ... (akustisch unverständlich) Therapie haben, mit der man Patienten sehr früh aus der Gefahrenzone bringt und keineswegs untertherapiert, egal, in welche Richtung man sich dann entscheidet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Knop. – Herr Professor Goldschmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Ich wollte mich Herrn Professor Wörmann sehr anschließen. Diese Diskussion 65 versus 70 Jahre ist führbar. Aber letztendlich sind wir als Myelom-Behandler viel mehr durch den Patienten getrieben und nicht von seinem Pass. Letztendlich haben wir früher auch bis 75 Jahre transplantiert. Heute ist die Datenlage nicht durch randomisierte Auswertungen möglich. Aber ich will noch einmal sagen, die Diskussion 65 versus 70 oder über 70 Jahre ist meiner Ansicht nach von Patienten getrieben und nicht von Festlegungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Goldschmidt. – Herr Kranz, Sie haben das Wort wieder.

Herr Dr. Kranz: Ich glaube auch, dass wir da tatsächlich Konsens haben, dass es auf einer patientenindividuellen Ebene nicht entscheidend ist, ob der Geburtstag heute oder morgen ist, aber auf einer Populationsebene muss man irgendwie entscheiden, wo man eine sinnvolle Grenze setzt, und das war mein Punkt. Ich glaube, der ist hier auch klargeworden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Ich schaue nach weiteren Fragen und Anmerkungen. Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Frage an die Kliniker, und zwar wie sich der Stellenwert dieser neuen Vierfachkombinationen im Vergleich zu den entsprechenden Vierfachkombinationen mit den anderen Anti-CD38-Antikörpern verhält.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Ich glaube, das kann Ihnen, Frau Holtkamp, ehrlicherweise niemand wirklich beantworten. Die beiden monoklonalen Antikörper haben das gleiche Zielantigen. Wir haben verschiedene Studien vorliegen, die alle ihre Indikationen haben. Wir sind im Grunde froh, dass wir durch die Vielfalt der klinischen Studien, die zwei Antikörperentwicklungen möglich gemacht haben, doch einige Fragen, auch Randgruppenfragen und alles beantworten konnten und auch können. Hier würde ich sagen, ist es eine Sache der Zulassung, der Diversität, der Wahlfreiheit. Man kann viele schillernde Begriffe zitieren, aber es gibt vielleicht die eine oder andere wissenschaftliche Theorie, dass in der einen oder anderen Situation der eine oder andere Antikörper möglicherweise einen Vorteil hat. Da fehlt uns die fundierte Evidenz; noch, würden wir sagen. Da müsste noch einiges gemacht werden. Im Moment ist es mehr das Thema Wahlfreiheit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Weisel. – Herr Goldschmidt und Herr Knop dazu. Herr Professor Goldschmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Ich möchte betonen, dass das CD38 für beide Antikörper gilt. Dass die Epitope etwas anders sind, ist uns bewusst und kann transformiert werden. Zu dem, was Frau Weisel ausgeführt hat, volle Zustimmung. Wenn wir uns die Daten, die publiziert und präsentiert worden sind, in großen Kohorten anschauen, können wir keine Rückschlüsse auf eine Präferenz ziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Knop, bitte.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): In solchen Fällen muss man ab und zu anekdotische Dinge erzählen. Ich habe gerade eine Patientin auf Station, erst 63 Jahre alt, die einige Zeit in der Peripherie beobachtet wurde, bevor sie zu uns kam, die wir dann behandeln mussten. Die brachte von Haus aus sozusagen eine schwere kardiopulmonale Morbidität mit. Bei so jemandem bin ich nicht unglücklich, Isatuximab zu haben, weil es in der Regel bei den ... (akustisch unverständlich) doch deutlich besser geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp, Nachfrage, Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank. Ich nehme mit, dass es im Moment noch keine harten Kriterien gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe mir aufgeschrieben, wir wissen es nicht.

Frau Dr. Holtkamp: Kann ich eine weitere Frage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne, danach Frau Pitura.

Frau Dr. Holtkamp: Es ist aufgefallen, dass etwas mehr sekundäre Neoplasien auftraten. Wie erklären Sie sich das? Oder ist das ein reiner Zufallseffekt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe eine Wortmeldung von Frau Dr. Bülbül.

Frau Dr. Bülbül (Sanofi-Aventis): Ich kann hierzu vonseiten Sanofi nur sagen, dass das numerisch, aber keinesfalls signifikant ist. Je länger man unter Therapie ist, desto mehr kann dann auch passieren. Vielleicht können die Kliniker hierzu eine Abschätzung machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Kliniker? – Herr Professor Scheid, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Man muss sich das immer wieder auch klinisch vergegenwärtigen. Wenn wir einen Patienten vor uns haben, der Beschwerden hat, der irgendwo einen Knoten spürt und gleichzeitig sehen wir eine extrem gute Myelomkontrolle,

sind wir maximal alarmiert, nach einem Zweittumor zu suchen. Wir werden also deutlich energischer nachforschen, als wenn der Patient parallel eine Progression des Myeloms hat. Dort werden wir solche Knoten, solche Veränderungen viel leichter oder auch leichtfertiger vielleicht dem Myelom zuordnen. Deshalb glaube ich, je besser die Myelomkontrolle ist, siehe auch CAR-T-Zelltherapien zum Beispiel, umso wahrscheinlicher ist es, dass wir auf Entdeckungsreise gehen und einem Tumor nachspüren und wenn wir sehr empfindlich schauen, auch eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, eine Veränderung im Knochenmark oder in einem Gewebe zu finden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, wir müssen uns grundsätzlich darauf einstellen, dass wir in den nächsten Jahren in diesen Studien deutlich mehr Zweitneoplasien sehen. Wir haben inzwischen Studien mit einem Anteil von deutlich über 10 Prozent Zweitneoplasien in beiden Studienarmen, weil wir diese ältere Patientengruppe haben, die entsprechend unter intensiver ärztlicher Betreuung ist, wie Herr Scheid das gerade dargestellt hat. Wir haben ganz aktuelle Studien mit 21 Prozent Zweitneoplasien nach langer Beobachtung gesehen. Das wird in Zukunft die Realität sein, und da würden wir im Moment auf einzelne Patienten nicht so sehr achten. Wir nehmen das sehr ... (akustisch unverständlich), dass es ein Phänomen eines einzelnen Präparates ist, sondern das Phänomen des Gesamterfolges in dieser Indikation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Pitura von der KBV, bitte.

Frau Pitura: Ich habe eine weitere Frage an die Kliniker, und zwar wollte ich fragen, wie sich der Stellenwert der ASZT in der Erstlinie vor dem Hintergrund der verfügbaren effektiven Therapien in der Erstlinie verändert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Knop und Frau Professor Weisel. Herr Knop, bitte.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Das ist sicherlich ein Prozess. Das ist noch nichts, wo man abschließend sagen kann, der Marktanteil geht von 65 auf 63,3 Prozent zurück. Aber die Patientinnen und Patienten sind natürlich informiert. Die wissen, was es gibt, und sie wissen auch, wie man nach der Hochdosistherapie aussieht. Deshalb müssen wir uns auf jeden Fall deutlich mehr Fragen stellen, ob es noch der Hochdosis bedarf bzw. ob man sie aufsparen kann. Das sind sicherlich eine Gemengelage und eine Art der Diskussion, die wir vor eineinhalb, zwei Jahren so noch nicht hatten. Ich denke, man muss seitdem noch deutlich besser untermauern und deutlich besser argumentieren. Wir wissen auch, dass es Gruppen von Patientinnen und Patienten gibt, bei denen man nicht zwingend eine Hochdosistherapie braucht. Man kann sicherlich in Grenzfällen mit so einer hocheffektiven Vierfachtherapie Menschen in dem therapeutischen Setting halten, die sonst vielleicht ausgestiegen wären, weil sie partout keine Hochdosisschemotherapie oder autologe Stammzelltransplantation wollten, weil es ihnen zu eingreifend war. Das ist ein Prozess, der sich entwickelt und bei dem wir merken, dass es Adjustierungen der Therapie gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Frau Weisel, Herrn Goldschmidt und Herrn Scheid. Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Solange man nicht heilt, sollte man eigentlich nicht deeskalieren. Das ist ein Grundsatz. Die Daten mit der Hochdosistherapie und um die Hochdosistherapie sind im Moment die allerbesten, die wir haben, auch wenn das etwas unfair ist, weil man hier die jüngeren mit den älteren Menschen und auch den entsprechend komorbiden vergleicht. Aber natürlich muss man sich immer am Besten und am Optimalsten orientieren, und da ist die Datenlage momentan noch eindeutig. Aber sie wird zu Recht jetzt

im Grunde uneindeutiger werden. Wir haben die randomisierten Studien, die Hochdosis gegen CAR-T-Zelltherapie prüfen. Wir haben Studien, die die bispezifischen Antikörper in die erste Linie nehmen. Wir haben Studien, die MRD-gesteuert Hochdosistherapie erst einmal aufsparen, natürlich mit diesem sehr hohen Anspruch, das, was schon erreicht ist, noch einmal zu verbessern, noch einmal individueller zuzuschneiden. Wir müssen dahin kommen, dass wir einen substanziellen Anteil der Myelom-Patientinnen und Patienten mit all dem, was uns jetzt zur Verfügung steht, endlich heilen. Aber bis das in den entsprechenden klinischen Studien nicht klar ist und nicht klar herausgearbeitet ist, ist das Beste, was wir im Moment haben, Vierfachhochdosis, vierfach und dann zweifach, wie es jetzt für die jüngeren Patientinnen und Patienten zugelassen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Weisel. – Herr Professor Goldschmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Für mich ist auch die Situation, Vierfachkombination plus Transplantation von Blutstammzellen nach Melphalan ist die Empfehlung, die allgemein akzeptiert und aufgeschrieben ist. Wir haben vorhin über das Alter 65 versus 70 Jahre geredet. Letztendlich als Myelom-Behandler schaut man natürlich, wie sich der Patient entwickelt, und ein muskulöser Athlet wird anders in die Hochdosis eingehen als vielleicht ein Adipöser mit Diabetes. Diese Begleiterkrankungen, die wir schon quantifizieren können, sind für mich ganz wichtig.

Zweiter Punkt: Wir haben die Patienten, die im Internet schauen, und wir haben von MRD-Raten gehört, die auch ohne Hochdosistherapie sehr hoch sein können. Diese Diskussion, was das für das PFS bedeutet, ist auf einem guten Wege, also MRD-Negativität, besseres PFS.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Goldschmidt. – Herr Professor Scheid, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Scheid (DGHO): Die Möglichkeit, Patienten unabhängig vom Alter gleich zu behandeln, gibt uns neue Möglichkeiten. Es zeichnet sich gerade für die Zukunft ab, dass wir Patienten erst einmal mit einer sehr wirksamen Therapie induzieren und dann schauen, wie fit der Patient unter der Therapie geworden ist – das war der Punkt von Professor Goldschmidt gerade –, wie die Genetik bei Erkrankungsausbruch als Risikoprofil und wie gut das Ansprechen war. Ich glaube, mit diesen drei Parametern werden wir künftig die Hochdosistherapie neu platzieren können, nicht am Anfang, sondern im Verlauf der Erkrankung. Das gibt uns, glaube ich, ganz andere Möglichkeiten, mit dem Patienten gemeinsam Entscheidungen zu fällen, weil wir jetzt ab der Erstdiagnose uniform behandeln können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Scheid. – Frau Pitura, ist die Frage beantwortet?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann, ich vermute, Sie machen das wieder, Herr Dr. Kienitz, gebe ich Ihnen das Wort, um aus Ihrer Sicht ein Fazit zu ziehen.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich würde kurz versuchen, zusammenzufassen. Ich glaube, wir hatten eine sehr spannende, interessante und erhellende Diskussion, tatsächlich auch für uns. Was wir, glaube ich, mitnehmen können, ist, dass diese VRd als Vierfachkombination eine sehr wichtige therapeutische Ergänzung im Therapiespektrum ist, die das Armamentarium der Kliniker für die Behandlung des multiplen Myeloms in der Erstlinie sinnvoll durch eine wichtige und wirksame Therapie erweitert. Das ist, glaube ich, der wichtigste Punkt aus unserer Sicht. Das unterstreicht, wie gesagt, die Bedeutung von Isa-VRd, und deshalb sehen wir den Zusatznutzen von Isa-VRd, wie eingangs geschildert, in diesem Setting durchaus als sehr beträchtlich an. Damit würde ich schließen

und mich von unserer Seite bei allen für die spannende Diskussion und die Beiträge bedanken, die, wie gesagt, für uns auch von großem Erkenntnisgewinn waren. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die klinischen Experten, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Ich hoffe, dass das Gewitter in Hamburg vorbei ist. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag, sofern Sie nicht bei der nächsten Anhörung weiterhin hier in dieser lauschigen Runde verweilen. Ich beende diese Anhörung, und wir machen in sechs Minuten weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 15:25 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-247 Isatuximab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA	
Isatuximab [neu diagnostiziertes Multiplem Myelom, autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet]	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo	
1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt
3. Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (§ 35a SGB V): - Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) Beschluss vom 18. März 2022 - Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison) Beschluss vom 22. März 2019 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use): Bortezomib plus Cyclophosphamid plus Dexamethason zur Induktionstherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms (Beschluss vom 20. Mai 2021)
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Isatuximab L01FC02 Sarclisa	<u>Anwendungsgebiet:</u> Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
Chemotherapien	
Bendamustin L01AA09 Bendamustin Kabi	Primärtherapie bei multiplem Myelom (Durie-Salmon-Stadium II mit Progression oder Stadium III) in Kombination mit Prednison, bei Patienten im Alter über 65 Jahren, bei denen eine autologe Stammzelltransplantation nicht in Frage kommt und die zum Zeitpunkt der Diagnose eine klinische Neuropathie aufweisen, die die Anwendung von Thalidomid oder Bortezomib-haltigen Regimen ausschließt.
Carmustin L01AD01 Carmustin-ratiopharm (generisch)	Carmustin-ratiopharm ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff) bei folgenden bösartigen Neubildungen wirksam: [...] Multiples Myelom (in Kombination mit Glukokortikoiden wie z. B. Prednisolon)
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: [...] Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: [...] Fortgeschrittenes multiples Myelom. Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Melphalan L01AA03 Alkeran (generisch)	Multiples Myelom (Plasmozytom)

Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-Teva	Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: [...] multiplem Myelom
Weitere antineoplastische Arzneimittel	
Bortezomib L01XX32 Velcade® (generisch)	VELCADE ist in Kombination mit Dexamethason oder mit Dexamethason und Thalidomid für die Induktionsbehandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation geeignet sind.
Daratumumab L01XC24 Darzalex®	DARZALEX ist indiziert: - in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
Lenalidomid L04AX04 Revlimid	Revlimid als Kombinationstherapie mit Dexamethason, oder Bortezomib und Dexamethason, oder Melphalan und Prednison (siehe Abschnitt 4.2) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind.
Thalidomid L04AX02 Thalidomide Celgene	Thalidomide Celgene in Kombination mit Melphalan und Prednison ist indiziert für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom ab einem Alter von ≥ 65 Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt.
Immunstimulanzien	
Interferon alfa-2b ¹ L03A B05 IntronA	Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50%ige Reduktion des Myelomproteins). Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa-2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen.

¹ Derzeit in Deutschland nicht im Handel.

Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT® (generisch)	Onkologie: - Palliativtherapie maligner Tumoren - Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata
Prednisolon H02AB06 Decortin®H (generisch)	Hämatologie/Onkologie: [...] - akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom – Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednisolon kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.
Prednison H02AB07 Decortin® (generisch)	Hämatologie/Onkologie: [...] - akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom - Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednison kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-247 (Isatuximab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 18. Oktober 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	10
3.3 Leitlinien	20
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	31
Referenzen	34

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CRD	Cyclophosphamid, Revlimid [Lenalidomid], Dexamethason
Cri	credibility interval
CTD	Cyclophosphamid, Thalidomid, Dexamethason
Dara-RD	Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason
Dara-VMP	Daratumumab, Bortezomib, Melphalan, Prednison
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NDMM	newly diagnosed multiple myeloma
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NTEMM	non-transplant eligible patients with multiple myeloma
OR	Odds Ratio
RD	Lenalidomid plus Dexamethason
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TEMM	transplant eligible patients with multiple myeloma
TRIP	Turn Research into Practice Database
VMP+D	Bortezomib, Melphalan, Prednison + Daratumumab
VRD	Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason
VTD	Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason
VTMP	Bortezomib, Thalidomid, Melphalan, Prednison
WHO	World Health Organization

1 Indikation

in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Multiples Myelom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherche am 05.10.2023 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Angabe durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherche ergab 674 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 10 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Piechotta V et al., 2019 [8].

Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis.

Fragestellung

To compare the effectiveness of different combinations of one or more novel agents (bortezomib, lenalidomide, thalidomide) as treatment of adults with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) to generate a clinically meaningful treatment ranking according to their efficacy and safety and to inform an application for the inclusion of these medicines into the WHO's list of essential medicines.

Methodik

Population:

We included trials involving adults according to the definition in the studies (usually ≥ 18 years of age), with a newly confirmed diagnosis of multiple myeloma, irrespective of type and stage of cancer and gender.

Intervention/Komparator:

We included trials that included participants receiving a combination therapy of selected immunomodulatory drugs and/or proteasome inhibitors (bortezomib (V)*, lenalidomide (R)**, thalidomide (T)) in combination with a glucocorticoid (dexamethasone (D), or prednisone (P)) or a glucocorticoid and alkylating agent (cyclophosphamide (C)), or melphalan (M)) in at least one treatment arm for first-line treatment of transplant-ineligible myeloma patients.

* V stands for 'Velcade®', the proprietary name of bortezomib.

** R stands for 'Revlimid®', the proprietary name of lenalidomide.

Nowadays, the recommended treatment for adults with transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma (NDMM) is either a double- or a triple-drug combination therapy (Kumar 2018; Moreau 2017), consisting of:

immunomodulatory drug (R or T) in combination with a glucocorticoid (D, P) or glucocorticoid and alkylating agent (CD, CP or MP)

proteasome inhibitor (V) in combination with a glucocorticoid (D, P) or glucocorticoid and alkylating agent (CD, CP or MP)

immunomodulatory drug (R or T) in combination with proteasome inhibitor (V), and a glucocorticoid (D, P) or glucocorticoid and alkylating agent (CD, CP or MP)

Regimens, which include either an immunomodulatory drug or a proteasome inhibitor will be referred to as double-drug combinations. We will refer to triple-drug combinations, when a immunomodulatory drug and a proteasome inhibitor is included in the regimen.

Endpunkte:

Overall survival (OS), Progression-free survival (PFS), Grade 3 or 4 adverse events (AEs)* (with a special focus on polyneuropathy, neutropenia, anaemia, thrombocytopenia, thromboembolism, and infections), Serious adverse events (SAEs), Withdrawals due to AEs, Quality of life (QoL)

Recherche/Suchzeitraum:

- CENTRAL and MEDLINE, conference proceedings and study registries on 14 February 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach / GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

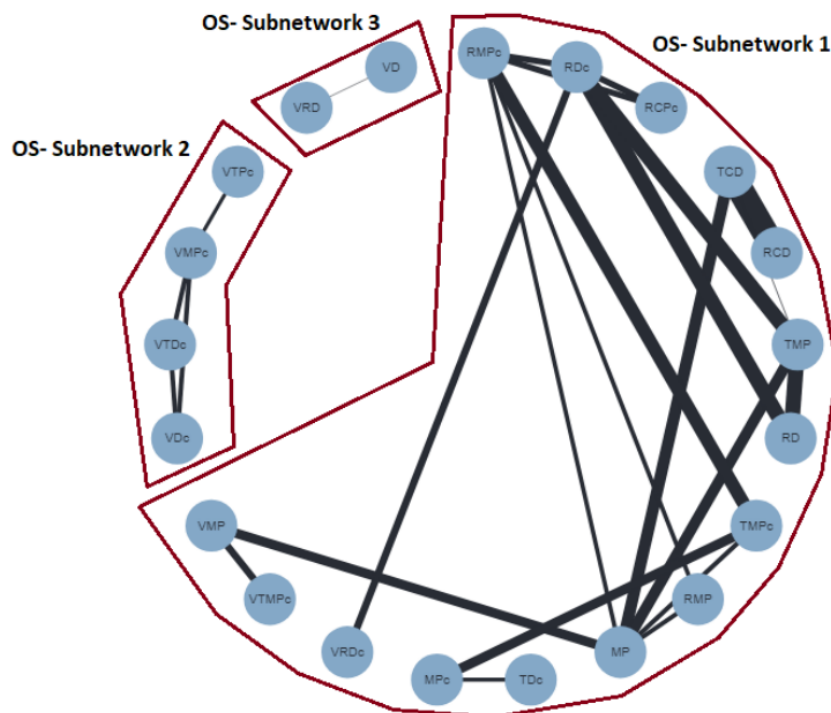
- 25 studies (148 references) comprising 11,403 participants and 21 treatment regimens

Qualität der Studien:

- Risk of bias was generally high across studies due to the open-label study design

Studienergebnisse:

Figure 3. Network graph for outcome overall survival. Any two treatments are connected by a line when there is at least one study comparing the two treatments. Line width: number of patients



- Overall survival (OS):
 - Evidence suggests that treatment with RD (HR 0.63 (95% confidence interval (CI) 0.40 to 0.99), median OS 55.2 months (35.2 to 87.0)); TMP (HR 0.75 (95% CI 0.58 to 0.97), median OS: 46.4 months (35.9 to 60.0)); and VRDc (HR 0.49 (95% CI 0.26 to 0.92), median OS 71.0 months (37.8 to 133.8)) probably increases survival compared to median reported OS of 34.8 months with MP (moderate certainty).
 - Treatment with VMP may result in a large increase in OS, compared to MP (HR 0.70 (95% CI 0.45 to 1.07), median OS 49.7 months (32.5 to 77.3)), low certainty).

Figure 4. Forest plot for the outcome OS. (a) OS- Subnetwork 1. Reference treatment: MP. (b) OS- Subnetwork 2. Reference treatment: VMPC. Treatments are ordered by P-Score (descending)

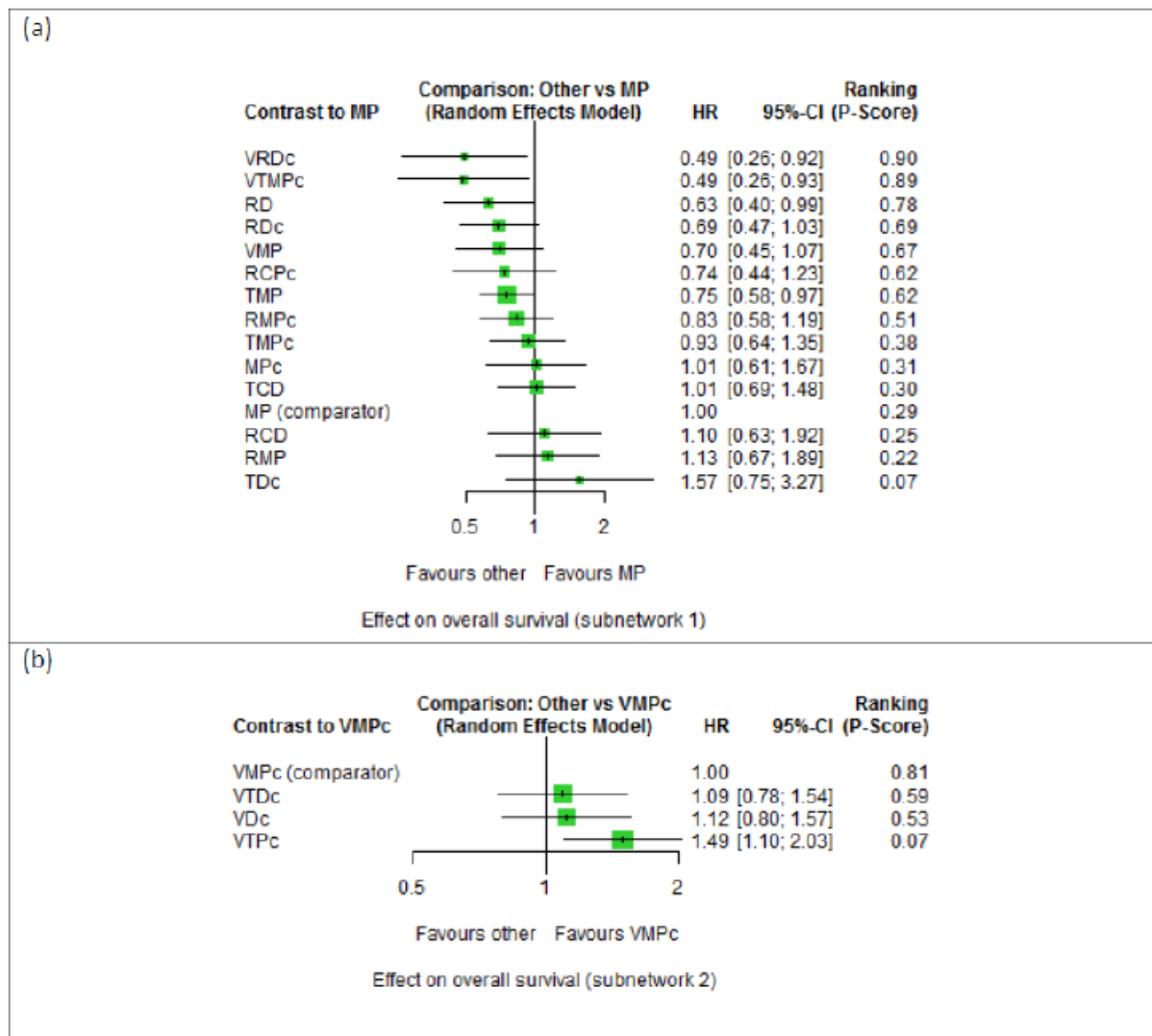
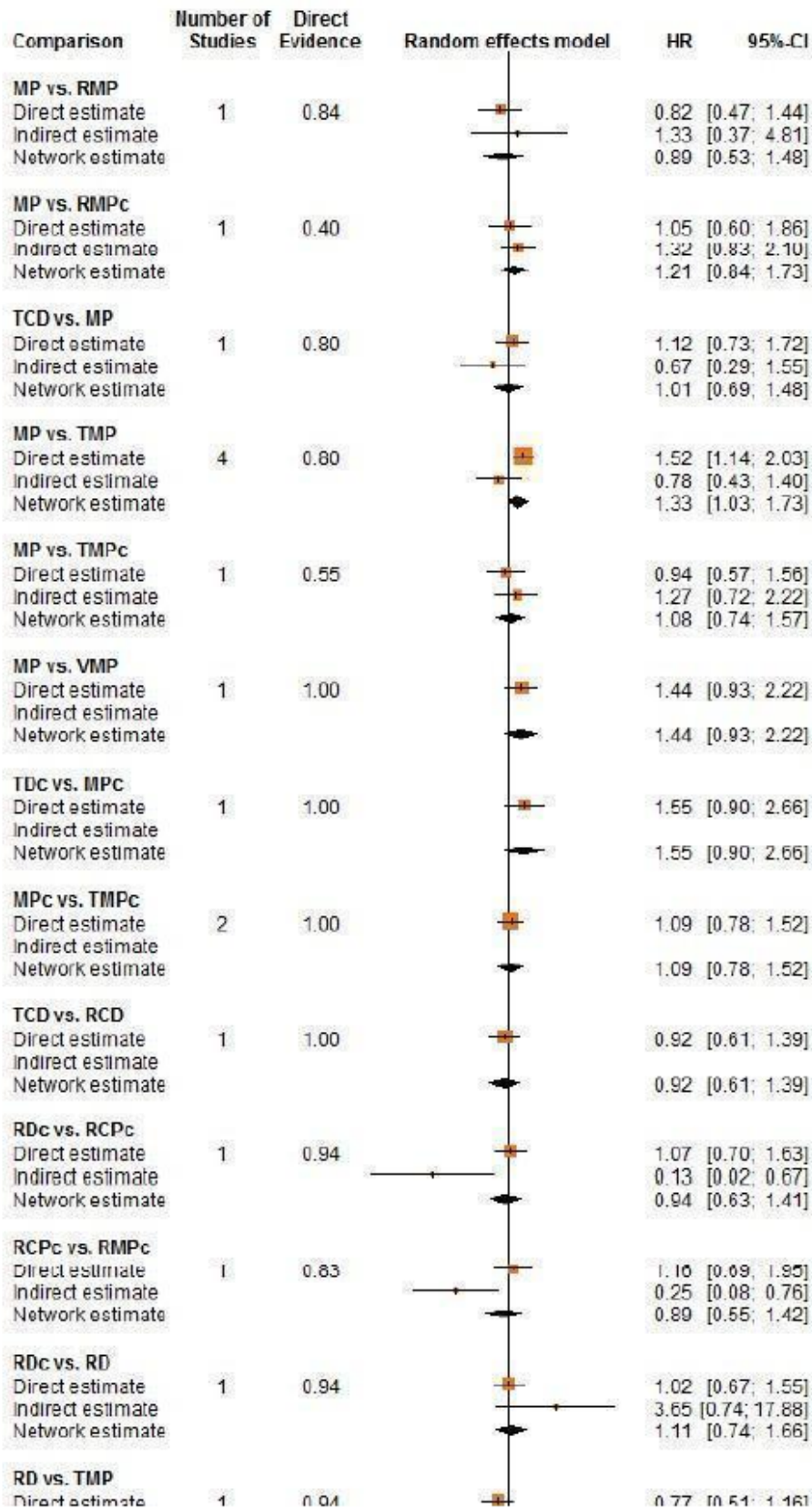


Figure 5. _ Local approach to check inconsistency - comparison of direct and indirect estimate for closed loops in OS Subnetwork 1



- Progression-free survival (PFS):
 - Treatment with RD (HR 0.65 (95% CI 0.44 to 0.96), median PFS: 24.9 months (16.9 to 36.8)); TMP (HR 0.63 (95% CI 0.50 to 0.78), median PFS: 25.7 months (20.8 to 32.4)); VMP (HR 0.56 (95% CI 0.35 to 0.90), median PFS: 28.9 months (18.0 to 46.3)); and VRDc (HR 0.34 (95% CI 0.20 to 0.58), median PFS: 47.6 months (27.9 to 81.0)) may result in a large increase in PFS (low certainty) compared to MP (median reported PFS: 16.2 months).
- Adverse events
 - The risk of polyneuropathies may be lower with RD compared to treatment with MP (RR 0.57 (95% CI 0.16 to 1.99), risk for RD: 0.5% (0.1 to 1.8), mean reported risk for MP: 0.9% (10 of 1074 patients affected), low certainty). However, the CIs are also compatible with no difference or an increase in neuropathies.
 - Treatment with TMP (RR 4.44 (95% CI 1.77 to 11.11), risk: 4.0% (1.6 to 10.0)) and VMP (RR 88.22 (95% CI 5.36 to 1451.11), risk: 79.4% (4.8 to 1306.0)) probably results in a large increase in polyneuropathies compared to MP (moderate certainty).
 - No study reported the amount of participants with grade ≥ 3 polyneuropathies for treatment with VRDc.
 - VMP probably increases the proportion of participants with serious adverse events (SAEs) compared to MP (RR 1.28 (95% CI 1.06 to 1.54), risk for VMP: 46.2% (38.3 to 55.6), mean risk for MP: 36.1% (177 of 490 patients affected), moderate certainty).
 - RD, TMP, and VRDc were not connected to MP in the network and the risk of SAEs could not be compared.
 - Treatment with RD (RR 4.18 (95% CI 2.13 to 8.20), NMA-risk: 38.5% (19.6 to 75.4)); and TMP (RR 4.10 (95% CI 2.40 to 7.01), risk: 37.7% (22.1 to 64.5)) results in a large increase of withdrawals from the trial due to adverse events (high certainty) compared to MP (mean reported risk: 9.2% (77 of 837 patients withdrew)). The risk is probably slightly increased with VMP (RR 1.06 (95% CI 0.63 to 1.81), risk: 9.75% (5.8 to 16.7), moderate certainty), while it is much increased with VRDc (RR 8.92 (95% CI 3.82 to 20.84), risk: 82.1% (35.1 to 191.7), high certainty) compared to MP.
- Quality of life
 - QoL was reported in four studies for seven different treatment regimens (MP, MPc, RD, RMP, RMPc, TMP, TMPc) and was measured with four different tools. Assessment and reporting differed between studies and could not be meta-analysed. However, all studies reported an improvement of QoL after initiation of anti-myeloma treatment for all assessed treatment regimens.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Considering all 21 comparisons in this network meta-analysis, continuous treatment with VRD (bortezomib plus lenalidomide plus dexamethasone) or VTMP (bortezomib plus thalidomide melphalan and prednisone) showed the highest survival benefits, compared to MP (melphalan and prednisone). RD (lenalidomide and dexamethasone) and TMP (thalidomide melphalan and prednisone) also considerably improved overall survival (OS), respectively compared to MP. However, treatment combinations of bortezomib, lenalidomide and thalidomide also substantially increase incidence of adverse events (AEs), and lead to a higher risk of treatment discontinuation. [...] Clinicians in the field should individually evaluate, with their patients, whether the increase in OS achieved with the novel drug combinations is outweighed by the increase in harms including the increase in risk of polyneuropathies.

3.2 Systematische Reviews

Giri S et al., 2020 [2].

Efficacy and safety of frontline regimens for older transplant-ineligible patients with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

Several treatment options are available for the management of older adults with newly diagnosed patients with Multiple Myeloma (MM) who are ineligible for hematopoietic cell transplantation (tiMM).

Methodik

Population:

- newly diagnosed patients with tiMM (ineligible for hematopoietic cell transplantation)

Intervention/ Komparator:

- k.A.

Endpunkte:

- PFS, OS, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE und EMBASE; bis November 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochran's risk of bias assessment tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N=27
- 3 phase II studies [14–16] and 24 phase III studies
- All but two studies defined tiMM as age ≥ 65 years

Charakteristika der Population:

- All but two studies defined tiMM as age ≥ 65 years
- The different study regimens were as follows: 1) Dexamethasone (Dex) 2) Dexamethasone-Interferon alpha (Dex_IFN) 3) Melphalan 100 (MEL100), 4) Melphalan Dexamethasone (Mel_DexD) 5) Melphalan Prednisone (MP) 6) Thalidomide Dexamethasone (TD) 7) Continuous Lenalidomide Dexamethasone (RD) 8) Lenalidomide Dexamethasone for 18 cycles (RD18) 9) Bortezomib Dexamethasone (VD) 10) Melphalan Prednisone Thalidomide (MPT) 11) Melphalan Prednisone Thalidomide followed by Thalidomide maintenance (MPT_T) 12) Melphalan Prednisone Lenalidomide (MPR) 13) Melphalan Prednisone Lenalidomide followed by Lenalidomide maintenance (MPR_R) 14) Cyclophosphamide Prednisone Lenalidomide (CPR) 15) Cyclophosphamide Thalidomide Dexamethasone (CTD) 16) Bortezomib Melphalan Prednisone (VMP) 17) Daratumumab Lenalidomide Dexamethasone (Dara_RD) 18) Bortezomib Thalidomide Prednisone (VTP) 19) Bortezomib Thalidomide Dexamethasone (VTD) 20) Bortezomib Lenalidomide Dexamethasone (VRD) 21) Bortezomib Melphalan Prednisonep Siltuximab

(VMP_Siltuximab) 22) Bortezomib Melphalan Prednisone Thalidomide followed by Bortezomib Thalidomide maintenance (VMPT_VT) 23) Bortezomib Melphalan Prednisone followed by Lenalidomide Dexamethasone in a sequential (VMP_RD_seq) or 24) alternating regimen (VMP_RD_alt) and 25) VMP plus Daratumumab (VMP_Dara).

Table 1
Summary characteristics of clinical trials.

Trial name or author/year	Experimental	Control	Number of patients (Exp/Ctrl)	Median age; years(range)	Female %	ISS III %	Median follow up (months)	Primary end point
IFM 95-01/2006	MP*	Dex vs Mel_Dex vs Dex_IFN	122/127/118/121	70 (NA)	49%	NA	82.8	OS
IFM 01-01/2006	MPT*	MP	113/116	78.5 (75-89)	54%	32.2%	47.5	OS
GIMEMA/2006	MPT-T*	MP	167/164	72 (NR)	46%	NA	38.3 vs 37.7	RR/EFS
IFM 99-06/2007	MPT*	MP vs Mel100	125/196/126	NR	46%	30.9%	51.5	OS
MM003/2008	TD*	Dex	235/235	65 (38-83)	49.4%	NA	18	ORR
VISTA/2008	VMP*	MP	304/295	71 (48-91)	50%	34.4%	60.1	TTP
HOVON49/2009	MPT-T*	MP	165/168	72 (65-87)	44%	27.1%	39	EFS
Ludwig / 2009	TD	MP	145/143	72 (54-86)	50%	67%	28.1	PFS
NMSG / 2010	MPT-T*	MP	182/175	74 (NA)	44%	42.2%	42	OS
PETHEMA / 2010	VMP	VTP	130/130	73 (NA)	NA	33.4%	32	ORR
S0232 / 2010	RD*	Dex	97/95	54 (NA)	43.8%	26.0%	47.2	PFS
GIMEMA0305/ 2010	VMPT-VT*	VMP	254/257	71 (NA)	50.7%	25.5%	23.2	PFS
TMSG / 2011	MPT*	MP	58/57	70 (NA)	46%	41.7%	23	ORR/ Toxicity Undear
Sacchi / 2011	MPT*	MP	64/54	77 (66-89)	53%	27%	30	ORR/PFS/OS
MRC-IX / 2011	CTD*	MP	426/423	73 (57-89)	44.3%	44.1%	44	PFS
MM-015 / 2012	MPR_R*	MPR vs MP	152/153/154	71 (65-92)	50.3%	49.9%	30	PFS
FIRST / 2014	RD*	RD18 vs MPT	535/541/547	73 (40-92)	47%	41.6%	67	PFS
San-Miguel / 2014	VMP_Siltuximab	VMP	52/54	70 (48-90)	NA	53.7%	22	ORR
UPFRONT / 2015	VMP	VD vs VTD	167/168/167	73 (NR)	50%	33.6%	42.7	PFS
E1A06 / 2015	MPR_R	MPT_T	152/154	76 (54-92)	45.4%	31.2%	40.7	PFS
HOVON87 / 2016	MPR_R	MPT_T	319/318	72 (60-91)	45.7%	26.3%	36	PFS
GEMO / 2016	MPT	CTD vs TD	32/32/18	71 (NA)	56.1%	40.5%	37.5	ORR
EMN01 / 2016	MPR_R	CPR vs RD	218/222/222	73 (NA)	52.8%	27.1%	39	PFS
Mateos / 2016	VMP_RD_seq	VMP_RD_alt	118/115	74 (NA)	NA	31.8%	30.3	PFS/toxicity
S0777 / 2017	VRD*	RD	242/229	63 (NA)	41.6%	33.3%	55	PFS
ALCYONE / 2018	VMP_Dara*	VMP	350/356	71 (40-93)	NA	38.4%	27.8	PFS
MAIA / 2019	Dara_RD*	RD	368/369	73 (45-90)	47.9%	29.4%	28	PFS

Exp/Ctrl, Experiment/Control arm; ISS, International staging system; OS, overall survival; PFS, progression free survival; EFS, event free survival; ORR, overall response rate; TTP, time to progression.
* Identifies superior regimen within each study based on the primary endpoint. Lack of asterisk indicates that there was no clear superior regimen among the various arms of the trial based on the primary endpoint.

Qualität der Studien:

- Of the 27 studies, 19 had low risk for bias in random sequence generation (selection bias, 70%) and 20 in allocation concealment (selection bias, 74%). All but four studies were open label studies and blinding of outcome assessment was done by nine studies (detection bias, 33%).
- All studies had low risk for bias of incomplete outcome data (attrition bias) or selective reporting (reporting bias)

Studienergebnisse:

- Our network-meta-analysis suggested that triplets and quadruplet combination regimens were highly effective compared to single agents or doublet therapies.
- The four most effective regimens in terms of PFS included VMP_Dara (SUCRA 0.960) followed by Dara_RD, (SUCRA 0.847), VMPT_VT (SUCRA 0.834) and VRD (SUCRA 0.734).
- For overall survival, after updating recently published mature OS data from ALCYONE trial [31], VMP_Dara ranked the highest (SUCRA 0.908) followed by VRD (SUCRA 0.854) and Dara_RD (SUCRA 0.783), with the caveat that mature overall survival data was not yet available for Dara-RD regimen from the MAIA trial.
- Lastly, in terms of ORR, the top three regimens included VMP_Dara (SUCRA 0.955), Dara_RD (0.939) and VRD (SUCRA 0.819) (Table 2).

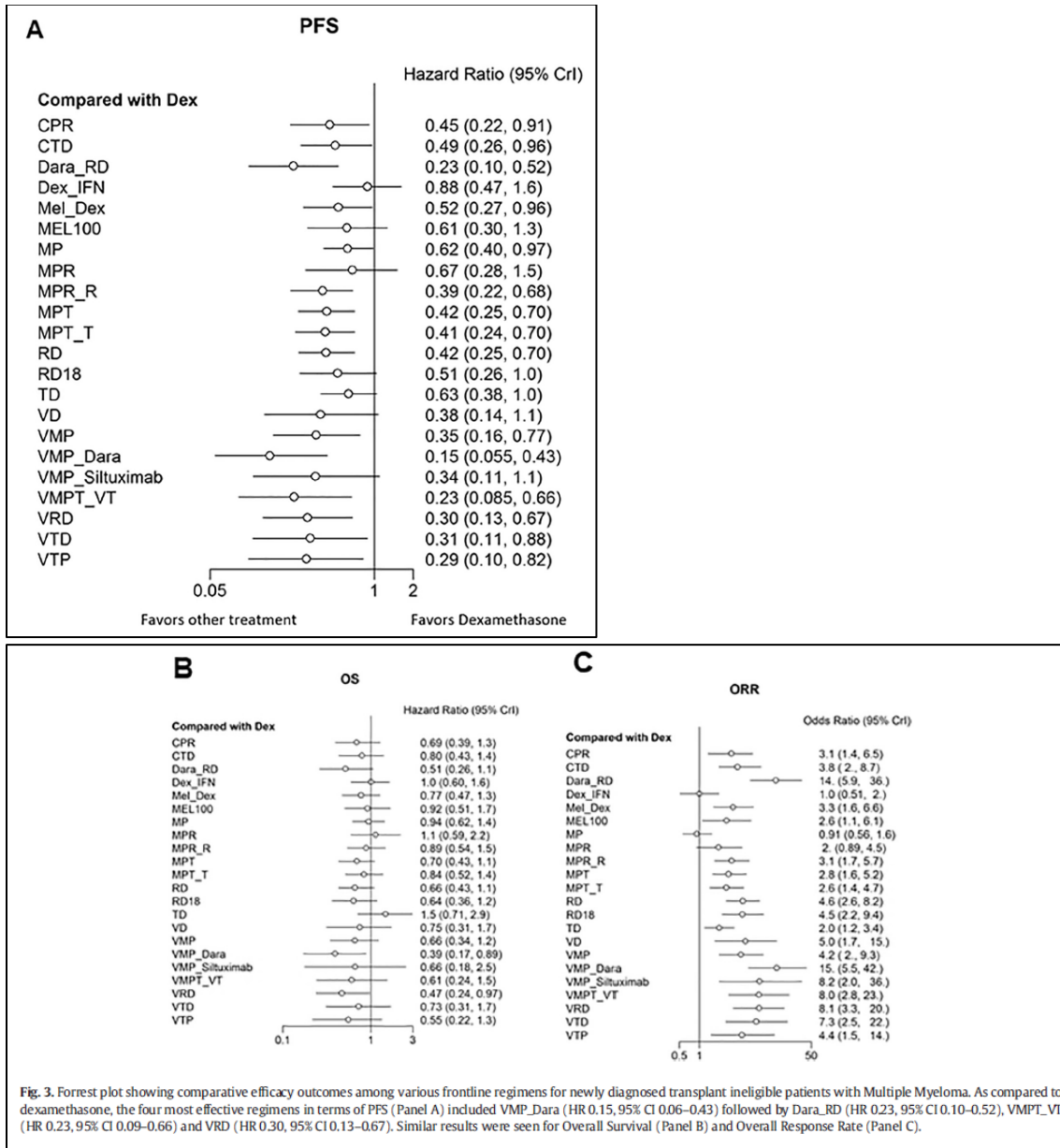
Table 2

Treatments ranked by the surface under the cumulative ranking curve (SUCRA). Treatments with higher values of SUCRA are more beneficial.

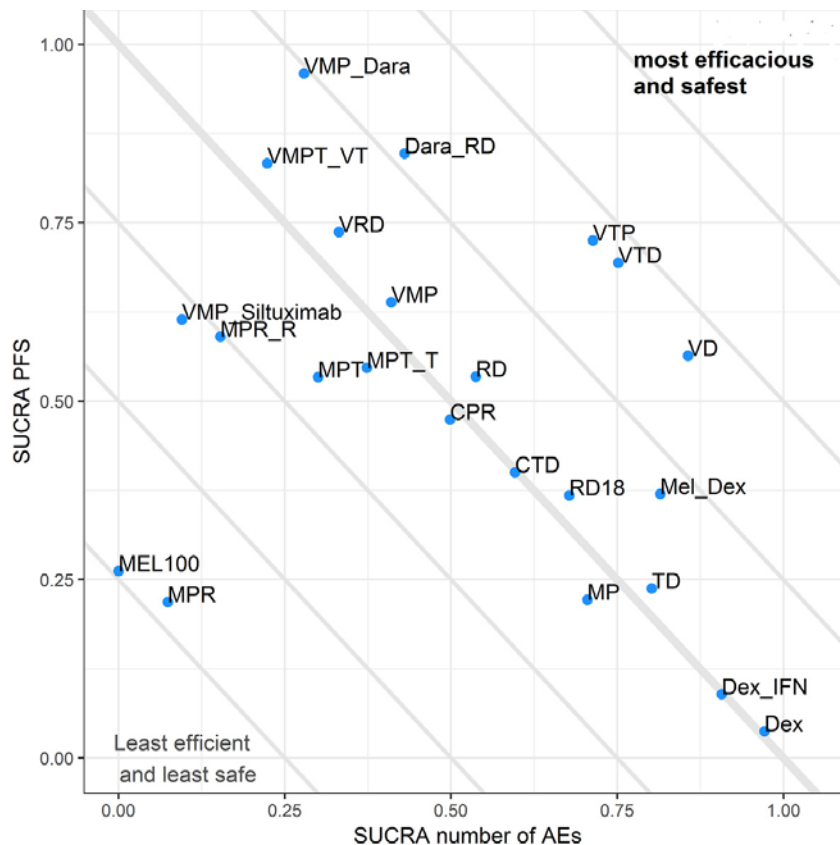
Treatment arm	SUCRA for PFS	SUCRA for ORR	SUCRA for OS	SUCRA for AE
VMP_Dara	0.960	0.951	0.908	0.279
Dara_RD	0.848	0.940	0.783	0.430
VMPT_VT	0.835	0.812	0.644	0.224
VRD	0.739	0.818	0.837	0.331
VTP	0.728	0.583	0.719	0.713
VTD	0.693	0.790	0.517	0.751
VMP	0.639	0.575	0.619	0.410
VMP_Siltuximab	0.613	0.783	0.562	0.095
MPR_R	0.586	0.414	0.329	0.153
VD	0.569	0.632	0.491	0.856
MPT_T	0.550	0.304	0.391	0.373
MPT	0.536	0.358	0.600	0.300
CPR	0.534	0.405	0.580	0.498
CTD	0.475	0.538	0.616	0.596
Mel_Dex	0.372	0.444	0.471	0.815
RD	0.534	0.629	0.625	0.548
RD18	0.368	0.613	0.656	0.678
Mel100	0.257	0.326	0.318	0.000
TD	0.238	0.211	0.060	0.802
MP	0.222	0.038	0.250	0.705
MPR	0.217	0.214	0.176	0.074
Dex_IFN	0.088	0.059	0.243	0.907
Dex	0.038	0.056	0.229	0.971

PFS, progression free survival; ORR, overall response rate; OS, overall survival; AE, adverse events.

- We selected seven AEs reported by over 50% of the studies, which were included in our toxicity analysis (Fig. S2, Fig. S3).
- Not surprisingly, combination regimens involving three or more drugs had increased toxicity rates as compared to single or two drug regimens. Our analysis showed that as compared to dexamethasone, the expected additional number (with 95% credible interval) of AEs for each study patient was the highest in the following arms: reduced intensity transplantation (MEL-100, 3.449, 95% CrI 3.31–3.59, SUCRA 0), followed by Melphalan, prednisone and lenalidomide, MPR (1.38, 95% CrI 1.09–1.81; SUCRA 0.074) and VMP plus Siltuximab (1.34, 95% CrI 0.92–1.97; SUCRA 0.095) (Table 2, Fig. S2).
- Fig. 3 summarizes these findings in terms of relative hazard ratios comparing each regimen against dexamethasone as the reference treatment.



- Regimens with increased efficacy were also associated with increased rates of toxicity. Of the four most efficacious regimens, toxicity profile was most favorable for Dara_RD (median additional AEs per patient vs dexamethasone = 0.74; 95% CrI 0.51–1.17; SUCRA 0.430) followed by VRD (median additional AE 0.91; 95% CI 0.41–1.55; SUCRA 0.331), VMP_Dara (median additional AE 0.91; 95% CrI 0.65–1.34; SUCRA 0.279) and VMPT_VT (median additional AE 0.98; 95% CrI 0.79–1.24; SUCRA 0.224) (Fig. 4).



Sensitivity Analysis

We tested the validity of our results against key assumptions by performing the following sensitivity analysis a) re-grouping the study by Waage et al. [22], Palumbo et al. [21] and Wijermans et al. [23] as MPT instead of MPT_T b) separating CTD regimen studied by Hungria et al. [26] and Morgan et al. [27], characterizing the latter as an attenuated CTD regimen (CTDa) and c) removing SWOG S077 study [19] from our analyses. The key efficacy results remained largely unchanged in our sensitivity analyses. (Figs. S4, S5, S6).

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our study provides a comparative analysis of efficacy and safety endpoints of various frontline regimens for the management of patients tiMM. We found that triplet and quadruplet novel-agent based regimens had the greatest efficacy, but also led to increasing toxicity. While Dara-VMP was most likely to be the most efficacious regimen in terms of PFS, Dara-RD provided the best balance between efficacy and safety. Future studies should include incorporate geriatric assessment and frailty biomarkers to further refine treatment selection in this vulnerable population.

NMA mit vergleichbarem Ergebnis: Kiss et al. 2021 [3]

Ramasamy K et al., 2020 [9].

Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis.

Fragestellung

Although newer treatment combination regimens are becoming available, their role in the management of NDMM remains undefined. We report the results of the NMA that includes the newer regimens D+Rd, RVd, and daratumumab plus VMP (VMP+D), in addition to established options Rd, MP, MPT, and VMP.

Methodik

Population:

- patients with NDMM or untreated MM who were aged ≥ 65 years or aged < 65 years and transplant-ineligible (TNE)

Intervention:

- lenalidomide, thalidomide, or bortezomib (as monotherapy or part of a combination treatment), older MP-based combination regimens, and newer regimens including D+Rd, RVd, VMP+D, and carfilzomib in combination with melphalan and prednisone (KMP)

Komparator:

- placebo, any of the previously mentioned interventions at a different dose or treatment duration, or any other active antimyeloma drug as monotherapy or as part of combination treatment

Endpunkte:

- OS, PFS, and response rate

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase, MEDLINE, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials. From January 1, 1988 to July 2, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Eight trials

Charakteristika der Population:

Table 2. Baseline age and ISS stage from RCTs in the primary analysis network.

Study	Treatment	N	Age, median (range), y	ISS stage 3, n (%)	High-risk cytogenetic profile ^a , n (%)
VISTA [22]	VMP	344	71 (57–90)	115 (34.0)	26 (7.5)
	MP	338	71 (48–91)	119 (34.9)	20 (5.9)
IFM 01/01 [19,20]	MPT	113	78.5 (75–89)	34 (30.1)	NR
	MP	116	78.5 (75–89)	31 (26.7)	NR
IFM 99-06 [16]	MPT	125	NR (65–75)	32 (25.6)	NR
	MP	196	NR (65–75)	54 (27.6)	NR
MM03 [21]	MPT	64	76 (66–89)	14 (21.9)	NR
	MP	54	79 (68–88)	16 (29.6)	NR
FIRST [11,17,18,23]	Rd	535	73 (44–91)	216 (40.4)	43 (8.0)
	MPT	547	73 (51–92)	224 (41.0)	47 (8.6)
SWOG S0777 [15]	Rd	261	63 (56–71) ^b	79 (34.5) ^c	NR
	RVd	264	63 (56–70) ^b	78 (32.2) ^c	NR
ALCYONE [24]	VMP + D	350	71 (40–93)	142 (40.6)	53 (15.1)
	VMP	356	71 (50–91)	129 (36.2)	45 (12.6)
MAIA [25]	D + Rd	368	73 (50–90)	107 (29.1)	48/319 (15.0)
	Rd	369	74 (45–89)	110 (29.8)	44/323 (13.6)

D + Rd: daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone; ISS: International Staging Score; MP: melphalan and prednisone; MPT: melphalan, prednisone, and thalidomide; NR: not reported; RCT: randomized controlled trial; Rd: lenalidomide and dexamethasone; RVd: lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone; VMP: bortezomib, melphalan, and prednisone; VMP + D: bortezomib, melphalan, prednisone and daratumumab.

^aPresence of at least one of the following chromosomal aberrations: translocation (4;14), translocation (14;16), or deletion 17p.

^bInterquartile range.

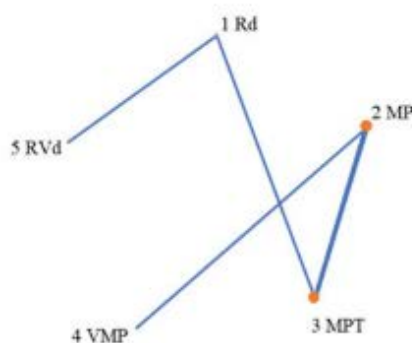
^cCalculated on the population eligible for efficacy analysis.

Qualität der Studien:

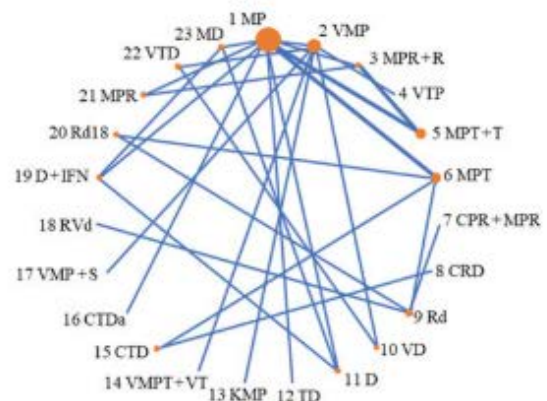
- Trials in the primary network generally had a low-risk of bias regarding blinding of outcome assessment and incomplete outcome data. In IFM 99-06, there appeared to be imbalance in the proportion of patients with chromosomal translocations in the MP versus MPT arms, and more patients in the MP arm received second-line therapies versus the MPT arm. In the SWOG S0777 trial the Rd arm contained a higher proportion of patients aged ≥ 65 years (48%) than the RVd arm (38%), and 10% of patients in the trial received ASCT (the proportion in each arm was not reported).

Studienergebnisse:

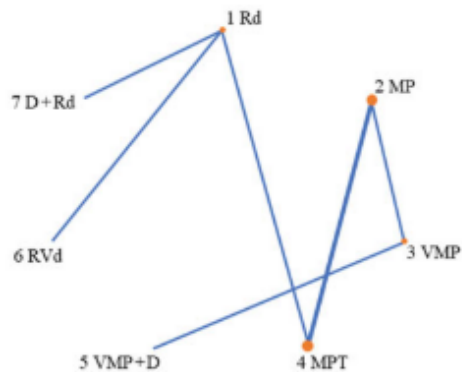
(A) Primary analysis evidence network



Extended evidence network



(B) Primary analysis evidence network



Extended evidence network

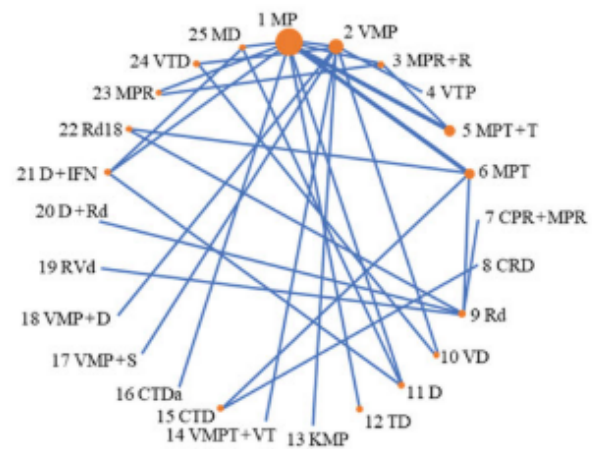


Figure 2. Evidence networks. (A) Overall survival (OS). (B) Progression-free survival (PFS). CPR + MPR: cyclophosphamide, prednisone, and lenalidomide plus melphalan, prednisone, and lenalidomide; CRD: cyclophosphamide, lenalidomide, and dexamethasone; CTD: cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone; CTDa: cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (attenuated); D: dexamethasone; D + IFN: dexamethasone and interferon alpha; D + Rd: daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone; KMP: carfilzomib, melphalan, and prednisone; MD: melphalan and dexamethasone; MP: melphalan and prednisone; MPR: melphalan, prednisone, and lenalidomide; MPR + R: melphalan, prednisone, and lenalidomide plus lenalidomide maintenance; MPT: melphalan, prednisone, and thalidomide; MPT + T: melphalan, prednisone, and thalidomide plus thalidomide maintenance; NR: not reported; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; Rd: lenalidomide and dexamethasone; Rd18: lenalidomide in 3 of 4-week cycles; RVd: lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone; TD: thalidomide and dexamethasone; VD: bortezomib and dexamethasone; VMP: bortezomib, melphalan, and prednisone; VMP + D: bortezomib, melphalan, prednisone, and daratumumab; VMP + S: bortezomib, melphalan, and prednisone plus siltuximab maintenance; VMPT + VT: bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide plus thalidomide maintenance; VTP: bortezomib, thalidomide, and prednisone.

- Primary Analysis (primary analysis network had a simple geometry with a single evidence path between all treatment nodes and no clustering of nodes)
 - o Analysis of OS showed evidence of Rd superiority over MP, MPT, and VMP.
 - o RVd was the only therapy with evidence of superiority over Rd (HR 0.72, 95% CrI 0.52, 0.96).
 - o The impact on OS for VMP+D versus Rd could not be assessed due the absence of mature OS data for VMP+D. Similarly, for PFS, there was evidence that Rd was superior to MP, MPT, and VMP. Compared with Rd, there was evidence that both D+Rd and RVd improved PFS (HR 0.57; 95% CrI 0.43, 0.73 and HR 0.72; 95% CrI 0.56, 0.91, respectively)
 - o Results for VMP+D versus Rd were inconclusive for PFS.

Table 1. Extracted efficacy data from RCTs in the primary and extended analysis networks.

Study	Comparison (N patients)	PFS HR (95% CI)	OS HR (95% CI)
Primary analysis network			
FIRST [11]	Rd (535) vs MPT (547)	0.69 (0.59–0.80)	0.78 (0.67–0.92)
IFM 01/01 [19]	MPT (113) vs MP (116)	0.62 (0.47–0.82) ^a	0.68 (0.48–0.96) ^a
IFM 99-06 [16]	MPT (125) vs MP (196)	0.51 (0.39–0.67)	0.59 (0.46–0.81)
MM03 [21]	MPT (64) vs MP (54)	0.67 (0.38–1.18) ^b	0.42 (0.18–0.98) ^a
VISTA [22]	VMP (344) vs MP (388)	0.56 (0.43–0.72)	0.69 (0.57–0.85)
SWOG S0777 [15]	RVd (264) vs Rd (261)	0.71 (0.56–0.91)	0.71 (0.52–0.96)
ALCYONE [24]	VMP + D (350) vs VMP (356)	0.50 (0.38–0.65)	NR
MAIA [25]	D + Rd (368) vs Rd (369)	0.56 (0.43–0.73)	NR
Additional studies in extended analysis network			
AFAC [26]	TD (145) vs MP (143)	1.30 (0.95–1.78)	1.55 (1.06–2.27)
CLARION [27]	KMP (478) vs VMP (477)	0.91 (0.75–1.10)	1.21 (0.90–1.64)
E1A06 [28]	MPT + T (154) vs MPR + R (152)	0.84 (0.64–1.09)	0.88 (0.63–1.24) ^c
FIRST [11]	Rd18 (541) vs MPT (547)	0.99 (0.86–1.14)	0.77 (0.66–0.90)
GEM05 [29,30]	VMP (130) vs VTP (130)	1.20 (0.90–1.70)	0.67 (0.49–0.91)
GIMEMA [31]	MPT + T (167) vs MP (164)	0.63 (0.48–0.81)	1.04 (0.76–1.44)
GIMEMA-MM-03-05 [32]	VMPT + VT (254) vs VMP (257)	0.58 (0.47–0.71)	0.70 (0.52–0.92)
HOVON-49 [33]	MPT + T (165) vs MP (168)	0.54 (0.38–0.76) ^b	0.84 (0.61–1.16) ^b
HOVON-87/NMSG18 [34,35]	MPR + R (280) vs MPT + T (280)	0.84 (0.70–1.05)	0.79 (0.60–1.05)
Hungria [36]	CTD (32) vs MPT (32)	0.89 (0.48–1.64)	1.08 (0.54–2.19)
IFM-95/01 [37]	MD (118) vs MP (122)	0.86 (0.65–1.13)	0.85 (0.62–1.17) ^b
	D (127) vs MP (122)	1.70 (1.30–2.22) ^b	1.14 (0.84–1.55) ^b
	D-IFN (121) vs MP (122)	1.46 (1.12–1.92) ^b	1.10 (0.80–1.50) ^b
Magarotto [38]	Rd (217) vs CPR + MPR (437)	1.10 (0.90–1.35)	1.06 (0.78–1.43)
MM-015 [10]	MPR (153) vs MPR + R (152)	2.04 (1.43–2.94) ^a	1.27 (0.85–1.89) ^a
	MP (154) vs MPR + R (152)	2.50 (1.75–3.57) ^a	1.05 (0.69–1.60)
MRC Myeloma IX [39]	CTDa (426) vs MP (423)	0.82 (0.70–0.96)	0.89 (0.74–1.08)
Myeloma XI [40]	CTD (924) vs CRD (928)	0.96 (0.86–1.07)	0.92 (0.79–1.07)
NMSG [41]	MPT + T (182) vs MP (175)	0.89 (0.70–1.13)	1.12 (0.85–1.47)
San-Miguel [42]	VMP + S (52) vs VMP (54)	1.00 (0.58–1.75) ^b	1.00 (0.33–3.00) ^c
TMSG [43]	MPT + T (58) vs MP (57)	0.70 (0.42–1.17)	0.86 (0.46–1.60) ^a
UPFRONT [44]	VMP (167) vs VD (168)	1.00 (0.78–1.29) ^b	0.96 (0.65–1.41) ^b

CI: confidence interval; CPR + MPR: cyclophosphamide, prednisone, and lenalidomide plus melphalan, prednisone, and lenalidomide; CRD: cyclophosphamide, lenalidomide, and dexamethasone; CTD: cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone; CTDa: cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (attenuated); D: dexamethasone; D-IFN: dexamethasone and interferon alpha; D + Rd: daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone; HR: hazard ratio; KMP: carfilzomib, melphalan, and prednisone; MD: melphalan and dexamethasone; MP: melphalan and prednisone; MPR: melphalan, prednisone, and lenalidomide; MPR + R: melphalan, prednisone, and lenalidomide plus lenalidomide maintenance; MPT: melphalan, prednisone, and thalidomide; MPT + T: melphalan, prednisone, and thalidomide plus thalidomide maintenance; NR: not reached; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; Rd: lenalidomide and dexamethasone; Rd18: lenalidomide in 3 of 4-week cycles; RCT: randomized controlled trial; RVd: lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone; TD: thalidomide and dexamethasone; VD: bortezomib and dexamethasone; VMP: bortezomib, melphalan, and prednisone; VMP + D: bortezomib, melphalan, prednisone, and daratumumab; VMP + S: bortezomib, melphalan, and prednisone plus siltuximab maintenance; VMPT + VT: bortezomib, melphalan, prednisone, and thalidomide plus thalidomide maintenance; VTP, bortezomib, thalidomide, and prednisone.

^aCI estimated from *p*-value.
^bHR and CI estimated from the Kaplan-Meier curve.
^cHR and CI estimated from number of deaths and survival rate.

- Sensitivity analysis:
 - In extending the network of trials, a random-effects model for both PFS and OS was used, as suggested by greater heterogeneity across trials and supported by the lower DIC and deviance on the PFS outcome.
 - Rd maintained the PFS improvement over MPT and VMP, as well as RVd over Rd, but the inclusion of additional indirect evidence resulted in broader CrIs. Analysis of the primary network using age-adjusted HRs from the SWOG S0777 trial also provided evidence that Rd was superior to MP, MPT, and VMP in terms of both PFS and OS
 - Both D+Rd and RVd improved PFS versus Rd (HR 0.57; 95% CrI 0.43, 0.73 and HR 0.73; 95% CrI 0.58, 0.92, respectively), and RVd also marginally improved OS versus Rd (HR 0.75; 95% CrI 0.55, 0.99).
 - SUCRA rankings confirmed these findings.
 - Sensitivity analyses incorporating evidence from the extended network and random effects indicated none of the treatments had strong evidence of superiority to Rd in terms of PFS or OS in either the ITT analysis or the age-adjusted analysis. Point estimates were similar to the results from the primary network, but CrIs were wider, reflecting the adoption of random effects.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This NMA informs the relative effectiveness of established and newer therapies for the management of TNE NDMM versus current SoC. The results suggest that D+Rd, Rd, RVd, and VMP+D provide clinically relevant benefits over VMP, MPT, and MP, and that D+Rd and RVd provide benefits over Rd. (...)

NMA mit vergleichbarem Ergebnis: Gil-Sierra et al. 2020 [1]

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [4,5].

Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF

S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel dieser Leitlinie soll daher sein, das aktuelle Wissen zu diesem sehr umfassenden Bereich zusammenzustellen und daraus Standards für die aktuelle Diagnostik und Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom in Deutschland abzuleiten.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (über OVID) und die Cochrane Library inklusive CENTRAL bis 07.06.2018

LoE

Tabelle 5: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Vertrauen in die Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohes Vertrauen	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderates Vertrauen	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringes Vertrauen	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringes Vertrauen	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

GoR

Tabelle 5: Verwendete Empfehlungsgrade

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

Tabelle 6: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 – 75% der Stimmberechtigten
Dissens	<50% der Stimmberechtigten

13. Zeitpunkt und Wahl der Erstlinientherapie

13.33	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Nicht transplantierbare Patienten <i>sollen</i> eine kontinuierliche Therapie erhalten.
GRADE	[363]; [364]; [365]; [366]; [367]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊖⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse
⊕⊕⊖⊖	Lebensqualität
	Starker Konsens

Hintergrund

Bei nicht transplantierbaren Patienten soll, sofern von den Nebenwirkungen her vertretbar eine kontinuierliche Therapie erfolgen. So zeigte sich in allen Studien, die eine begrenzte Therapie mit einer Therapie bis Progress verglichen, ein Vorteil für eine kontinuierliche Therapie [367], [365], [366], [363]. Auch eine Metaanalyse, in der verschiedene Therapieschemata verglichen wurden zeigte einen deutlichen Vorteil für kontinuierliche Therapien hinsichtlich des progressionsfreien und Gesamtüberlebens [364]. Sofern von den Nebenwirkungen vertretbar soll die Therapie daher je nach Induktionstherapie mit Lenalidomid bzw. Daratumumab kontinuierlich bis zum Progress fortgeführt werden. Dara-Rd wird gemäß Zulassung bis zum Progress fortgesetzt.

Literatur

363. Jackson, G. H., Davies, F. E., Pawlyn, C., Cairns, D. A., Striha, A., Collett, C., et.al. Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20(1): p. 57-73.
364. Piechotta, V., Jakob, T., Langer, P., Monsef, I., Scheid, C., Estcourt, L. J., et.al. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019.
365. Bahlis, N. J., Corso, A., Mugge, L. O., Shen, Z. X., Desjardins, P., Stoppa, A. M., et.al. Benefit of continuous treatment for responders with newly diagnosed multiple myeloma in the randomized FIRST trial. *Leukemia*, 2017. 31(11): p. 2435-2442.
366. Mateos, M. V., Dimopoulos, M. A., Cavo, M., Suzuki, K., Jakubowiak, A., Knop, S., et.al. Daratumumab plus bortezomib, melphalan, and prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*, 2018. 378(6): p. 518-528.
367. Palumbo, A., Hajek, R., Delforge, M., Kropff, M., Petrucci, M. T., Catalano, J., et.al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2012. 366(19): p. 1759-69.

13.44	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Nicht transplantationsfähige Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten sollten initial mit einer 3- oder 4-fach Kombination behandelt werden.
GRADE	[364]; [366]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊖⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse (periphere Neuropathie)
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Hintergrund

Bei nicht transplantationsfähigen Patienten galt Bortezomib/Melphalan/Prednisolon (VMP) lange als Therapie der Wahl. Anders als bei transplantationsfähigen Patienten ist VMP VTD hier hinsichtlich des OS deutlich überlegen (63 gegenüber 43 Monaten, HR 0,67, $p=0.01$) [426]. Außerdem scheint im Gegensatz zu transplantationsfähigen Patienten eine Hinzunahme von Thalidomid zu einer Vierfachkombination (VMTP-VT) zu einem besseren PFS und OS zu führen [428].

Es gibt keinen direkten Vergleich zwischen Lenalidomid/Dexamethason und VMP in dieser Patientengruppe. In einem Vergleich verschiedener Studien war VMP hinsichtlich des Gesamtüberlebens überlegen (HR 0,66 [95%CI 0,45-0,97]; $p=0,03$) [425].

Abweichend davon fand eine weitere Metaanalyse bei nicht transplantationsfähigen Patienten einen leichten Vorteil für Revlimid/Dexamethason im Vergleich zu bortezomibhaltigen Schemata hinsichtlich des PFS und OS bei Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet waren [429]. Dies scheint insbesondere darauf zu basieren, dass VMP bei Patienten > 75 Jahren seinen Vorteil bezüglich des OS zu verlieren scheint [427].

In der ALCYONE-Studie konnte gezeigt werden, dass die Hinzunahme von Daratumumab zu VMP zu einem signifikant besseren Ansprechen und längerem PFS (nach 18 Monaten) führt (HR [95%CI, 0,38–0,65]; $p<0.001$) [366]. Auf Grundlage der ALCYONE Studie wurde im September 2018 das Regime Dara-VMP zugelassen. Nach einem medianen follow-up von 40,1 Monaten betrug die HR für das Versterben in der Dara-VMP-Gruppe im Vergleich zur VMP-Gruppe 0,60 (95%CI 0,46–0,80; $p = 0,0003$). Die Kaplan-Meier-Schätzung der Gesamtüberlebensrate nach 36 Monaten betrug 78,0 % (95%CI 73,2–82,0) in der Dara-VMP-Gruppe und 67,9% (95%CI 62,6–72,6) in der VMP-Gruppe. Das Progressionsfreie Überleben, der primäre Endpunkt, blieb für die Dara-VMP-Gruppe signifikant verbessert (HR 0,42 [95%CI 0,34–0,51]; $p<0,0001$) [422].

Ähnliche Daten liegen für die MAIA-Studie vor, in der Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason mit Lenalidomid/Dexamethason verglichen und ebenfalls ein deutlich verbessertes progressionsfreies Überleben zeigte (PFS nach 30 Monaten 70,6% vs. 55,6%, HR für Progress oder Tod 0,56 [95%CI 0,43-0,73]; $p<0.001$) [424]. Vorläufige Daten lassen zudem ein deutlich verbessertes Gesamtüberleben erwarten. Während in beiden Armen das mediane Gesamtüberleben noch nicht erreicht ist zeigt sich schon jetzt ein deutlicher Vorteil für den Arm mit Hinzunahme von Daratumumab (HR 0,68 [95%CI 0,53-0,86]; $p=0,0013$) Das geschätzte 5-Jahres Gesamtüberleben liegt bei 66,3% vs. 53,1%) [423]

Bei nicht transplantationsfähigen Patienten ist auch die Therapie mit RVD zugelassen und wirksam, wobei es auch hier keinen direkten Vergleich mit den anderen, daratumumabhaltigen Schemata gibt [364].

Aktuell wird auch bei nicht transplantationsfähigen Patienten die Kombination von Lenalidomid und Proteasominhibitor (RVD) mit CD-38-Antikörper getestet, endgültige Daten hierzu stehen aber noch aus.

Zusammenfassend sollten nicht transplantationsfähige, aber fitte Patienten mit einer 3- oder 4-fach Kombination behandelt werden. Hierbei ist zu beachten, dass es keine direkten Vergleiche zwischen den Schemata gibt.

Literatur

364. Piechotta, V., Jakob, T., Langer, P., Monsef, I., Scheid, C., Estcourt, L. J., et.al. Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev, 2019.

366. Mateos, M. V., Dimopoulos, M. A., Cavo, M., Suzuki, K., Jakubowiak, A., Knop, S., et.al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. N Engl J Med, 2018. 378(6): p. 518-528.

423. Facon, T, Kumar, SK, Plesner, T, Orlowski, RZ, Moreau, P, Bahlis, N, et.al. Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Nov;22(11):1582-1596.
424. Facon, T., Kumar, S., Plesner, T., Orlowski, R. Z., Moreau, P., Bahlis, N., et.al. Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*, 2019. 380(22): p. 2104-2115.
425. Gentile, M., Magarotto, V., Offidani, M., Musto, P., Bringhen, S., Teresa Petrucci, M., et.al. Lenalidomide and low-dose dexamethasone (Rd) versus bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A comparison of two prospective trials. *Am J Hematol*, 2017. 92(3): p. 244-250.
426. Mateos, M., Oriol, A., Martinez-Lopez, J., Teruel, A., Lopez, d. I. G. A., Blanchard, M., et.al. Do we still need the alkylators as part of the upfront treatment of elderly newly diagnosed multiple myeloma patients? Updated follow-up of GEM2005MAS65 Spanish trial comparing VMP vs VTP as induction. *Haematologica*, 2014. 99: p. 221.
427. Morabito, F., Bringhen, S., Larocca, A., Wijermans, P., Victoria Mateos, M., Gimsing, P., et.al. Bortezomib, melphalan, prednisone (VMP) versus melphalan, prednisone, thalidomide (MPT) in elderly newly diagnosed multiple myeloma patients: A retrospective case-matched study. *Am J Hematol*, 2014. 89(4): p. 355-62.
428. Palumbo, A., , S. Bringhen, , A. Larocca, , D. Rossi, , F. Di Raimondo, , V. Magarotto, , et.al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *Journal of Clinical Oncology*, 2014. 32(7): p. 634-640.
429. Weisel, K., Doyen, C., Dimopoulos, M., Yee, A., Lahuerta, J. J., Martin, A., et.al. A systematic literature review and network meta-analysis of treatments for patients with untreated multiple myeloma not eligible for stem cell transplantation. *Leuk Lymphoma*, 2017. 58(1): p. 153-161.

Sive J et al., 2021 [10].

Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

The objective of this guideline is to provide healthcare professionals with clear guidance on the anti-myeloma management of patients with newly diagnosed multiple myeloma.

Methodik

Siehe auch hier:

<https://b-s-h.org.uk/media/16732/bsh-guidance-developmentprocess-dec-5-18.pdf>

Grundlage der Leitlinie

- Unklar, ob Patientenvertreter und methodische Berater an der Leitlinie beteiligt waren;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Medline, PubMed, Embase, Central, Web of Science searches up to July 2019

LoE und GoR

- **GRADE**
- The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D).
- In general:
 - (A) High: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
 - (B) Moderate: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
 - (C) Low: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
 - (D) Very Low: any estimate of effect is very uncertain
- Strength of Recommendation
 - Strong (grade 1): Strong recommendations are made if clinicians are certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as “recommend”, “offer” and “should” are appropriate.
 - Weak (grade 2): Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burdens are finely balanced, or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decision making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as “suggest” and “consider” are appropriate.

Recommendations

Selection of Treatment Combinations

- Treatment should be chosen according to individual patient factors to maximise the depth and duration of response while minimising toxicity, in order to lengthen survival, improve quality of life, alleviate symptoms and prevent further organ damage. (1A)
- Treatment combinations should be selected for individual patients based on efficacy, tolerability, transplant-eligibility, frailty, comorbidities, patient preference and local familiarity, as well as national and local licencing and payment criteria. (1A)
- For NTE patients, the aim should be to balance delivering tolerable treatment and minimising discontinuations whilst still using effective regimens. (1C)
- NTE patients may receive a PI or non-PI-based treatment regimen. Patients with high-risk cytogenetics should receive a bortezomib/corticosteroid-based regimen if possible. For others, a lenalidomide-based, non-PI containing regimen is also acceptable, and may be preferred for patient-based factors. (1B)
- For NTE patients, an alkylating agent (cyclophosphamide or melphalan) or IMiD (thalidomide or lenalidomide) agent may be added to a bortezomib/corticosteroid-based regimen. Lenalidomide is preferred to thalidomide. (2B)
- Frailty assessment, including the use of objective scoring systems, should be carried out for older and less fit patients. A multidisciplinary approach with input from care of the elderly specialists may be beneficial. (1B)
- Dose modifications should be considered for all frailer, less fit patients. (1A)

- For patients achieving less than a PR, an alternative regimen may be considered in order to deepen response. (2C)
- Daratumumab is well tolerated and improves response rates and survival. It can be added to combination regimens, as per licence. (2A)
- Bortezomib should normally be given subcutaneously on a weekly regimen. (1A)
- Patients with aggressive proliferative disease, plasma cell leukaemia or myeloma-induced cast nephropathy should receive biweekly bortezomib for initial treatment or, alternatively, a more aggressive combination schedule such as DT-PACE. (2C)

Literatur

Durie BGM, Hoering A, Abidi MH, Rajkumar SV, Epstein J, Kahanic SP, et al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389:519–27.

Mai EK, Bertsch U, Dürig J, Kunz C, Haenel M, Blau IW, et al. Phase III trial of bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone ({VCD}) versus bortezomib, doxorubicin and dexamethasone ({PAD}) in newly diagnosed myeloma. *Leukemia*. 2015;29:1721–9.

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus Melphalan and Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359:906–17.

Larocca A, Brinchen S, Petrucci Mt, Oliva S, Falcone Ap, Caravita T, et al. A phase 2 study of three low-dose intensity subcutaneous bortezomib regimens in elderly frail patients with untreated multiple myeloma. *Leukemia*. 2016;30:1320–6.

O'donnell EK, Laubach JP, Yee AJ, Chen T, Huff CA, Basile FG, et al. A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2018;182:222–30.

Niesvizky R, Flinn IW, Rifkin R, Gabrail N, Charu V, Clowney B, et al. Community-Based Phase IIIB Trial of Three UPFRONT Bortezomib- Based Myeloma Regimens. *J Clin Oncol*. 2015;33:3921–9.

Facon T, Lee JH, Moreau P, Niesvizky R, Dimopoulos M, Hajek R, et al. Carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2019;133:1953–63.

Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2011;118:5752–8.

Palumbo A, Brinchen S, Rossi D, Cavalli M, Larocca A, Ria R, et al. Bortezomib-Melphalan-Prednisone-Thalidomide Followed by Maintenance With Bortezomib-Thalidomide Compared With Bortezomib-Melphalan- Prednisone for Initial Treatment of Multiple Myeloma: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:5101–9.

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2008;359:906–17.

Mateos MV, Oriol A, Martinez-Lopez J, Teruel AI, Lopez de la Guia A, Lopez J, et al. GEM2005 trial update comparing VMP/VTP as induction in elderly multiple myeloma patients: do we still need alkylators? *Blood*. 2014;124:1887–93.

Facon T, Kumar S, Plesner T, Orlowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. Daratumumab plus lenalidomide and dexamethasone for untreated myeloma. *N Engl J Med*. 2019;380:2104–15.

Stewart AK, Jacobus S, Fonseca R, Weiss M, Callander NS, Chanan-Khan AA, et al. Melphalan, prednisone, and thalidomide vs melphalan, prednisone, and lenalidomide (ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma. *Blood*. 2015;126:1294–301.

Mikhael J et al., 2019 [6].

Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To provide evidence-based recommendations on the treatment of multiple myeloma to practicing physicians and others.

Guideline Questions

Transplant-Eligible Population

1. What criteria are used to assess eligibility for autologous stem-cell transplant (ASCT)?
2. What are the options for initial therapy before transplant?
3. What post-transplant therapy should be recommended?
4. What are the response goals for the transplant-eligible patient?

Transplant-Ineligible Population

5. What are the options for initial therapy in transplant-ineligible patients?
6. What are the response goals following initial therapy for transplant-ineligible patients?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- from 2005 through 2018

LoE/GoR

- **Strength of evidence:** The quality of the total body of evidence used to inform a given recommendation is assessed to evaluate its validity, reliability, and consistency. This assessment considers the individual study quality ratings, the overall risk of bias, and the overall validity and reliability of the total body of evidence. The summary rating is an indication of the ExpertPanel's confidence in the available evidence.
- **Strength of recommendations:** The Expert Panel provides a rating of the strength of each recommendation. This assessment is primarily based on the strength of the available evidence for each recommendation and it is an indication of the Expert Panel's confidence in its guidance or recommendation. However, where evidence is lacking, it also affords panels the opportunity to comment on the strength of their conviction and uniformity of their agreement that the recommendation represents the best possible current guidance.

Recommendations

Transplant Ineligible

Recommendation 5.1. Initial treatment recommendations for patients with multiple myeloma who are transplant ineligible should be individualized based on shared decision making between physicians and patients. Multiple factors should be considered; disease-specific factors such as stage and cytogenetic abnormalities, and patient-specific factors including age, comorbidities, functional status, frailty status, and patient preferences should also be considered (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).

Literature review and clinical interpretation. Initial therapeutic recommendations for older adults with myeloma will be informed by both disease-specific and patient-specific factors. Disease-specific considerations include stage and cytogenetics. The R-ISS was developed in a cohort that included about one-third older patients, and its prognostic utility is independent of age, confirming its relevance in the older subgroup.^{34,156} In addition, the prognostic importance of high-risk cytogenetics is relevant across the age spectrum. Older adults with deletion 17p, translocation 14; 16, or translocation 4;14 experience shorter PFS and OS.^{62,156,157} Patient-specific considerations in older adults center on age-associated vulnerabilities and patient preferences.

In a cohort of over 800 older adults, geriatric assessment factors, including functional status (independence in instrumental activities of daily living and activities of daily living) and comorbidities, were associated with OS. Using these factors, a frailty measure stratifying patients as fit, intermediate-fit, or frail was developed and shown to be predictive of nonhematologic toxicity of therapy, treatment discontinuation, and PFS and OS.³⁴ Other approaches to applying the concept of frailty to risk stratification in older adults with multiple myeloma have included the Revised Myeloma Comorbidity Index and the Geriatric Assessment in Hematology scale,¹⁵⁸⁻¹⁶¹ though neither has yet been shown to predict toxicity of therapy.

Patient preferences are another importance consideration. Older patients often have multiple serious medical conditions and do not necessarily prioritize length of survival over other considerations. Maintaining functional independence, rather than OS, is prioritized by 60% to 75% of older adults with serious medical conditions or cancer.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Thus, toxicities that result in dependence, such as neuropathy or fatigue, would not be in line with the preferences of many older adults.

In summary, disease factors and patient factors can inform treatment options, which should be triangulated with patient preferences to inform shared decision making between providers and older adults with myeloma.

Recommendation 5.2. Initial treatment of patients with multiple myeloma who are transplant ineligible should include at minimum a novel agent (immunomodulatory drug or PI) and a steroid if possible (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).

Literature review and clinical interpretation:

The introduction of immunomodulatory agents and PIs to the initial treatment of older adults with myeloma who are ineligible for transplant has significantly improved outcomes. The combination of thalidomide, melphalan, and prednisone,¹⁶⁵ as well as the combination of bortezomib, melphalan, and prednisone,^{84,87,90,116} is superior to melphalan and prednisone alone. Continuous therapy with lenalidomide and dexamethasone prolongs survival compared with 18 months of thalidomide, melphalan, and prednisone.^{40,62} In a randomized trial of melphalan, prednisone, and thalidomide compared with melphalan, prednisone, and lenalidomide, disease-focused outcomes were similar, though quality of life was better with the lenalidomide combination.¹²⁰

Recommendation 5.3. Triplet therapies for patients with multiple myeloma who are transplant ineligible, including bortezomib, lenalidomide, dexamethasone, should be considered. Daratumumab plus bortezomib plus melphalan plus prednisone may also be considered (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).

Literature review and clinical interpretation:

Triplet therapies (which include at least two novel agents) for patients with multiple myeloma who are transplant ineligible, including bortezomib plus lenalidomide plus dexamethasone (VRd) or daratumumab plus bortezomib plus melphalan plus prednisone (D-VMP), may be considered for select patients. VRd has been compared with Rd in a trial involving 472 patients.⁶⁰ At a median follow-up of 55 months, median PFS was significantly improved in the VRd group (43 months v 30 months in the Rd group; stratified HR, 0.712; 96% CI, 0.56 to 0.906; one-sided P value = .0018).

The median OS was also significantly improved in the VRd group (75 months v 64 months in the Rd group; HR, 0.709; 95% CI, 0.524 to 0.959; two-sided P value = .025). Adverse events of grade 3 or higher were reported in 82% of patients in the VRd group and 75% in the Rd group; 23% and 10% of patients discontinued induction treatment because of adverse events, respectively. Subgroup and multivariate analysis revealed that all age groups benefitted in terms of PFS and OS, including those over 75 years, but the differences were statistically significant for PFS only in those younger than 65 years of age and for OS in those over 75 years.

D-VMP166 has been compared with VMP in a trial involving 700 older patients. At a median follow-up of 16.5 months in a prespecified interim analysis, the 18-month PFS rate was 71.6% (95% CI, 65.5 to 76.8) in the daratumumab group and 50.2% (95% CI, 43.2 to 56.7) in the control group (HR for disease progression or death, 0.50; 95% CI, 0.38 to 0.65; P , .001). The overall response rate was 90.9% in the daratumumab group, as compared with 73.9% in the control group (P , .001), and the rate of CR or better (including stringent CR) was 42.6% versus 24.4% (P , .001). In the daratumumab group, 22.3% of the patients were negative for MRD (at a threshold of 1 tumor cell per 105 white cells), as compared with 6.2% of those in the control group (P , .001). All subgroups, other than minority groups of non-immunoglobulin G type, high-risk cytogenetics, and stage I, benefitted with improved PFS, including patients over 75 years of age. The most common adverse events of grade 3 or 4 were hematologic: neutropenia (in 39.9% of the patients in the daratumumab group and in 38.7% of those in the control group), thrombocytopenia (in 34.4% and 37.6%, respectively), and anemia (in 15.9% and 19.8%, respectively). The rate of grade 3 or 4 infections was 23.1% in the daratumumab group and 14.7% in the control group; the rate of treatment discontinuation due to infections was 0.9% and 1.4%, respectively.

Daratumumab-associated infusion-related reactions occurred in 27.7% of the patients. Median OS was not reached in either group at this early follow-up of 15.5 months. Both VRd and D-VMP provide markedly improved PFS and, importantly, this benefit extends to those over 75 years. VRd provides, in addition, improved OS, again including for those over 75 years of age; D-VMP has not yet shown a survival advantage at the early follow-up period (16.5 months v 55 months for VRd). VRd does exhibit increased toxicities compared with Rd, with rates of discontinuation of therapy due to toxicity being 23% versus 10%. D-VMP has been extremely well tolerated up to 16.5 months, with only 0.9% of patients discontinuing therapy for toxicity. Important exclusion criteria in both trials included severe renal dysfunction (30 mL/min for D-VMP v VMP; 40 mL/min for VRd v Rd).

Triplet therapies, therefore, provide improved response rates, longer PFS, and possibly improved OS. In general, the additional disease control attained with triplet therapies must be balanced with the potential increased toxicity in transplant-ineligible patients. Patients unsuitable for triplet therapy still have excellent options for therapy, including doublets such as lenalidomide-dexamethasone and bortezomib-based regimens such as bortezomib, dexamethasone and bortezomib, cyclophosphamide, dexamethasone.

Recommendation 5.4. Physicians/patients should balance the potential improvement in response and disease control with a possible increase in toxicity. Initial dosing should be individualized based on patient age, renal function, comorbidities, functional status, and frailty status. Subsequent dosing may be tailored based on initial response and tolerability (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 5.5. Continuous therapy should be offered over fixed-duration therapy when initiating an immunomodulatory drug or PI-based regimen (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).

Recommendation 6.1. The goal of initial therapy for transplant-ineligible patients should be achievement of the best quality and depth of remission (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 6.2. Depth of response for all patients should be assessed by IMWG criteria regardless of transplant eligibility (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 6.3. There is insufficient evidence to support change in type and length of therapy based on depth of response as measured by conventional IMWG approaches or MRD (Type: informal consensus; Evidence quality: low, harm outweighs benefit; Strength of recommendation: moderate).

Recommendations 6.4. Upon initiation of therapy, one should define patient-specific goals of therapy. Quality of-life assessment (including symptom management and tolerability of treatment) should be assessed at each visit to determine if the goals of therapy are being maintained/met, and this should influence the intensity and duration of treatment. Redefining the goals prospectively, based on response, symptoms, and quality of life, is

recommended (Type: informal consensus; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 6.5. It is recommended that patients be monitored closely with consideration of dose modifications based on levels of toxicity, neutropenia, fever/infection, tolerability of adverse effects, performance status, liver and kidney function, and in keeping with the goals of treatment. (Type: informal consensus; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

Referenzen:

40. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al: Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 371: 906-917, 2014
62. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al: Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* 131:301-310, 2018
66. Gay FM, Scalabrini DR, Belotti A, et al: Carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone (KRd) vs carfilzomib-cyclophosphamide-dexamethasone (KCd) induction: Planned interim analysis of the randomized FORTE trial in newly diagnosed multiple myeloma (NDMM). *J Clin Oncol* 35, 2017 (suppl; abstr 8003)
84. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, et al: Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: A randomised trial. *Lancet Oncol* 11:934-941, 2010
87. Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, et al: Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone in previously untreated multiple myeloma: Updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol* 28:2259-2266, 2010
90. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 359: 906-917, 2008
93. Moreau P, Hulin C, Macro M, et al: VTD is superior to VCD prior to intensive therapy in multiple myeloma: results of the prospective IFM2013-04 trial. *Blood* 127:2569-2574, 2016
116. San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, et al: Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: Results from the APEX phase 3 study. *Leukemia* 22:842-849, 2008
120. Stewart AK, Jacobus S, Fonseca R, et al: Melphalan, prednisone, and thalidomide vs melphalan, prednisone, and lenalidomide (ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma. *Blood* 126:1294-1301, 2015
136. Barlogie B, Smith L, Alexanian R: Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med* 310:1353-1356, 1984
165. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, et al: Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: Meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 118:1239-1247, 2011

NICE, 2016 (last updated: 2018) [7].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Myeloma: diagnosis and management.

Last updated: 25 October 2018

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline covers the diagnosing and managing of myeloma (including smouldering myeloma and primary plasma cell leukaemia) in people aged 16 and over. It aims to improve care for people with myeloma by promoting the most effective tests and treatments for myeloma and its complications.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;

- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

LoE/GoR

- Anwendung von GRADE

Recommendations

Managing newly diagnosed myeloma

- First-line treatment

1.5.3 Bortezomib in combination with an alkylating agent and a corticosteroid is recommended as an option for the first-line treatment of multiple myeloma if:

high-dose chemotherapy with stem cell transplantation is considered inappropriate and the person is unable to tolerate or has contraindications to thalidomide. [This recommendation is from NICE technology appraisal guidance on bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma.]

Hintergrund

4.3.5 The Committee discussed the relative effectiveness of bortezomib in combination with an alkylating agent and a corticosteroid as presented by the Assessment Group. It noted that the evidence for the effectiveness of bortezomib in combination with an alkylating agent and a corticosteroid was derived from a single study (VISTA). This study showed that bortezomib was more effective than melphalan in combination with prednisolone in terms of overall survival and progression-free survival. It noted that survival rates with bortezomib were similar to those for thalidomide but that the two regimens were not compared head-to-head because of differences in participants' characteristics, delivery of the comparator and length of follow-up. The Committee concluded that it was likely that bortezomib in combination with an alkylating agent and corticosteroid improved outcomes to a similar degree to thalidomide in combination with an alkylating agent and corticosteroid.

Literatur

San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. New England Journal of Medicine 2008;359:906-17.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2023) am 05.10.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Multiple Myeloma"]
2	((multiple OR (plasma NEXT cell*)) AND (myeloma OR myelomas)):ti,ab,kw
3	((Kahler NEXT disease*) OR myelomatos*s):ti,ab,kw
4	{OR #1-#3}
5	#4 with Cochrane Library publication date from Oct 2018 to present

Systematic Reviews in PubMed am 05.10.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mj]
2	(multiple[tiab] OR plasma-cell[tiab] OR "plasma cells"[tiab]) AND (myeloma[tiab] OR myelomas[tiab])
3	("Kahler Disease"[tiab]) OR myelomatosis[tiab] OR myelomatoses[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasyntes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR

#	Suchfrage
	epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	((#5) AND ("2018/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in PubMed am 05.10.2023 ¹

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mj]
2	(multiple[tiab] OR plasma-cell[tiab] OR "plasma cells"[tiab]) AND (myeloma[tiab] OR myelomas[tiab])
3	((("Kahler Disease*" [tiab]) OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	((((#5) AND ("2018/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 05.10.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- *Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)*

¹ Das Enddatum der Recherche in Pubmed/Medline wird seit 01/2018 auf „3000“ durch TIM festgelegt. Begründung: das Aufnahme bzw. Erscheinungsdatum neuerer Publikationen sind in der Datenbank (PM/ML) des Öfteren vordatiert, so dass sie durch die Einschränkung des Suchzeitraums nicht miterfasst werden. Zur Abhilfe wird das Enddatum des Suchzeitraums heraufgesetzt.

- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Gil-Sierra MD, Gimeno-Ballester V, Fenix-Caballero S, Alegre-Del Rey EJ.** Network meta-analysis of first-line treatments in transplant-ineligible multiple myeloma patients. *Eur J Haematol* 2020;105(1):56-65.
2. **Giri S, Aryal MR, Yu H, Grimshaw A, Pathak R, Huntington SP, Dhakal B.** Efficacy and safety of frontline regimens for older transplant-ineligible patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *J Geriatr Oncol* 2020;11(8):1285-1292.
3. **Kiss S, Gede N, Soós A, Hegyi P, Nagy B, Imrei M, et al.** Efficacy of first-line treatment options in transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;168:103504.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OL_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLm_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-02.pdf.
6. **Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al.** Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO Joint clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1228-1263.
7. **National Collaborating Centre for Cancer.** Myeloma: diagnosis and management [online]. 10.2018. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016. [Zugriff: 06.10.2023]. (NICE Guideline; Band NG 35). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/resources/myeloma-diagnosis-and-management-pdf-1837394042821>.
8. **Piechotta V, Jakob T, Langer P, Monsef I, Scheid C, Estcourt LJ, et al.** Multiple drug combinations of bortezomib, lenalidomide, and thalidomide for first-line treatment in adults with transplant-ineligible multiple myeloma: a network meta-analysis.

Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2019(11):Cd013487. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013487>.

9. **Ramasamy K, Dhanasiri S, Thom H, Buchanan V, Robinson S, D'Souza VK, Weisel K.** Relative efficacy of treatment options in transplant-ineligible newly diagnosed multiple myeloma: results from a systematic literature review and network meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2020;61(3):668-679.
10. **Sive J, Cuthill K, Hunter H, Kazmi M, Pratt G, Smith D, British Society of Haematology.** Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. *Br J Haematol* 2021;193(2):245-268.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-247

Verfasser	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Namen aller beteiligten Sachverständigen	
Datum der Erstellung	11. Oktober 2023

(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)

Indikation
Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
Beim Multiplen Myelom handelt es sich um eine nicht kurativ behandelbare Erkrankung. In eine Erstlinientherapie wird (bei Erfüllung der Kriterien zur Einleitung einer systemischen Therapie) heute entweder eine Sequenz verschiedener Regime einkalkuliert oder eine maximale Reduktion der Myelom-anzeigenden Biomarker einschließlich der gemessenen „minimalen Resterkrankung“ gleich im ersten Therapieansatz angestrebt. Der Beleg dafür, dass die letztgenannte Maximaltherapie zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und/oder der Myelom-bezogenen Lebensqualität führt, liegt bislang nicht vor, da signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben in der Regel erst nach einer Nachbeobachtungszeit von ca. fünf Jahren erkennbar werden und stark beeinflusst sind von Folgetherapien nach Versagen einer Therapielinie. Der Zulassungsstatus der Arzneimittel und Therapieverfahren spielt eine bedeutende Rolle. Einige Protokolle, für die auf der Grundlage von Studienergebnissen zur Erstlinientherapie ein ausgeprägter Effekt auf die Myelom-anzeigenden Biomarker postuliert wird, kommen bislang für die Versorgungspraxis in Deutschland nicht infrage. Die folgenden Ausführungen orientieren sich an aktuellen Leitlinien (1-5), wobei auf Grund der rasch aufeinanderfolgenden Zulassungsänderungen selbst Leitlinien und Übersichtsarbeiten aus den Jahren 2021 und 2022 nicht mehr ganz aktuell sind. Die aktuellsten Leitlinien werden von dem US-amerikanischen NCCN publiziert (4), orientieren sich aber nicht am europäischen Zulassungsstatus. Es ist unstrittig, dass das Muster zytogenetischer Aberrationen in den Myelomzellen einen Einfluss auf die Prognose hat. In der britischen Myelom-Leitlinie (5) werden die Hochrisiko-Aberrationen wie folgt dargestellt:

High risk	
Cytogenetic abnormality	Prevalence (%)
t(4;14)	15
t(14;16)	2–3
t(14;20)	1
17p–	10
1p–	10
1q+	35–40

Es ist bislang aber keine international konsentrierte Klassifikation dieser Aberrationen und ihrer Frequenzen verfügbar. Außer der britischen Leitlinie (5) wird das zytogenetische Risikoprofil auch nicht zur Entscheidung über die Erstlinientherapie bei nicht transplantationsgeeigneten Patientinnen und Patienten verwendet.

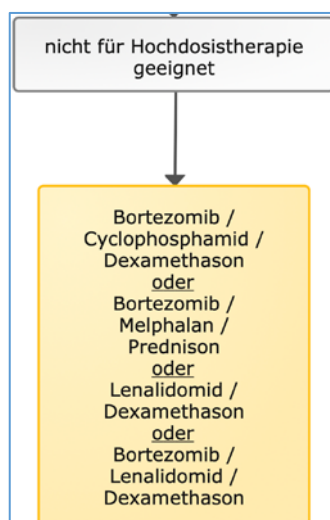
Da für die **Erhaltungstherapie** bei nicht transplantationsgeeigneten Patientinnen und Patienten in Deutschland keine Substanz zugelassen ist, wird auf die Erhaltungstherapie nicht eingegangen.

Erstlinientherapie bei nicht transplantationsgeeigneten Patientinnen und Patienten:

Bei Patientinnen und Patienten, für die eine ASZT **ungeeignet** ist, wird als Induktionstherapie häufig die Kombination des Proteasomeninhibitors Bortezomib mit Dexamethason und Cyclophosphamid (VCd) oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason und ggf. auch zusätzlich mit Bortezomib (Rd oder VRd) verabreicht. Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Dexamethason ist hier ebenfalls zugelassen.

Die aktuellen Leitlinien der DGHO, der AWMF, der ESMO/EHA, der NCCN und der BSH geben für die Erstlinientherapie nicht transplantationsgeeigneter Patientinnen und Patienten folgende Empfehlungen:

DGHO/Onkopedia-Leitlinie 2018 (1):

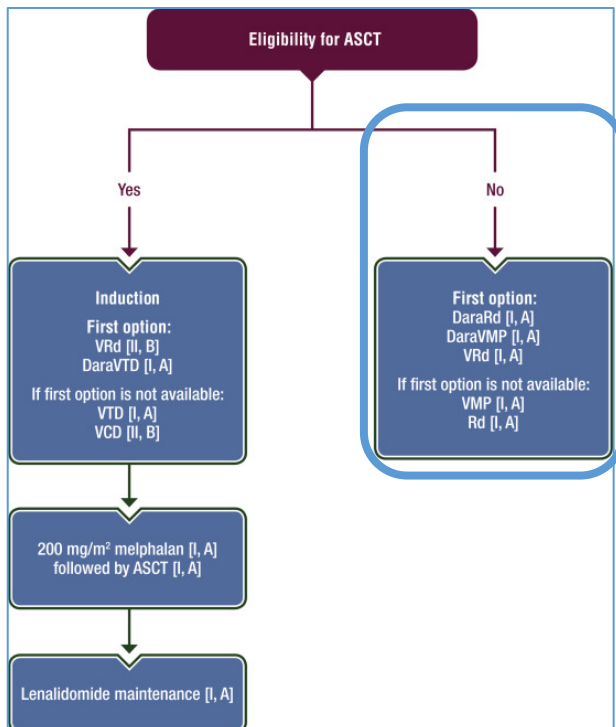


AWMF 2022 (2):

13.44	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Nicht transplantationsfähige Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten sollten initial mit einer 3- oder 4-fach Kombination behandelt werden.
GRADE	[364]; [366]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse (periphere Neuropathie)
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Angaben zur empfohlenen Therapieauswahl werden in der Leitlinie nicht gemacht.

European Society of Medical Oncology (ESMO)/European Hematology Association (EHA) 2021 (3):



Rahmung nicht im Originaldokument. DaraRd = Daratumumab – Lenalidomid – Dexamethason; DaraVMP = Daratumumab – Bortezomib – Melphalan – Prednison; VRd = Bortezomib – Lenalidomid – Dexamethason; VMP = Bortezomib – Melphalan – Prednison; Rd = Lenalidomid – Dexamethason.

NCCN 1.2024 (4):

PRIMARY THERAPY FOR NON-TRANSPLANT CANDIDATES ^{a-d}	
Preferred Regimens	
- Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) - Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1)	
Other Recommended Regimens	
- Daratumumab/bortezomib/melphalan/prednisone (category 1) - Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone^k	Daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone
Useful In Certain Circumstances	
- Lenalidomide/low-dose dexamethasone (category 1)^m - Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone^e - Bortezomib/dexamethasone	- Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone (VRD-lite) for frail patients - Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone^{f,k} - Lenalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone

British Society of Haematology 2021 (5):

- NTE patients may receive a PI or non-PI-based treatment regimen.
- Patients with high-risk cytogenetics should receive a bortezomib/corticosteroid-based regimen if possible.
- For others, a lenalidomide-based, non-PI containing regimen is also acceptable, and may be preferred for patient-based factors.
- For NTE patients, an alkylating agent (cyclophosphamide or melphalan) or IMiD (thalidomide or lenalidomide) agent may be added to a bortezomib/corticosteroid-based regimen.
- Lenalidomide is preferred to thalidomide.

NTE = nicht transplantationsgeeignet (non-transplant eligible); PI = Proteasomeninhibitor, z. B. Bortezomib; IMiD = immunmodulierende Substanz

Als **zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinienbehandlung nicht transplantationsgeeigneter Patientinnen und Patienten** ergeben sich in der Versorgungspraxis folgende Optionen:

- Bortezomib – Cyclophosphamid – Dexamethason (VCd)
- Bortezomib – Lenalidomid – Dexamethason (VRd)
- Daratumumab – Lenalidomid – Dexamethason (Dara-Rd)
- Daratumumab – Bortezomib – Melphalan-Prednison (Dara-VMP)
- Lenalidomid – Dexamethason (Rd; insbesondere bei Patienten mit hoher Komorbidität)

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? *(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Ja, vor allem sind eine vorbestehende Polyneuropathie, eine vorbestehende Niereninsuffizienz und der Allgemeinzustand (Karnofsky-Index oder ECOG Performance Score) zu beachten. Zum **zytogenetischen** Risikomuster wird auf die Ausführungen weiter oben verwiesen.

Zudem ist der jeweilige **Zulassungsstatus** der erwähnten Substanzen zu berücksichtigen (obwohl dieser in den aktuellen Leitlinien nicht immer zugrunde gelegt wird). Der aktuelle Stand (1. Oktober 2023) der **Zulassungen in Deutschland für die Erstlinientherapie des Myeloms** ist im Folgenden aufgeführt.

- **Bortezomib** ist in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem Multiplen Myelom zugelassen, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
- **Lenalidomid** ist zugelassen in Kombination mit Dexamethason, oder Bortezomib und Dexamethason, oder Melphalan und Prednison für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem Multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind.
- **Daratumumab** ist zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder mit Bortezomib, Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
- **Melphalan** ist zugelassen zur Behandlung des multiplen Myeloms ohne Spezifizierung der Therapielinie.

- **Thalidomid** in Kombination mit Melphalan und Prednison ist zugelassen für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem Multiplen Myelom ab einem Alter von ≥ 65 Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht infrage kommt.
- **Carfilzomib** ist für die Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms nicht zugelassen.

Referenzliste:

1. Wörmann B, Driessen C, Einsele H, Goldschmidt H, Gonsilius E, Kortüm M et al. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (Hrsg.). Onkopedia-Leitlinie Multiples Myelom; Mai 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (Hrsg.) für die Leitliniengruppe. S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom; Langfassung 1.0; AWMF-Register-Nummer: 018/035OL; Februar 2022. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL.html>.
3. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al: Multiple myeloma: EHA-ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021; 32: 309-322.
4. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson LD; Baljevic M, Campagnaro E et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Multiple Myeloma; National Comprehensive Cancer Network (NCCN); Version 1.2024, 22. September 2023. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
5. Sive J, Cuthill K, Hunter H, Kazmi M, Pratt G, Smith D. Guidelines on the diagnosis, investigation and initial treatment of myeloma: a British Society for Haematology/UK Myeloma Forum Guideline. *Br J Haematol* 2021; 193(2):245–68. doi: 10.1111/bjh.17410.

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-247

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Sachverständige	
Datum	22. Oktober 2023

Indikation
Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<u>Zusammenfassung</u> Bei der Bewertung der Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation ist es wichtig einzuschätzen, ob die Patientinnen und Patienten (Pat.) ggf. nach Ansprechen auf die Therapie einen transplantationsfähigen Zustand erreichen können. Unterschieden wird dabei zwischen einer Kontraindikation zur Transplantation aufgrund der Grundkrankheit des Multiplen Myeloms oder unabhängiger Komorbidität. Standard in der Erstlinientherapie bei Pat., die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von: Daratumumab / Lenalidomid / niedrig dosiertes Dexamethason (DaraRd) Daratumumab / Bortezomib / Melphalan / Prednisolon (DaraVMP) Bortezomib / Lenalidomid / niedrig dosiertes Dexamethason (VRd) Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (VCD) Lenalidomid / niedrig dosiertes Dexamethason (Rd) Standard ist auch eine ergänzende, osteoprotektive Therapie.

Stand des Wissens

Bei Patienten, die aufgrund von Komorbidität nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind, gibt es eine Vielzahl von möglichen Kombinationen. Die aktuelle S3 Leitlinie empfiehlt, dass nicht transplantationsfähige Pat. ohne schwerwiegende Komorbiditäten initial mit einer 3- oder 4-fach Kombination behandelt werden sollten [1]. Die zugrunde liegende Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

Daratumumab / Lenalidomid / niedrig dosiertes Dexamethason (DaraRd)

In der MAIA-Studie führte Daratumumab/Lenalidomid/Dexamethason gegenüber Lenalidomid/Dexamethason zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,53; $p < 0,0001$) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,68; $p = 0,0013$) [2, 3]. Das geschätzte 5-Jahres Gesamtüberleben lag bei 66,3% vs. 53,1%.

Bortezomib / Lenalidomid / niedrig dosiertes Dexamethason (VRd)

Die VRd-Kombination führte in der Erstlinientherapie gegenüber Lenalidomid/Dexamethason (Rd) zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (HR 0,742; $p = 0,003$) und der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,709; $p = 0,0114$). Die Rate hämatologischer und nicht-hämatologischer Nebenwirkungen war etwa gleich, die Rate schwerer Polyneuropathien höher mit VRd vs. Rd [4, 5], allerdings wurde Bortezomib intravenös gegeben. Eine Variante bei älteren Pat. ist das sog. VRd-lite mit Dosisreduktion von Bortezomib durch einmal wöchentliche Gabe. Ziel ist die Reduktion der Rate an Infektionen und an Polyneuropathien [6].

Daratumumab / Bortezomib / Melphalan / Prednisolon (DaraVMP)

Die Hinzunahme von Daratumumab zu VMP führte in der ALCYONE-Studie gegenüber VMP zu einem signifikant besseren Ansprechen und längerem PFS (HR 0,42; $p < 0,0001$) und Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (HR 0,60; $p = 0,0003$) [7, 8].

Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (VCD)

Diese Kombination führt gegenüber Bortezomib/Dexamethason zu höheren Ansprechraten. Zu den relevanten Nebenwirkungen gehören Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie und Polyneuropathie.

Lenalidomid / niedrig dosiertes Dexamethason (Rd)

Diese Zweifachkombination führt gegenüber Melphalan/Prednison/Thalidomid zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [9]. Zu den relevanten Nebenwirkungen gehören Neutropenie, Thrombozytopenie und Thrombembolien.

Bortezomib / Melphalan / Prednisolon (VMP)

Die Kombination führt gegenüber Melphalan / Prednison zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit [10]. Zu den relevanten Nebenwirkungen gehören Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie und Polyneuropathie. Bei vielen Patienten ist aufgrund

der Hämatotoxizität eine Dosisanpassung erforderlich. VMP ist dem DaraVMP in Bezug auf das Gesamtüberleben unterlegen.

Nur wenige der neueren Schemata wurden direkt miteinander verglichen. Die Mehrzahl der Studien zur Induktionstherapie hat Patienten entweder mit einer festen Zahl von Zyklen bis zum Progress oder bis zum Auftreten intolerabler Toxizität behandelt. Bisher liegen nur die Ergebnisse der FIRST-Studie vor, die eine kontinuierliche Therapie mit einer „fixed duration“-Therapie verglichen hat (FIRST Studie). Dabei führte die kontinuierliche Behandlung mit Lenalidomid (Rd) zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien-, nicht des Gesamtüberlebens [11]. Subgruppenanalysen zeigen, dass Patienten mit $\geq$ VGPR den größten Nutzen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben hatten.

Die zusätzliche Therapie mit osteoprotektiven Arzneimitteln ist bei Knochenbeteiligung und während einer Glukokortikoid-haltigen Therapie indiziert, d.h. bei Patienten mit mindestens einer Osteolyse [12, 13]. Neben den Bisphosphonaten steht auch der Anti-RANKL-Antikörper Denosumab zur Verfügung.

Sowohl unter Zoledronsäure als auch unter Denosumab kann es zu einer Hypokalzämie kommen, weshalb bei beiden Substanzen Calcium und ggf. Vitamin D3 substituiert werden sollten.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind in einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe enthalten.

Bei der Erstlinie der Älteren sind auch die Organfunktion, vor allem die Nierenfunktion zu berücksichtigen, im Idealfall in Form eines Komorbiditätsassessments.

Referenzliste:

1. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2021. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
2. Facon T, Kumar S, Plesner T et al.: Daratumumab Plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma. N Engl J Med 380:2104-2115, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1817249](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1817249)
3. Facon T, Kumar SK, Plesner T et al.: Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 22: 1582-1596, 2021: DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00466-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00466-6)
4. Durie BGM, Hoering A, Abidi MH et al.: Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 389:519-527, 2017. DOI: [10.1016/S0140-6736\(16\)31594-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31594-X)
5. Durie BGM, Hoering A, Sexton R et al.: Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). Blood Cancer J 10:53, 2020. DOI: [10.1038/s41408-020-0311-8](https://doi.org/10.1038/s41408-020-0311-8)

6. O'Donnell EK, Laubach JP, Yee AJ et al.: A phase 2 study of modified lenalidomide, bortezomib and dexamethasone in transplant-ineligible multiple myeloma *Brit J Haematol* 182:222-230, 2018. <https://doi.org/10.1111/bjh.15261>
7. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M et al.: Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med* 378:518-528, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1714678](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714678)
8. Mateos MV, Cavo M, Blade J et al.: Overall survival with daratumumab, bortezomib, melphalan, and prednisone in newly diagnosed multiple myeloma (ALCYONE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 395:132-141, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32956-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32956-3)
9. Benboubker L, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al.: Lenalidomide and dexamethasone in transplant-ineligible patients with myeloma. *N Engl J Med* 371:906-917, 2014. DOI: [10.1056/NEJMoa1402551](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1402551)
10. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK et al.: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 359:906-917, 2008. DOI: [10.1056/NEJMoa0801479](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801479)
11. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A et al.: Final analysis of survival outcomes in the phase 3 FIRST trial of up-front treatment for multiple myeloma. *Blood* 131:301-310, 2018. DOI: [10.1182/blood-2017-07-795047](https://doi.org/10.1182/blood-2017-07-795047)
12. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M et al.: European Myeloma N. European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica* 100:1254-1266, 2015. DOI: [10.3324/haematol.2014.117176](https://doi.org/10.3324/haematol.2014.117176)
13. Terpos E, Roodman GD, Dimopoulos MA: Optimal use of bisphosphonates in patients with multiple myeloma. *Blood* 121:3325-3328, 2013. DOI: [10.1182/blood-2012-10-435750](https://doi.org/10.1182/blood-2012-10-435750)