

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Isatuximab (Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason)

Vom 4. November 2021

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekostenermittlung.....	27
4. Verfahrensablauf.....	27
5. Beschluss	30
6. Anhang	42
B. Bewertungsverfahren	51
1. Bewertungsgrundlagen	51
2. Bewertungsentscheidung.....	51
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	51
2.2 Nutzenbewertung	51
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	52
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	53
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	57
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	58
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	58
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	60
5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	60

5.2	Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM), German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)	86
5.3	Stellungnahme der Oncopeptides GmbH	101
5.4	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	106
5.5	Stellungnahme der Karyopharm Therapeutics Inc.	116
5.6	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS).....	124
5.7	Stellungnahme der Amgen GmbH	133
5.8	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	140
5.9	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH	147
5.10	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	153
5.11	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	158
D.	Anlagen	165
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	165
2.	Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	179
3.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	196

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln 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 folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patientinnen und 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 28. September 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer einen Antrag auf Verlegung des Zeitpunktes für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens für Isatuximab in dem Anwendungsgebiet „in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien“ nach § 35a Abs. 5b SGB V gestellt.

In seiner Sitzung am 20. November 2020 hat der G-BA dem Antrag auf Verlegung des maßgeblichen Zeitpunktes gemäß § 35a Abs. 5b SGB V stattgegeben.

Die Nutzenbewertung von Isatuximab in dem Anwendungsgebiet „in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien“ beginnt zeitgleich mit der Nutzenbewertung von Isatuximab in dem neuen Anwendungsgebiet „in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie“, spätestens innerhalb von vier Wochen nach Zulassung des neuen Anwendungsgebietes „in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie“ gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 2 Verfo, spätestens sechs Monate nach dem maßgeblichen Zeitpunkt des Anwendungsgebietes „in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien“. Als Beginn der 6-Monatsfrist wird der Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens des Arzneimittels mit dem Anwendungsgebiet „in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien“ bestimmt.

Am 15. April 2021 hat Isatuximab die Zulassungserweiterung für das Anwendungsgebiet „in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie“ erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 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, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 10. Mai 2021 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 2 der Verfahrensordnung (Verfo) des G-BA zum Wirkstoff Isatuximab mit dem Anwendungsgebiet

„Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. August 2021 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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:

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Isatuximab (Sarclisa) gemäß Fachinformation

Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. November 2021):

Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
oder
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason
oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 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.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Isatuximab Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Belantamab-Mafodotin, Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Interferon alfa-2b, Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Selinexor und Vincristin.

Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner sowie an die Art der vorangegangenen Therapie gebunden.

zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt somit im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Betracht.

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

- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
- Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019
- Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 2. April 2020
- Ixazomib – Beschluss vom 6. Juli 2017
- Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021
- Daratumumab – Beschluss vom 15. Februar 2018
- Belantamab-Mafodotin – Beschluss vom 4. März 2021

zu 4. Der allgemeine anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellung des G-BA beruht, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. 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.

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.

Gemäß Zulassungsstatus und zugrunde liegender Evidenz wird für die Behandlung von Erwachsenen, welche bereits zwei Vortherapien erhalten haben, vornehmlich auf die Wirkstoffe Bortezomib, Carfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab, Ixazomib, Lenalidomid, Panobinostat und Pomalidomid abgestellt.

In der Nutzenbewertung zu Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason konnte mit Beschluss vom 17. März 2016 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom nach zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, für die Dexamethason (hochdosiert) die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, festgestellt werden. Für Patientinnen und Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) nicht die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Für Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, wurde mit Beschluss vom 2. April 2020 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason festgestellt. Für Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason erfolgt parallel zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren eine Neubewertung nach Fristablauf.

Zudem wurde für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Für Carfilzomib wurde in den Nutzenbewertungen mit Beschluss vom 15. Februar 2018 jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowohl für die Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid plus Dexamethason als auch für die Zweifachkombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib plus Dexamethason festgestellt. Demgegenüber ist ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason gegenüber Carfilzomib und Dexamethason nicht belegt (Beschluss vom 15. Juli 2021). Daher wird diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Ebenfalls mit Beschluss vom 15. Februar 2018 wurde für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason ausgesprochen.

In der Nutzenbewertung von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason konnte mit Beschluss vom 6. Juli 2017 festgestellt werden, dass ein Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom nach mindestens einer Vortherapie gegenüber Lenalidomid und Dexamethason vorliegt, dieser jedoch nicht quantifizierbar ist. Die Geltungsdauer des entsprechenden Beschlusses vom 6. Juli 2017 wurde bis zum 1. November 2021 befristet. Daher wird auch diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Auch bei Erwachsenen, die bereits zwei Vortherapien erhalten haben, wird den Zweifachkombinationen aus Bortezomib und Doxorubicin (pegyliert, liposomal), Bortezomib und Dexamethason, Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib und

Dexamethason sowie Pomalidomid und Dexamethason aufgrund von unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, die therapierelevant sein können, ein entsprechender Stellenwert beigemessen. Aus diesem Grund werden diese Optionen als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason bzw. Lenalidomid und Dexamethason sowie Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason sind bereits für die Therapie von Patientinnen und Patienten mit nur einer vorhergehenden Therapielinie zugelassen. Den Nutzenbewertungen lagen jedoch Studien zugrunde, in welchen in beträchtlichem Ausmaß Patientinnen und Patienten mit mindestens zwei vorherigen Therapien eingeschlossen worden waren. Demgemäß liegt auch für die vorliegende Indikation Studienevidenz vor. Somit werden diese Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Patientengruppe erachtet.

Unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz und des jeweiligen Zulassungsstatus werden die Therapieoptionen Daratumumab in der Monotherapie (Beschluss vom 15. Februar 2018), Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Beschluss vom 17. März 2016), Belantamab-Mafodotin (4. März 2021) und Selinexor nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen. Gleiches gilt für die neu zugelassenen Therapieoptionen Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason wie auch Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, für die parallel zum vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren die Nutzenbewertungen erfolgen.

In der Gesamtbetrachtung der Evidenz werden Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin, Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason, Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im vorliegenden Anwendungsgebiet als gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen betrachtet.

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

2.1.3. Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason wie folgt bewertet:

Für die Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Isatuximab basiert auf der laufenden, pivotalen Studie ICARIA-MM. Hierbei handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der die Dreifachkombination aus Isatuximab, Pomalidomid

und Dexamethason (Isa-Pd) mit der Zweifachkombination Pomalidomid und Dexamethason (Pd) verglichen wird.

In der Studie werden Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben, untersucht. Für den Studieneinschluss mussten die Patientinnen und Patienten nach einer Behandlung mit Lenalidomid oder einem Proteasom-Inhibitor ein Rezidiv erlitten haben oder eine Therapierefraktärität aufweisen oder eine nicht tolerierbare Toxizität entwickelt haben. Zudem musste eine Therapierefraktärität gegenüber der letzten Vortherapie vorliegen. Patientinnen und Patienten mit primär refraktärem Myelom sowie mit einem Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) ≥ 2 waren ausgeschlossen.

Von insgesamt 307 Patientinnen und Patienten wurden 154 dem Interventionsarm und 153 dem Kontrollarm zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl der Vortherapien (2 oder 3 vs. ≥ 4 Therapielinien). Ein Wechsel von der Vergleichstherapie zur Interventionstherapie ist nicht möglich.

Zum Studienbeginn wiesen 66 % der Patientinnen und Patienten 2 oder 3 vorheriger Therapielinien und 34 % mehr als 3 vorherige Therapielinien auf. Bei 23 % der Patientinnen und Patienten lag das Revised International Staging System (R-ISS)-Stadium I, bei 64 % das RISS-Stadium 2 und bei 13 % das R-ISS-Stadium III vor.

Für die Studie ICARIA-MM liegen 2 Datenschnitten vor. Bei dem ersten Datenschnitt handelt es sich um den primären Datenschnitt mit Analysen zum primären Endpunkt PFS, Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität (11. Oktober 2018) sowie Nebenwirkungen (22. November 2018). Darüber hinaus wurde auf der Grundlage des Protokoll-Amendments 6 am 1. Oktober 2020 ein zweiter Datenschnitt zum Gesamtüberleben nach Erreichen von 90 % der 220 Todesfälle, die für die finale Analyse erforderlich sind, durchgeführt. Zum zweiten Datenschnitt liegen Analysen zum Gesamtüberleben und den Nebenwirkungen vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität die Ergebnisse des 1. Datenschnitts und für das Gesamtüberleben und Nebenwirkungen aufgrund der längeren Beobachtungsdauer die Ergebnisse des 2. Datenschnitts herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Gesamt mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird somit kein Zusatznutzen für Isa-Pd festgestellt.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist der primäre Endpunkt der Studie ICARIA-MM. Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien.

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd) gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd).

Bei dem 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 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 Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Krankheitssymptomatik wird in der ICARIA-MM-Studie anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte und ≥ 15 % der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung sowie für die Zeit bis zu 1. Verbesserung und Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung vor.

Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.

Die Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik kann ein eigenes Therapieziel in der vorliegenden Indikation darstellen. Anhand der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier für die Nutzenbewertung und den im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Analysen ist jedoch festzustellen, dass in der Gesamtbetrachtung der Ausgangswerte zu Studienbeginn sowie der vorliegenden Responderanalysen der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung in relevantem Umfang übersteigt. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung des zu erwartenden progredienten Krankheitsverlauf werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur Verschlechterung herangezogen.

In Bezug auf die Auswertungen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung war auf der Grundlage der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Operationalisierung der Endpunkte im Dossier für die Nutzenbewertung u.a. unklar, wie Patientinnen und Patienten in der Auswertung eingingen, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung hatten.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer u.a. diesbezügliche ergänzende Informationen und Sensitivitätsanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung nachgereicht. In diesen zusätzlichen Analysen wurden Patientinnen und Patienten, bei denen zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung, als non-responder gewertet.

Die nachgereichten Sensitivitätsanalysen zur dauerhaften Verschlechterung sind konsistent mit den Ergebnissen zur dauerhaften Verschlechterung aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, womit die mit dem Dossier vorgelegten Auswertungen als adäquat erachtet werden.

Insgesamt liegen somit geeignete Auswertungen sowohl für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung als auch für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor. Gleichwohl beide Operationalisierungen als patientenrelevant erachtet werden, werden der vorliegenden

Bewertung die Auswertungen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zugrunde gelegt, da eine Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, für die Patientinnen und Patienten aufgrund der Dauerhaftigkeit eine höhere Relevanz zugesprochen wird.

In Hinblick auf die dauerhafte Verschlechterung der Krankheitssymptomatik zeigen sich für Schmerzen und Diarrhö statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Isa-Pd gegenüber Pd. Hinsichtlich der Ergebnisse verbleiben jedoch Unsicherheiten. Demnach sind die Erhebungszeitpunkte des EORTC nicht geeignet, die Auswirkungen der infusionsbedingten Reaktionen auf die Symptomatik zu erfassen, da die Erhebung vor Gabe der Medikation erfolgte und die infusionsbedingten Reaktionen somit nicht in den vom Fragebogen abgefragten Zeitraum fallen.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wird in der ICARIA-MM-Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen operationalisiert als die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung sowie Zeit bis zu 1. Verbesserung und Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung vor. Die Auswertungen erfolgten zu den Responsekriterien ≥ 7 Punkte, ≥ 10 Punkte sowie 15 % der Skalenspannweite (0–100).

Unter Berücksichtigung der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ zur Verbesserung sowie Verschlechterung werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands herangezogen.

Für keines der Responsekriterien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt ergeben sich in der Endpunktkategorie Morbidität Vorteile für Isa-Pd gegenüber Pd in den Krankheitssymptomen Schmerzen und Diarrhö. Unsicherheiten verbleiben, da die Auswirkungen der infusionsbedingten Reaktionen auf die Symptomatik nicht in den vom Fragebogen abgefragten Zeitraum fallen.

Lebensqualität

Die Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgt in der ICARIA-MM-Studie anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus (Gesamteinschätzung) des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte und ≥ 15 % der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung sowie für die Zeit bis zur 1. Verbesserung und Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung vor.

Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte zur Beurteilung der Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen.

Unter Berücksichtigung der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ zur Verbesserung sowie Verschlechterung werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität herangezogen.

Es zeigen sich für den globalen Gesundheitsstatus und die Rollenfunktion statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zu Gunsten von Isa-Pd gegenüber Pd. Hinsichtlich der Ergebnisse verbleiben jedoch Unsicherheiten. Demnach sind die Erhebungszeitpunkte des EORTC nicht geeignet, die Auswirkungen der infusionsbedingten Reaktionen auf die Lebensqualität zu erfassen, da die Erhebung vor Gabe der Medikation erfolgte und die infusionsbedingten Reaktionen somit nicht in den vom Fragebogen abgefragten Zeitraum fallen.

Insgesamt liegen in der Endpunktkategorie Lebensqualität somit Vorteile für Isa-Pd gegenüber Pd für den globalen Gesundheitsstatus und die Rollenfunktion vor. Unsicherheiten verbleiben, da die Auswirkungen der infusionsbedingten Reaktionen auf die Lebensqualität nicht in den vom Fragebogen abgefragten Zeitraum fallen.

Nebenwirkungen

Entsprechend des Studienprotokolls der Studie ICARIA-MM wurden Laborwerte nur dann als unerwünschtes Ereignis (UE) berichtet, wenn diese zum Abbruch der Behandlung führten oder eine Dosismodifikation zur Folge hatten oder ein schwerwiegendes UE (SUE) oder Adverse Event of Special Interest (AESI) waren. Dies führte potenziell zu einer unvollständigen Erfassung der UE, insbesondere der schweren UE.

Die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde gelegten Ergebnisse der Endpunktkategorie Nebenwirkungen sind folglich mit Unsicherheiten behaftet, insbesondere in Bezug auf die schweren UE.

Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt

Bei nahezu allen Studienteilnehmern traten UE auf. Die Ergebnisse werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE)

Es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Zeit bis zum Auftreten von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Isa-Pd gegenüber Pd.

Therapieabbrüche aufgrund von UE (≥ 1 Wirkstoffkomponente)

Im Dossier für die Nutzenbewertung wurden lediglich Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vorgelegt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zudem Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente nachgereicht, welche für die vorliegende Bewertung als sachgerecht erachtet werden, da Patientinnen und Patienten nach dem Abbruch einzelner Wirkstoffe mit den verbleibenden Wirkstoffen weiter behandelt werden konnten.

Auf der Grundlage der Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Für das UE Bronchitis (PT) und das schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC) zeigen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Isa-Pd gegenüber Pd.

Für das UE Infusionsbedingte Reaktionen legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier für die Nutzenbewertung verschiedene Operationalisierungen vor. Die Operationalisierungen sind nicht geeignet, Aussagen zum Endpunkt Infusionsbedingte Reaktionen zu treffen. Aufgrund einer i.v.-Gabe nur im Interventionsarm konnten Ereignisse im Zusammenhang mit einer Infusion unter der Studienmedikation grundsätzlich nur im Interventionsarm erfasst werden. Darüber hinaus gingen die im Zusammenhang mit der Diagnose einer Infusionsreaktion stehenden jeweils zugrunde liegenden individuellen Symptome nicht in die

allgemeine UE Auswertung der Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) ein. In der Folge führt dies zu einer unvollständigen Erfassung der Ereignisse in den betroffenen Symptomen (wie z. B. PT Dyspnoe und PT Husten) in den vorgelegten Auswertungen zu PT / SOC.

Auch erfolgte die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgenommene Einteilung in die Schweregrade für das PT nicht anhand der spezifischen CTCAE-Kriterien für die einzelnen Symptome. Somit kommt es zu einer potenziellen Unterschätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) im Interventionsarm.

Im Ergebnis liegen zum Endpunkt Infusionsbedingte Reaktionen aufgrund der genannten Unsicherheiten für keine der vorgelegten Operationalisierungen verwertbare Daten vor.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergibt sich für Isa-Pd im Vergleich zu Pd ein Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Bronchitis und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3).

Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd) liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie ICARIA-MM Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

In der noch laufenden Studie wird die Dreifachkombination Isa-Pd mit der Zweifachkombination aus Pomalidomid und Dexamethason (Pd) verglichen.

Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Für die patientenberichteten Endpunkte legte der pharmazeutische Unternehmer sowohl Auswertungen der Zeit bis zur erstmaligen und dauerhaften Verbesserung als auch der Zeit bis zur erstmaligen und dauerhaften Verschlechterung auf der Grundlage der Messinstrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D VAS vor. In der Gesamtbetrachtung der Ausgangswerte zu Studienbeginn sowie der vorliegenden Responderanalysen übersteigt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung in relevantem Umfang. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung des zu erwartenden progredienten Krankheitsverlauf werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur Verschlechterung herangezogen. Da eine Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, für die Patientinnen und Patienten aufgrund der Dauerhaftigkeit eine höhere Relevanz zugesprochen wird als eine erstmalige Verschlechterung, werden der vorliegenden Bewertung die Analysen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zugrunde gelegt.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich diesbezügliche Vorteile für Isa-Pd gegenüber Pd in den Symptomen Schmerzen und Diarrhö, für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Vorteile für Isa-Pd im globalen Gesundheitsstatus und der Rollenfunktion vor.

In den Nebenwirkungen zeigt sich für Isa-Pd im Vergleich zu Pd ein Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail liegen bezüglich der spezifischen unerwünschten Ereignisse Bronchitis und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3) Nachteile für Isa-Pd im Vergleich zu Pd vor.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen den Vorteilen von Isa-Pd in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Nachteil bei den Nebenwirkungen gegenüber. Der Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) wird als moderat erachtet und erreicht nicht ein Ausmaß, welches die positiven Effekte von Isa-Pd in der

krankheitsspezifischen Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Frage stellt.

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, ein geringer Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason vorliegt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der noch laufenden, offen, randomisierten und kontrollierten Phase-III-Studie ICARIA-MM.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Da der Nutzenbewertung die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde liegen, können hinsichtlich der Aussagesicherheit maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet.

Aufgrund des offenen Studiendesigns sind insbesondere die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten als potenziell hoch verzerrt anzusehen und somit nur von begrenzter Aussagekraft.

Die Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten sind zudem mit Unsicherheiten behaftet, da die Auswirkungen der infusionsbedingten Reaktionen auf die Morbidität und Lebensqualität nicht in den vom Fragebogen abgefragten Zeitraum fallen.

Aufgrund einer potenziell unvollständigen Erfassung der unerwünschten Ereignisse, insbesondere der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), und fehlenden verwertbaren Daten zu den infusionsbedingten Reaktionen, bestehen ferner Unsicherheiten hinsichtlich der Ergebnisse der Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit Unsicherheiten behaftet, welche in der Summe zur Einschränkung der Aussagesicherheit führen. Im Ergebnis wird die Aussagesicherheit des festgestellten Zusatznutzens in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Sarclisa mit dem Wirkstoff Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason.

Isatuximab ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin
- oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
- oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Es liegen Ergebnisse aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie ICARIA-MM vor, in der Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd) mit Pomalidomid und Dexamethason (Pd) verglichen wird.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung liegen für Isa-Pd in der Endpunktkategorie Morbidität Vorteile in den Symptomen Schmerzen und Diarrhö und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im globalen Gesundheitsstatus und der Rollenfunktion vor.

Für die Nebenwirkungen zeigt sich für Isa-Pd ein Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3). Der Nachteil wird als moderat erachtet und erreicht nicht ein Ausmaß, welches die positiven Effekte in der krankheitsspezifischen Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Frage stellt.

Unsicherheiten verbleiben für die patientenberichteten Endpunkte, da Auswirkungen der infusionsbedingten Reaktionen auf die Morbidität und Lebensqualität nicht in den vom Fragebogen abgefragten Zeitraum fallen und für die Nebenwirkungen aufgrund einer potenziell unvollständigen Erfassung und fehlenden Daten zu infusionsbedingten Reaktionen.

In der Gesamtschau stellt der G-BA fest, dass für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason vorliegt.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

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: 7. Oktober 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Isatuximab soll 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 EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken enthält Anweisungen 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 ca. 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. Oktober 2021).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt.

Behandlungsdauer:

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/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin wird eine Therapiedauer von 8 Zyklen angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

Für die Kostenberechnung wird in den Kombinationstherapien mit Dexamethason an den Tagen der intravenösen Daratumumab- oder Isatuximab-Infusion davon ausgegangen, dass die Dexamethason-Dosis i.v. als Prämedikation vor der Infusion gegeben wird und an den anderen Tagen die Dexamethason-Gabe oral erfolgen kann.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>				
Isatuximab	Zyklus 1: an 1, 8, 15 und 22 28-Tage-Zyklus ab Zyklus 2: an 1 und 15 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	2 - 4	<u>1. Jahr:</u> 28
Pomalidomid	an Tag 1 -21 eine 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	an 1, 8, 15 und 22 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	0 - 2	24
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Carfilzomib	<u>1. -12. Zyklus</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 <u>ab 13. Zyklus</u> Tag 1, 2, 15, 16 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	<u>1. -12. Zyklus</u> 6	<u>1. Jahr</u> 76
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Carfilzomib	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	6	78
Dexamethason	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22,23 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	8	104
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	4	16 - 32
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 21-Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	8	32 - 64
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	Tag 4 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	1	8
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>				
Lenalidomid	Tag 1- 21	13 Zyklen	21	273

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	28-Tage Zyklus			
Dexamethason	<u>1. - 4. Zyklus</u> Tag 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20 <u>ab 5. Zyklus</u> Tag 1 - 4 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 4. Zyklus</u> 12	<u>1. Jahr</u> 84
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1, 15 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 2. Zyklus</u> 4 <u>ab 3. Zyklus</u> 2	<u>1. Jahr</u> 30
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
<i>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 2. Zyklus</u> 4 <u>ab 3. Zyklus</u> 1	<u>1. Jahr</u> 19
Pomalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage- Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
<i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>				
Pomalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage- Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Daratumumab	Woche 1 - 8: 1 x alle 7 Tage Woche 9 - 24: alle 14 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 23 <u>Folgejahr:</u> 13	1	<u>1. Jahr:</u> 23
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22	13 Zyklen	<u>1. Jahr:</u>	<u>1. Jahr:</u>

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	28 - Tage Zyklus		0 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 - 6) 3 (ab Zyklus 7)	29
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Daratumumab	Woche 1 - 9: 1 x alle 7 Tage Woche 10 - 24: alle 21 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 21 <u>Folgejahr:</u> 13	1	<u>1. Jahr:</u> 21
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 der Bortezomib-Zyklen	8 Zyklen	6 (Zyklus 1-3) 7 (Zyklus 4 - 8)	<u>1. Jahr:</u> 53

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)².

² Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>					
Isatuximab	10 mg/ kg	770 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	28	<u>1. Jahr:</u> 28 x 500 mg + 84 x 100 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	24	24 x 40 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² <u>danach</u> 27 mg/m ²	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 38 mg <u>danach</u> 51,3 mg	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 1 x 60 mg	<u>1. Jahr</u> 76	<u>1. Jahr</u> 2 x 10 mg + 2 x 30 mg + 74 x 60 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52	52 x 40 mg
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² <u>danach</u> 56 mg/m ²	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 38 mg <u>danach</u> 106,4 mg	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78	<u>1. Jahr</u> 154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104	104 x 20mg
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>					

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg +
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	30 mg/m ²	57 mg	1 x 50 mg 1 x 20 mg	8	8 x 50 mg + 8 x 20 mg
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	16 - 32	16 - 32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	32 - 64	32 – 64 x 20 mg
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 84	<u>1. Jahr</u> 84 x 40 mg
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	10 mg/kg	770 mg	2 x 400 mg	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 60 x 400 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	<u>1.-2. Zyklus Tag 1, 8, 15, 22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus Tag 1, 15</u> 28 mg <u>Tag 8, 22</u> 40 mg	<u>1.-2. Zyklus Tag 1, 8, 15, 22</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus Tag 1, 15</u> 28 mg	1 x 8 mg + 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg	52	<u>1. Jahr</u> 30 x 8 mg + 30 x 20 mg + 22 x 40 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
		<u>Tag 8,22</u> 40 mg			
<i>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	<u>Zyklus 1-2:</u> 10 mg/kg 20 mg/kg = 1.540 mg	<u>Zyklus 1-2:</u> 770 mg 1.540 mg	<u>Zyklus 1-2:</u> 2 x 400 mg 4 x 400 mg	<u>1. Jahr</u> 8 11	<u>1. Jahr</u> 16 x 400 mg + 44 x 400 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	28 mg - 40 mg	28 mg 40 mg	1 x 20 mg + 1 x 8 mg 1 x 40 mg	19 33	19 x 20 mg + 19 x 8 mg + 33 x 40 mg
<i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>					
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52	52 x 40 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	16 mg/kg	1.232 mg	3 x 400 mg + 1 x 100 mg	<u>1. Jahr:</u> 23	<u>1. Jahr:</u> 69 x 400 mg + 23 x 100 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 29	<u>1. Jahr</u> 29 x 40 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Daratumumab	16 mg/kg	1.232 mg	3 x 400 mg + 1 x 100 mg	<u>1. Jahr:</u> 21	<u>1. Jahr:</u> 63 x 400 mg + 21 x 100 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	53	53 x 20 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a 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.

Kosten der Arzneimittel:

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	3 825,79 €	1,77 €	215,22 €	3 608,80 €
Isatuximab 100 mg	1 IFK	788,47 €	1,77 €	43,04 €	743,66 €
Pomalidomid	21 HKP	9.061,21 €	1,77 €	516,91 €	8.542,53 €
Dexamethason 40 mg ³	50 TAB	187,76 €	1,77 €	0,00 €	185,99 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	1 039,39 €	1,77 €	48,80 €	988,82 €
Carfilzomib 10 mg	1 PIJ	222,08 €	1,77 €	11,68 €	208,63 €
Carfilzomib 30 mg	1 PIJ	644,12 €	1,77 €	35,05 €	607,30 €
Carfilzomib 60 mg	1 PIJ	1 277,20 €	1,77 €	70,10 €	1 205,33 €
Daratumumab 100 mg	1 IFK	467,46 €	1,77 €	0,00 €	465,69 €
Daratumumab 400 mg	1 IFK	1 827,29 €	1,77 €	0,00 €	1 825,52 €
Dexamethason 8 mg ³	100 TAB	123,13 €	1,77 €	8,87 €	112,49 €
Dexamethason 20 mg ³	10 TAB	32,14 €	1,77 €	0,00 €	30,37 €
Dexamethason 20 mg ³	20 TAB	53,81 €	1,77 €	0,00 €	52,04 €
Dexamethason 20 mg ³	50 TAB	118,61 €	1,77 €	0,00 €	116,84 €

³ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken abgabe- preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Dexamethason 40 mg ³	50 TAB	187,76 €	1,77 €	0,00 €	185,99 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 20 mg	1 IFK	776,39 €	1,77 €	42,37 €	732,25 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 50 mg	1 IFK	1.912,37 €	1,77 €	105,94 €	1.804,66 €
Elotuzumab 400 mg	1 PIK	1 557,64 €	1,77 €	85,68 €	1 470,19 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	8.330,89 €	1,77 €	475,20 €	7.853,92 €
Pomalidomid	21 HKP	9.061,21 €	1,77 €	516,91 €	8.542,53 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2021

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.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung ⁴	Behand- lungsta- ge pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
Prämedikation⁵					
Dexamethason 40 mg, i.v.	20,11 € ³ 10 x 8 mg	17,62 € [1,77 €; 0,72 €]	8,81 €	<u>1. Jahr</u> 28	<u>1. Jahr</u> 246,68 €
Paracetamol ⁶ 500 – 1000 mg, oral	1,50 € ⁷ 20 x 500 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	<u>1. Jahr</u> 28	<u>1. Jahr</u> 1,90 € - 2,72 €

⁴ Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag. Gerundetes Zwischenergebnis.

⁵ Laut Fachinformation zu Sarclisa (Stand: Juli 2021)

⁶ Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500 – 1000 mg zurückgegriffen.

⁷ Festbetrag. Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel- Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB 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.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung ⁴	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
	1,06 € ⁷ 10 x 1000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10 €		
Diphenhydramin 25 – 50 mg	8,75 € ⁷ 50 x 50 mg	7,91 € [0,44 €; 0,40 €]	0,08 € - 0,16 €	<u>1. Jahr</u> 28	<u>1. Jahr</u> 2,21 € - 4,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Prämedikation⁸					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,11 € ³ 10 x 8 mg	17,62 € [1,77 €; 0,72 €]	1,76 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 52,86 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,62 € 5 x 4 mg	14,93 € [1,77 €; 1,92 €]	5,97 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 179,16 €
Famotidin 20 mg, oral	19,91 € ³ 100 x 20 mg	17,44 € [1,77 €; 0,70 €]	0,17 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 5,23 €
Paracetamol ⁶ 500 - 1000 mg, oral	1,50 € ⁷ 20 x 500 mg 1,06 € ⁷ 10 x 1000 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €] 0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,07 € - 0,10 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 2,04 € - 2,91 € -
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
Prämedikation⁸					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,11 € ³ 10 x 8 mg	17,62 € [1,77 €; 0,72 €]	1,76 €	<u>1. Jahr</u> 19	<u>1. Jahr</u> 33,48 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,62 € 5 x 4 mg	14,93 € [1,77 €; 1,92 €]	5,97 €	<u>1. Jahr</u> 19	<u>1. Jahr</u> 113,47 €
Famotidin 20 mg, oral	19,91 € ³ 100 x 20 mg	17,44 € [1,77 €; 0,70 €]	0,17 €	<u>1. Jahr</u> 19	<u>1. Jahr</u> 3,31 €
Paracetamol ⁶ 500 - 1000 mg, oral	1,50 € ⁷ 20 x 500 mg 1,06 € ⁷ 10 x 1000 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €] 0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,07 € - 0,10 €	<u>1. Jahr</u> 19	<u>1. Jahr</u> 1,29 € - 1,84 € -
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					

⁸ Laut Fachinformation zu Empliciti (Stand: Dezember 2020)

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung ⁴	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
Prämedikation⁹					
Dexamethason 40 mg, i.v.	20,11 € ³ 10 x 8 mg	17,62 € [1,77 €; 0,72 €]	8,81 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 202,63 €
Paracetamol ⁶ 500 – 1000 mg, oral	1,50 € ⁷ 20 x 500 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 1,56 € - 2,23 €
	1,06 € ⁷ 10 x 1000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10 €		
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,62 € 5 x 4 mg	14,93 € [1,77 €; 1,92 €]	5,97 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 137,36 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Prämedikation⁹					
Dexamethason 20 mg, i.v.	16,65 € ³ 10 x 4 mg	14,44 € [1,77 €; 0,44 €]	7,22 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 151,62 €
Paracetamol ⁶ 500 – 1000 mg, oral	1,50 € ⁷ 20 x 500 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 1,43 € - 2,04 €
	1,06 € ⁷ 10 x 1000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10 €		
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,62 € 5 x 4 mg	14,93 € [1,77 €; 1,92 €]	5,97 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 125,41 €

Bei einer Therapie mit Carfilzomib, Daratumumab und Lenalidomid sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich¹⁰. 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. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

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.

⁹ Laut Fachinformation zu Darzalex (Stand: Juli 2020)

¹⁰ „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011l_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-abgelaufen.pdf

Bezeichnung der Therapie	Bezeichnung der Leistung	Anzahl	Kosten pro Einheit	Kosten / Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Carfilzomib	HBs-Antigen (GOP 32781)	1	5,50 €	5,50 €
Daratumumab	anti-HBs-Antikörper (GOP 32617) ¹¹	1	5,50 €	5,50 €
Lenalidomid	anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	1	5,90 €	5,90 €
	HBV-DNA (GOP 32823) ¹²	1	89,50 €	89,50 €

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 Abs. 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 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien 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.

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 7. Mai 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Es fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 10. August 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 10. Mai 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 2 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pembrolizumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 12. Mai 2021 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 12. August 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. September 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 27. September 2021 statt.

Mit Schreiben vom 29. September 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 15. Oktober 2021 übermittelt.

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 Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 26. Oktober 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. Mai 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	22. September 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. September 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	6. Oktober 2021 20. Oktober 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Oktober 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. November 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Isatuximab (Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason)

Vom 4. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 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 4. November 2021 (BAnz AT 26.11.2021 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Isatuximab wie folgt ergänzt:**

Isatuximab

Beschluss vom: 4. November 2021

In Kraft getreten am: 4. November 2021

BAnz AT 09.12.2021 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Mai 2020):

Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. April 2021):

Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. November 2021):

Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
oder
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason
oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteile in den Symptomskalen Schmerzen und Diarrhö
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile im globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskala Rollenfunktion
Nebenwirkungen	↓	Nachteil in dem Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei spezifischen unerwünschten Ereignissen
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 Ø: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-61) und dem Addendum (A21-124), sofern nicht anders indiziert.

Studie ICARIA-MM

Studiendesign: offen, multizentrisch, RCT

Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Daten: Datenschnitte 1. Oktober 2020 (Mortalität, Nebenwirkungen) und 11. Oktober 2018 (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Mortalität

Endpunkt	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Gesamtüberleben					
	154	24,6 [20,3; 31,3] 93 (60,4)	153	17,7 [14,4; 26,2] 105 (68,6)	0,76 [0,57; 1,01] 0,056

Morbidität

Endpunkt	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	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>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Progressionsfreies Überleben (PFS)^d					
Independent Review Committee	154	11,53 [8,94; 13,90] 73 (47,4)	153	6,47 [4,47; 8,28] 89 (58,2)	0,60 [0,44; 0,81] 0,0012 ^e AD: + 5,06 Monate
Krankheitssymptomatik – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{f, g}					
Symptomskalen des EORTC QLQ-C30					
Fatigue	154	15,7 [11,7; n. b.] 59 (38,3)	153	n. e. [9,3; n. b.] 58 (37,9)	0,88 [0,61; 1,26] 0,474
Übelkeit und Erbrechen	154	n. e. 19 (12,3)	153	n. e. 18 (11,8)	0,92 [0,48; 1,77] 0,811

Schmerzen	154	n. e. 34 (22,1)	153	n. e. 48 (31,4)	0,61 [0,39; 0,95] 0,026 AD: n. b.
Dyspnoe	154	n. e. [15,7; n. b.] 44 (28,6)	153	n. e. 38 (24,8)	1,03 [0,66; 1,59] 0,908
Schlaflosigkeit	154	n. e. 30 (19,5)	154	n. e. 22 (14,4)	1,26 [0,73; 2,19] 0,408
Appetitverlust	154	n. e. 32 (20,8)	153	n. e. 26 (17,9)	1,11 [0,66; 1,87] 0,682
Obstipation	154	n. e. 25 (16,2)	153	n. e. 31 (20,3)	0,69 [0,40; 1,16] 0,158
Diarrhö	154	n. e. 9 (5,8)	153	n. e. 19 (12,4)	0,41 [0,18; 0,90] 0,022 AD: n. b.
Symptomskalen des EORTC QLQ-MY20^f					
Krankheits-symptome	154	n. e. 24 (15,6)	153	n. e. 33 (21,6)	0,61 [0,36; 1,03] 0,062
Nebenwirkungen	154	n. e. 28 (18,2)	153	n. e. 30 (19,6)	0,80 [0,48; 1,35] 0,406
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{g, h}					
≥ 15 Punkte	154	n. e. 29 (18,8)	153	n. e. 32 (20,9)	0,79 [0,48; 1,30] 0,351
≥ 10 Punkte	154	n. e. [15,5; n. b.] 44 (28,6)	153	n. e. 45 (29,4)	0,81 [0,53; 1,22] 0,310
≥ 7 Punkte	154	n. e. [15,5; n. b.] 49 (31,8)	153	n. e. [12,0; n. b.] 54 (35,3)	0,74 [0,50; 1,09] 0,127

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	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>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{g, h}					
Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30					
globaler Gesundheitsstatus	154	n. e. 44 (28,6)	153	n. e. 55 (35,9)	0,65 [0,43; 0,96] 0,030 AD: n. b.
körperliche Funktion	154	n. e. 46 (29,9)	153	n. e. [14,7; n. b.] 48 (31,4)	0,80 [0,53; 1,20] 0,275
Rollenfunktion	154	n. e. 37 (24,0)	153	n. e. [9,5; n. b.] 60 (39,2)	0,50 [0,33; 0,76] 0,001 AD: n. b.
emotionale Funktion	154	n. e. 31 (20,1)	153	n. e. 28 (18,3)	0,95 [0,57; 1,59] 0,859
kognitive Funktion	154	n. e. 37 (24,0)	153	n. e. 37 (24,2)	0,91 [0,58; 1,44] 0,696
soziale Funktion	154	n. e. [14,8; n. b.] 46 (29,9)	153	n. e. 52 (34,0)	0,78 [0,52; 1,16] 0,211
Funktionsskalen des EORTC QLQ-MY20					
Körperbild	154	n. e. 23 (14,9)	153	n. e. 22 (14,4)	0,93 [0,52; 1,67] 0,802
Zukunfts-perspektive	154	n. e. 34 (22,1)	153	n. e. [13,2; n. b.] 42 (27,5)	0,71 [0,45; 1,11] 0,129

Nebenwirkungen

Endpunkt	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	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>	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	152	0,2 [0,2; 0,2] <i>151 (99,3)</i>	149	0,3 [0,3; 0,5] <i>146 (98,0)</i>	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	152	6,0 [2,8; 9,8] <i>111 (73,0)</i>	149	6,6 [3,8; 14,9] <i>90 (60,4)</i>	1,27 (0,96; 1,68) 0,097
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	152	0,9 [0,8; 1,1] <i>138 (90,8)</i>	149	1,6 [1,0; 2,8] <i>112 (75,2)</i>	1,50 [1,17; 1,94] 0,002 AD: - 0,7 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (≥ 1 Wirkstoffkomponente)					
	152	n. e. <i>32 (21,1)</i>	149	n. e. <i>25 (16,8)</i>	1,20 [0,71; 2,03] 0,491
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE)	152	0,7 [0,6; 0,8] <i>94 (61,8)</i>	149	1,0 [0,8; 1,9] <i>63 (42,3)</i>	1,68 [1,22; 2,31] 0,001 AD: - 0,3 Monate
Bronchitis (PT, UE)	152	12,5 [4,5; n. b.] <i>41 (27,0)</i>	149	n. e. [27,2; n. b.] <i>17 (11,4)</i>	2,43 [1,38; 4,28] 0,002 AD: n. b.
infusionsbedingte Reaktionen	Keine verwertbaren Daten				

^a Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl der Vortherapien (2 oder 3 vs. > 3) nach Interactive Response Technology

^b Log-Rank-Test stratifiziert nach Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl der Vortherapien (2 oder 3 vs. > 3) nach Interactive Response Technology

^c Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^d Daten aus dem Dossier Isatuximab Modul 4A vom 7. Mai 2021

- ^e Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox Proportional Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach Interactive Response Technology
- ^f Definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 0–100)
- ^g Eine dauerhafte Verschlechterung war operationalisiert als eine Veränderung um mindestens die Responseschwelle ohne anschließende Verbesserung (zu einer Veränderung zum Ausgangswert < Responseschwelle). Die Auswertung umfasst auch Patientinnen und Patienten, deren Verschlechterung erst zur letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist.
- ^h Definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 7 Punkte bzw. 10 Punkte bzw. 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 0–100).

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20 = Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala

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

Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten

ca. 2 500 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: 7. Oktober 2021):

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

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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken enthält Anweisungen 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 ca. 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

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>	
Isatuximab	163 513,84 €
Pomalidomid	111 052,89 €
Dexamethason	89,28 €
Gesamt	274 656,01 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	250,79 € - 253,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Carfilzomib	90 826,28 €
Lenalidomid	102 100,96 €
Dexamethason	193,43 €
Gesamt	193 120,67 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Carfilzomib	171 103,50 €
Dexamethason	243,03 €
Gesamt	171 346,53 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Bortezomib	15 821,12 € - 31 642,24 €
Dexamethason	104,08 € - 168,88 €
Gesamt	15 925,20 € - 31 811,12 €
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Bortezomib	31 642,24 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	18 769,76 €
Gesamt	50 412,00 €
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>	
Lenalidomid	102 100,96 €
Dexamethason	312,46 €
Gesamt	102 413,42 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Elotuzumab	88 211,40 €
Lenalidomid	102 100,96 €
Dexamethason	185,69 €
Gesamt	190 498,05 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	345,93 € - 346,80 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>	
Elotuzumab	88 211,40 €
Pomalidomid	111 052,89 €
Dexamethason	188,52 €
Gesamt	199 452,81 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	151,70 € - 152,25 €
<i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>	
Pomalidomid	111 052,89 €
Dexamethason	193,43 €
Gesamt	111 246,32 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Daratumumab	136 671,75 €
Lenalidomid	102 100,96 €
Dexamethason	107,87 €
Gesamt	238 880,58 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	448,13 € - 448,80 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Daratumumab	124 787,25 €
Bortezomib	31 642,24 €
Dexamethason	147,21 €
Gesamt	156 576,70 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	385,03 € - 385,64 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. Oktober 2021)

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	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 4, ab Zyklus 2: 2	28	1 988 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	16 - 32	1 296 € - 2 592 €
Carfilzomib (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1. - 12. Zyklus: 6 ab 13. Zyklus: 4	76	6 156 €
Carfilzomib (in Kombination mit Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	78	6 318 €
Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung	71 €	Woche 1 - 8: 1 x wöchentlich Woche 9 - 24: alle 2 Wochen	23	1 633 €

und Dexamethason)	mit monoklonalen Antikörpern		ab Woche 25: alle 4 Wochen		
Daratumumab (in Kombi-nation mit Bortezomib und Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Woche 1 - 9: 1 x alle 7 Tage Woche 10 - 24: alle 21 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	21	1 491 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	Tag 4 21-Tage Zyklus	8	648 €
Elotuzumab (in Kombi-nation mit Lenalidomid und Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1. - 2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 2	30	2 130 €
Elotuzumab (in Kombi-nation mit Pomalidomid und Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1. - 2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 1	19	1 349 €

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. November 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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
(Multiples Myelom, mindestens zwei Vortherapien,
Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason)**

Vom 4. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 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 4. November 2021 (BANZ AT 26.11.2021 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Isatuximab wie folgt ergänzt:

Isatuximab

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Mai 2020):

Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. April 2021):

Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. November 2021):

Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin

oder

– Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

– Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

– Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

– Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

– Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

oder

– Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason



oder

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:*

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↑	Vorteile in den Symptomskalen Schmerzen und Diarrhö
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteile im globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskala Rollenfunktion
Nebenwirkungen	↓	Nachteil in dem Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie im Detail bei spezifischen unerwünschten Ereignissen

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 für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Studie ICARIA-MM

Studiendesign: offen, multizentrisch, RCT

Vergleich: Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Daten: Datenschnitte 1. Oktober 2020 (Mortalität, Nebenwirkungen) und 11. Oktober 2018 (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Mortalität

Endpunkt	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Gesamtüberleben	154	24,6 [20,3; 31,3] 93 (60,4)	153	17,7 [14,4; 26,2] 105 (68,6)	0,76 [0,57; 1,01] 0,056

* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-61) und dem Addendum (A21-124), sofern nicht anders indiziert.



Morbidität

Endpunkt	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c

Progressionsfreies Überleben (PFS)^d

Independent Review Committee	154	11,53 [8,94; 13,90] 73 (47,4)	153	6,47 [4,47; 8,28] 89 (58,2)	0,60 [0,44; 0,81] 0,0012 ^e AD: + 5,06 Monate
---------------------------------	-----	-------------------------------------	-----	-----------------------------------	--

Krankheitssymptomatik – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{f, g}

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Fatigue	154	15,7 [11,7; n. b.] 59 (38,3)	153	n. e. [9,3; n. b.] 58 (37,9)	0,88 [0,61; 1,26] 0,474
Übelkeit und Erbrechen	154	n. e. 19 (12,3)	153	n. e. 18 (11,8)	0,92 [0,48; 1,77] 0,811
Schmerzen	154	n. e. 34 (22,1)	153	n. e. 48 (31,4)	0,61 [0,39; 0,95] 0,026 AD: n. b.
Dyspnoe	154	n. e. [15,7; n. b.] 44 (28,6)	153	n. e. 38 (24,8)	1,03 [0,66; 1,59] 0,908
Schlaflosigkeit	154	n. e. 30 (19,5)	154	n. e. 22 (14,4)	1,26 [0,73; 2,19] 0,408
Appetitverlust	154	n. e. 32 (20,8)	153	n. e. 26 (17,9)	1,11 [0,66; 1,87] 0,682
Obstipation	154	n. e. 25 (16,2)	153	n. e. 31 (20,3)	0,69 [0,40; 1,16] 0,158
Diarrhö	154	n. e. 9 (5,8)	153	n. e. 19 (12,4)	0,41 [0,18; 0,90] 0,022 AD: n. b.

Symptomskalen des EORTC QLQ-MY20^f

Krankheitssymptome	154	n. e. 24 (15,6)	153	n. e. 33 (21,6)	0,61 [0,36; 1,03] 0,062
Nebenwirkungen	154	n. e. 28 (18,2)	153	n. e. 30 (19,6)	0,80 [0,48; 1,35] 0,406

Gesundheitszustand

EQ-5D VAS – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{g, h}

≥ 15 Punkte	154	n. e. 29 (18,8)	153	n. e. 32 (20,9)	0,79 [0,48; 1,30] 0,351
-------------	-----	--------------------	-----	--------------------	-------------------------------



Endpunkt	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
≥ 10 Punkte	154	n. e. [15,5; n. b.] 44 (28,6)	153	n. e. 45 (29,4)	0,81 [0,53; 1,22] 0,310
≥ 7 Punkte	154	n. e. [15,5; n. b.] 49 (31,8)	153	n. e. [12,0; n. b.] 54 (35,3)	0,74 [0,50; 1,09] 0,127

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung^{g, h}

Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

globaler Gesundheitsstatus	154	n. e. 44 (28,6)	153	n. e. 55 (35,9)	0,65 [0,43; 0,96] 0,030 AD: n. b.
körperliche Funktion	154	n. e. 46 (29,9)	153	n. e. [14,7; n. b.] 48 (31,4)	0,80 [0,53; 1,20] 0,275
Rollenfunktion	154	n. e. 37 (24,0)	153	n. e. [9,5; n. b.] 60 (39,2)	0,50 [0,33; 0,76] 0,001 AD: n. b.
emotionale Funktion	154	n. e. 31 (20,1)	153	n. e. 28 (18,3)	0,95 [0,57; 1,59] 0,859
kognitive Funktion	154	n. e. 37 (24,0)	153	n. e. 37 (24,2)	0,91 [0,58; 1,44] 0,696
soziale Funktion	154	n. e. [14,8; n. b.] 46 (29,9)	153	n. e. 52 (34,0)	0,78 [0,52; 1,16] 0,211

Funktionsskalen des EORTC QLQ-MY20

Körperbild	154	n. e. 23 (14,9)	153	n. e. 22 (14,4)	0,93 [0,52; 1,67] 0,802
Zukunftsperspektive	154	n. e. 34 (22,1)	153	n. e. [13,2; n. b.] 42 (27,5)	0,71 [0,45; 1,11] 0,129



Nebenwirkungen

Endpunkt	Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	152	0,2 [0,2; 0,2] 151 (99,3)	149	0,3 [0,3; 0,5] 146 (98,0)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	152	6,0 [2,8; 9,8] 111 (73,0)	149	6,6 [3,8; 14,9] 90 (60,4)	1,27 (0,96; 1,68) 0,097
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	152	0,9 [0,8; 1,1] 138 (90,8)	149	1,6 [1,0; 2,8] 112 (75,2)	1,50 [1,17; 1,94] 0,002 AD: - 0,7 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (≥ 1 Wirkstoffkomponente)					
	152	n. e. 32 (21,1)	149	n. e. 25 (16,8)	1,20 [0,71; 2,03] 0,491
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE)	152	0,7 [0,6; 0,8] 94 (61,8)	149	1,0 [0,8; 1,9] 63 (42,3)	1,68 [1,22; 2,31] 0,001 AD: -0,3 Monate
Bronchitis (PT, UE)	152	12,5 [4,5; n. b.] 41 (27,0)	149	n. e. [27,2; n. b.] 17 (11,4)	2,43 [1,38; 4,28] 0,002 AD: n. b.
Infusionsbedingte Reaktionen		Keine verwertbaren Daten			

- a Cox-Proportional-Hazards-Modell stratifiziert nach Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl der Vortherapien (2 oder 3 vs. > 3) nach Interactive Response Technology
- b Log-Rank-Test stratifiziert nach Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl der Vortherapien (2 oder 3 vs. > 3) nach Interactive Response Technology
- c Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- d Daten aus dem Dossier Isatuximab Modul 4A vom 7. Mai 2021
- e Hazard Ratio (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre), Anzahl der vorherigen Therapielinien (2 oder 3 vs. > 3) nach Interactive Response Technology
- f Definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 0 – 100)
- g Eine dauerhafte Verschlechterung war operationalisiert als eine Veränderung um mindestens die Responseschwelle ohne anschließende Verbesserung (zu einer Veränderung zum Ausgangswert < Responseschwelle). Die Auswertung umfasst auch Patientinnen und Patienten, deren Verschlechterung erst zur letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist.
- h Definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 7 Punkte bzw. 10 Punkte bzw. 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 0 – 100).

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC = European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire Core 30; QLQ-MY20 = Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma 20; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; SOC = Systemorganklasse; VAS = visuelle Analogskala



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

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten

ca. 2 500 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: 7. Oktober 2021):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Isatuximab soll 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 EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken enthält Anweisungen 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 ca. 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

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>	
Isatuximab	163 513,84 €
Pomalidomid	111 052,89 €
Dexamethason	89,28 €
Gesamt	274 656,01 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	250,79 € – 253,83 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Carfilzomib	90 826,28 €
Lenalidomid	102 100,96 €
Dexamethason	193,43 €
Gesamt	193 120,67 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Carfilzomib	171 103,50 €
Dexamethason	243,03 €
Gesamt	171 346,53 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Bortezomib	15 821,12 € – 31 642,24 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Dexamethason	104,08 € – 168,88 €
Gesamt	15 925,20 € – 31 811,12 €
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>	
Bortezomib	31 642,24 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	18 769,76 €
Gesamt	50 412,00 €
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>	
Lenalidomid	102 100,96 €
Dexamethason	312,46 €
Gesamt	102 413,42 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Elotuzumab	88 211,40 €
Lenalidomid	102 100,96 €
Dexamethason	185,69 €
Gesamt	190 498,05 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	345,93 € – 346,80 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>	
Elotuzumab	88 211,40 €
Pomalidomid	111 052,89 €
Dexamethason	188,52 €
Gesamt	199 452,81 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	151,70 € – 152,25 €
<i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>	
Pomalidomid	111 052,89 €
Dexamethason	193,43 €
Gesamt	111 246,32 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Daratumumab	136 671,75 €
Lenalidomid	102 100,96 €
Dexamethason	107,87 €
Gesamt	238 880,58 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	448,13 € – 448,80 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Daratumumab	124 787,25 €
Bortezomib	31 642,24 €
Dexamethason	147,21 €
Gesamt	156 576,70 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	385,03 € – 385,64 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Oktober 2021)



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	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 4, ab Zyklus 2: 2	28	1 988 €
------------	---	------	-----------------------------	----	---------

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zyto-statikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	16 – 32	1 296 € – 2 592 €
Carfilzomib (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer zyto-statikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1. – 12. Zyklus: 6 ab 13. Zyklus: 4	76	6 156 €
Carfilzomib (in Kombination mit Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer zyto-statikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	78	6 318 €
Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Woche 1 – 8: 1 x wöchentlich Woche 9 – 24: alle 2 Wochen ab Woche 25: alle 4 Wochen	23	1 633 €
Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Woche 1 – 9: 1 x alle 7 Tage Woche 10 – 24: alle 21 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	21	1 491 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zyto-statikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	Tag 4 21-Tage-Zyklus	8	648 €
Elotuzumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1. – 2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 2	30	2 130 €
Elotuzumab (in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1. – 2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 1	19	1 349 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 4. November 2021 in Kraft.

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

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 10. Mai 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Isatuximab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 15. Oktober 2021 übermittelt.

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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isatuximab (Multiples Myelom, nach mind. 2 Vortherapien, Kombination mit



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isatuximab (Multiples Myelom, nach mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid u. Dexamethason)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Isatuximab
- **Handelsname:** Sarclisa
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiples Myelom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.05.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.08.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.09.2021
- **Beschlussfassung:** Anfang November 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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



Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-05-15-D-675)

Modul 1

(pdf 509,29 kB)

Modul 2

(pdf 500,83 kB)

Modul 3

(pdf 1,25 MB)

Modul 4

(pdf 5,55 MB)

Modul 4 Anhang 1

(pdf 51,00 MB)

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.09.2021
 - Mündliche Anhörung: 27.09.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.09.2021 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:

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

Word

(doc 57,50 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 Ärztesgesellschaften 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 **06.09.2021** 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 - 2021-05-15-D-675*). 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 wird am 27.09.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.09.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang November 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 5,41 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Isatuximab (Sarclisa®)

Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit rezidiertem/refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Stand der Information: August 2021

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 Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.08.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 2,11 MB)

Stellungnahmen

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isatuximab (Multiples Myelom, nach mind. 2 Vortherapien, Kombination mit

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.05.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. September 2021 um 10:00 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	06.09.2021
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM), German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)	07.09.2021
Oncopeptides GmbH	02.09.2021
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	03.09.2021
Karyopharm Therapeutics Inc.	03.09.2021
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)	03.09.2021
Amgen GmbH	06.09.2021
Roche Pharma AG	06.09.2021
Janssen-Cilag GmbH	06.09.2021
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	06.09.2021

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. Zietze	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Kiewitz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Hahn	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Kurucz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM), German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)						
Fr. Prof. Dr. Weisel	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Oncopeptides GmbH						
Fr. Sager	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Digel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Barbus	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Strangl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Karyopharm Therapeutics Inc.						

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Fr. Dr. Kausche	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Krüger	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)						
Fr. Land	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Rieder	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Amgen GmbH						
Fr. Dr. Ertel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Floßmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Breuleux	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Kellershohn	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Janssen-Cilag GmbH						
Hr. Dr. Fuchs	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Auerbach	ja	nein	nein	nein	nein	nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Hülsmans	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Wacker	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	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	06. September 2021
Stellungnahme zu	Isatuximab (Sarclisa®)
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Sanofi nimmt im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu Sarclisa® (Isatuximab) für das folgende Anwendungsgebiet: „SARCLISA® ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.“ Inhalt der Stellungnahme: Teil 1: 1. Zusammenfassung 2. Therapeutischer Bedarf 3. Isatuximab zeigt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen 4. Fazit Teil 2: Stellungnahme zu spezifischen Aspekten 1. Zusammenfassung In der Nutzenbewertung von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären MM bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen PI, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, lässt sich für Isatuximab durch die im Dossier dargestellten Ergebnisse aus Sicht von Sanofi und entgegen der Einschätzung des	Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG in seinem Bericht Nr. 1176 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten. Folgende Argumente auf Basis des direkten Vergleichs von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (IPd) gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd) (Studie ICARIA-MM) sind hierfür zu nennen: • Mortalität: Positive Tendenz für IPd hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) in der Überlebenszeitverlängerung (HR = 0,69; 95 %-KI [0,46; 1,02]) • Ansprechen: Beträchtlicher Vorteil für IPd hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) (HR = 0,60; 95 %-KI [0,44; 0,81]). Dies wird unterstützt durch Vorteile bei der progressionsfreien Zeit (TTP) (HR = 0,57; 95 %-KI [0,41; 0,80]), Zeit bis zum ersten Ansprechen (HR = 1,86; 95 %-KI: [1,33; 2,61]) und der Gesamtansprechrate (ORR) (1,72; 95 %-KI [1,34; 2,21]) • Morbidität: Geringe bis beträchtliche Vorteile für IPd in mehreren patientenberichteten Endpunkten des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) hinsichtlich der Verzögerung der Verschlechterung der Symptomatik • Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Geringe bis beträchtliche Vorteile für IPd in mehreren patientenberichteten Endpunkten des EORTC QLQ-C30 hinsichtlich der Verzögerung der Verschlechterung der Symptomatik sowie der dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität • Sicherheit und Verträglichkeit: In den Kategorien mit der höchsten bemessenen Patientenrelevanz, schwere unerwünschte Ereignisse (UE) mit	letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor. Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich diesbezügliche Vorteile für Isa-Pd gegenüber Pd in den Symptomen Schmerzen und Diarrhö, für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Vorteile für Isa-Pd im globalen Gesundheitsstatus und der Rollenfunktion vor. In den Nebenwirkungen zeigt sich für Isa-Pd im Vergleich zu Pd ein Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail liegen bezüglich der

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
CTCAE Grad ≥ 3, schwerwiegende UE (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch führen, ergab sich folgendes Bild: Bei den UE mit CTCAE Grad ≥ 3 ergab sich eine höhere Rate für IPd gegenüber Pd. Bei den Analysen der Endpunkte SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, ergab sich weder ein geringerer noch größerer Nutzen von IPd gegenüber Pd • Insgesamt zeigt die Isatuximab-Dreifachkombination im Vergleich mit der potenten Pomalidomid-Zweifachkombination bei den Wirksamkeitsendpunkten einige Vorteile in der Morbidität und Lebensqualität. Bei den Sicherheitsendpunkten führt die höhere Rate an UE mit CTCAE Grad 3-4 nicht zum vermehrten Therapieabbruch • Mit Isatuximab steht somit eine neue, wirksame Anti-CD38-Antikörper Therapie mit einem vorhersehbaren und beherrschbaren Verträglichkeitsprofil zur Verfügung 2. Therapeutischer Bedarf Die bisherige Standardtherapie zur Behandlung des Multiplen Myeloms, bestehend aus der Kombination Bortezomib und Dexamethason sowie Lenalidomid und Dexamethason, ist in den letzten Jahren um weitere Wirkstoffe vor Allem in den Wirkstoffklassen der immunmodulierenden Substanzen (IMiD), der Proteasom-Inhibitoren (PI) und der monoklonalen Antikörper ergänzt worden. Zum Einsatz kommen insbesondere folgende Wirkstoffe: Daratumumab, Pomalidomid, Panobinostat, Ixazomib, Elotuzumab und Carfilzomib. In allen Leitlinien wird einheitlich empfohlen, mindestens einen dieser Wirkstoffe in Kombination mit den bisherigen Standardwirkstoffen Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason einzusetzen (DGHO 2018; Dimopoulos 2021; Moreau 2017; Rajkumar 2016).	spezifischen unerwünschten Ereignisse Bronchitis und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3) Nachteile für Isa-Pd im Vergleich zu Pd vor. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen den Vorteilen von Isa-Pd in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Nachteil bei den Nebenwirkungen gegenüber. Der Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) wird als moderat erachtet und erreicht nicht ein Ausmaß, welches die positiven Effekte von Isa-Pd in der krankheitsspezifischen Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Frage stellt. Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Isatuximab ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiertem und refraktären MM, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten (Sanofi 2021a). Für die beschriebene Zielpopulation besteht ein dringender Therapiebedarf an wirksamen Substanzen insbesondere in den späteren Therapielinien, welche die Therapieziele der späteren Therapielinien - die Krankheitskontrolle, eine Verlängerung der Überlebensdauer und Erhalt der Lebensqualität - erreichen und dabei gut verträglich sind (G-BA 2021). Das MM ist nach derzeitigem Kenntnisstand nicht heilbar und zeichnet sich durch eine hohe Rezidivrate von ca. 90 % aus. Die 5-Jahres-Überlebensrate von MM-Patienten liegt bei ca. 41 %, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 21 % für Männer und 24 % für Frauen (RKI 2019). Der für das MM typische Krankheitsverlauf ist geprägt von einem Wechsel zwischen periodischem Therapieansprechen und Krankheitsprogression. Dabei hängt die Zeit bis zu einem Rezidiv von der Tiefe des Ansprechens auf die jeweilige Therapie ab: Je tiefer das Ansprechen desto länger ist die Zeit bis zu einem Rezidiv. Die Krankheitsprogression ist auf die Bildung von Resistenzen der Plasmazellklone gegen die eingesetzten Wirkstoffe zurückzuführen. Die Patienten zeigen sich refraktär gegenüber den Wirkstoffen, wenn diese Resistenz unter oder unmittelbar nach der Therapie auftritt (Kumar 2020). Auch wenn in den vergangenen Jahren durch die Etablierung neuer Therapieoptionen eine bessere Krankheitskontrolle und ein signifikant höheres Gesamtüberleben der Patienten erreicht werden konnte, besteht dennoch der Bedarf an weiteren an die Patienten angepassten Therapieoptionen, um das Gesamtüberleben zu verlängern und die Lebensqualität zu erhalten. Patienten, die bereits mehr als drei Therapielinien erhalten haben oder eine doppelte Refraktärität gegenüber einem PI und einem IMiD aufweisen, haben ein medianes Gesamtüberleben von lediglich 8 bis 13 Monaten (Usmani 2016).	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit dem Anti-CD38-Antikörper Isatuximab steht eine neue, effiziente Therapie für MM-Patienten zur Verfügung, die bereits mit Lenalidomid und einem PI behandelt wurden. In Kombination mit Pomalidomid, dem IMiD der zweiten Generation, kann der zunehmenden Therapierefraktärität entgegengewirkt werden. Aufgrund der hohen Expression des CD38-Rezeptors auf Myelomzellen ermöglicht Isatuximab eine zielgerichtete, selektive Therapie bei gleichzeitiger Schonung anderer Zellstrukturen. 3. Isatuximab zeigt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären MM bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen PI, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, erfolgt auf Basis der offenen, multizentrischen, multinationalen, randomisierten, parallelen, 2-armigen Phase-III-Studie ICARIA-MM. Da die Studie ICARIA-MM Isatuximab in der Dreifachkombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination Pomalidomid und Dexamethason untersucht, liegt für den Nachweis des Zusatznutzens von Isatuximab gegenüber der zVT eine hochwertige randomisierte, kontrollierte Studie vor. Dabei wird der Zusatznutzen anhand des Vorteils von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason in allen patientenrelevanten Zusatznutzenkategorien - Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit – betrachtet. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgte für alle Patienten auf Basis der Gesamtpopulation (Hauptanalyse). Für den Wirksamkeitsendpunkt OS zeigte sich in der betrachteten Population der erwachsenen Patienten mit rezidiertem und refraktärem MM, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen PI, erhalten haben	Für die Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd) liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie ICARIA-MM Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor. In der noch laufenden Studie wird die Dreifachkombination Isa-Pd mit der Zweifachkombination aus Pomalidomid und Dexamethason (Pd) verglichen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, eine deutliche positive Tendenz für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason mit einer HR von 0,69 (95 %-KI [0,46; 1,02]). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass ca. 54 % der Patienten im Kontrollarm (Pd) im Gegensatz zu lediglich 10 % der Patienten im IPd-Arm eine potente Folgetherapie erhielten. In der Hauptanalyse des primären Endpunkts PFS auf Basis des Independent Review Committee (IRC) der ICARIA-MM Studie zeigte sich ein absoluter Vorteil von 5 Monaten im medianen PFS zugunsten von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (11,5 Monate) gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (6,5 Monate). Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zeigte im Vergleich zu Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine Progression oder Tod (HR = 0,60; 95 %-KI [0,44; 0,81]). Die Robustheit des Ergebnisses der Hauptanalyse wird mit Verweis auf die Analyse der progressionsfreien Zeit (HR = 0,57; 95 %-KI [0,41; 0,80]) und auf das Therapieansprechen durch die Analysen der Gesamtansprechrate (RR = 1,72; 95 %-KI [1,34; 2,21]) und der Zeit bis zum ersten Ansprechen (HR = 1,86; 95 %-KI [1,33; 2,61]) gestützt. Aufgrund ihres Ausmaßes werden die Vorteile hinsichtlich des PFS eigenständig betrachtet und als eigene patientenrelevante Kategorie bei der Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 konnten mehrere statistisch signifikante und patientenrelevante Ergebnisse hinsichtlich der Verzögerung der Verschlechterung der Symptomatik nachgewiesen werden: Die Symptomatik der Obstipation verschlechterte sich erstmalig erst später und seltener für IPd-Patienten verglichen mit Pd-Patienten (HR = 0,72; 95 %-KI [0,53; 0,99]).	Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. <i>Progressionsfreies Überleben</i> Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist der primäre Endpunkt der Studie ICARIA-MM. Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd) gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd). Bei dem 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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
- Die Krankheitssymptomatik der Diarrhö verschlechterte sich erstmalig bei IPd-Patienten schneller als bei Pd-Patienten (HR = 1,51; 95 %-KI [1,04; 2,20]), jedoch verzögerte sich für IPd-Patienten die dauerhafte Verschlechterung dieser Symptomatik im Vergleich zu Pd-Patienten (HR = 0,41; 95 %-KI [0,18; 0,90]). - Auch die anhaltende Verschlechterung der Symptomatik der Schmerzen war bei IPd-Patienten verzögert gegenüber den Pd-Patienten (HR = 0,61, 95% KI [0,39; 0,95]). Das heißt unter IPd trat eine dauerhafte Verschlechterung der Schmerzen erst später auf. Bei den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 konnten mehrere statistisch signifikante und patientenrelevante Ergebnisse sowohl hinsichtlich der Verzögerung der Verschlechterung als auch der Beschleunigung der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugunsten von Isatuximab nachgewiesen werden: - Bei IPd-Patienten verzögerte sich die dauerhafte Verschlechterung des Rollenverständnisses (HR = 0,50; 95 %-KI [0,33; 0,76]) und trat gegenüber Pd-Patienten erst später ein. - Eine dauerhafte Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes trat bei IPd-Patienten erst später ein als bei Pd-Patienten (HR = 0,65, 95%-KI [0,43; 0,96]). - Dagegen trat eine erstmalige Verbesserung des physischen Empfindens bei IPd-Patienten früher und häufiger auf als bei Pd-Patienten (HR = 1,63; 95 %-KI [1,10; 2,43]).	nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern 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 Zusatznutzen bleibt davon unberührt. In der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung liegen für Isa-Pd in der Endpunktkategorie Morbidität Vorteile in den Symptomen Schmerzen und Diarrhö und in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im globalen Gesundheitsstatus und der Rollenfunktion vor.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Ergebnisse zur Analyse der Verträglichkeit ergaben für die beiden Kategorien mit der höchsten beigemessenen Patientenrelevanz, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, weder einen geringeren noch größeren Nutzen von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason. Die zusätzliche Betrachtung der UE Kategorie schwere UE mit CTCAE Grad ≥ 3 weist zwar für IPd eine HR von 1,52 (95 %-KI [1,17; 1,96]) gegenüber Pd auf, dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Abbruchrate aufgrund von UEs unter IPd mit 7,2 % deutlich niedriger ist als unter Pd mit 12,8 %. In der dazugehörigen Ereigniszeitanalyse zeigt sich mit einer HR von 0,53 (95 %-KI [0,25; 1,11]) eine klare positive Tendenz für IPd. Fazit In der Gesamtschau ergibt sich für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der zVT Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason basierend auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser Zusatznutzen gegenüber der potenten Pomalidomid-Zweifachkombination ergibt sich zum einen durch die positive Tendenz in der Überlebenszeitverlängerung, des beträchtlich verlängerten Progressionsfreien Überlebens, der erheblich verlängerten Zeit bis zur Progression, einem höheren Anteil an von der Behandlung profitierenden Patienten mit kompletter Remission, sowie der zum Teil beträchtlichen Vorteile in den Bereichen Morbidität und dem Erhalt sowie der Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Daneben besitzt Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ein insgesamt mit dem Kontrollarm Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason vorhersehbares und beherrschbares Verträglichkeitsprofil, bei dem auch UE mit CTCAE Grad 3-4 nicht zum vermehrten Therapieabbruch führen.	Für die Nebenwirkungen zeigt sich für Isa-Pd ein Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3). Der Nachteil wird als moderat erachtet und erreicht nicht ein Ausmaß, welches die positiven Effekte in der krankheitsspezifischen Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Frage stellt. Unsicherheiten verbleiben für die patientenberichteten Endpunkte, da Auswirkungen der infusionsbedingten Reaktionen auf die Morbidität und Lebensqualität nicht in den vom Fragebogen abgefragten Zeitraum fallen und für die Nebenwirkungen aufgrund einer potenziell unvollständigen Erfassung und fehlenden Daten zu infusionsbedingten Reaktionen. In der Gesamtschau stellt der G-BA fest, dass für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason vorliegt.

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. 4, S. 15	Anmerkung: Das IQWiG zieht für die Ableitung des Zusatznutzens für die Dimensionen Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität die Daten des ersten Datenschnitts vom 11.10.2018 / 22.11.2018 und für die Dimensionen Mortalität und Nebenwirkungen die Daten des zweiten Datenschnitts vom 01.10.2020 heran. Stellungnahme: Die Zulassung von Isatuximab erfolgte auf Basis des Studienberichts, der aus dem a priori im Studienplan definierten Datenschnitt zum primären Endpunkt (PFS) resultiert. Zur Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab wurde deshalb der primäre und zulassungstragende Datenschnitt der ICARIA-MM-Studie vom 11.10.2018 (Wirksamkeitsendpunkte) bzw. vom 22.11.2018 (Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit) herangezogen, der ein umfassendes Datenset aller für die Nutzenbewertung relevanten Dimensionen enthält. Darüber hinaus wurde eine zweite Zwischenanalyse zum Gesamtüberleben nach Erreichen von 90 % (198 Ereignisse) der Ereignisse mit Datenschnitt vom 01.10.2020 durchgeführt, da inzwischen die erwartete	Für die Studie ICARIA-MM liegen 2 Datenschnitten vor. Bei dem erste Datenschnitt handelt es sich um den primären Datenschnitt mit Analysen zum primären Endpunkt PFS, Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität (11. Oktober 2018) sowie Nebenwirkungen (22. November 2018). Darüber hinaus wurde auf der Grundlage des Protokoll-Amendments 6 am 1. Oktober 2020 ein zweiter Datenschnitt zum Gesamtüberleben nach Erreichen von 90 % der 220 Todesfälle, die für die finale Analyse erforderlich sind, durchgeführt. Zum zweiten Datenschnitt liegen Analysen zum Gesamtüberleben und den Nebenwirkungen vor.

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)
	Überlebenszeit von MM-Patienten und dem damit verbundenen Zeitpunkt des Datenschnitts der finalen OS-Analyse substanziell länger ist, als zu Studienbeginn antizipiert. Da für den zweiten Datenschnitt ausschließlich Ergebnisse des Endpunktes Gesamtüberleben und der Endpunkte zu Sicherheit und Verträglichkeit erhoben wurden, die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts gegenüber dem ersten Datenschnitt keinen zusätzlichen Informationsgewinn darstellen und der Datenschnitt nicht zulassungsrelevant war, wird er nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Vorgeschlagene Änderung: Zur Ableitung des Zusatznutzen ist aus Sicht von Sanofi der erste Datenschnitt relevant.	Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität die Ergebnisse des 1. Datenschnitts und für das Gesamtüberleben und Nebenwirkungen aufgrund der längeren Beobachtungsdauer die Ergebnisse des 2. Datenschnitts herangezogen.
S. 5f, S. 24	Anmerkung: Das IQWiG schließt die Endpunkte PFS und TTP in seiner Bewertung nicht als patientenrelevante Endpunkte ein. Stellungnahme:	<i>Progressionsfreies Überleben</i>

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)
	Aufgrund der mittlerweile verfügbaren Therapieoptionen wandelt sich das MM von einer nicht heilbaren zu einer zunehmend chronifizierten Erkrankung. Das Therapieansprechen stellt daher einen wichtigen Endpunkt bei der Bewertung der Wirksamkeit einer Therapie dar. Insbesondere die Endpunkte PFS und TTP sind Indikatoren in einer Therapiesituation, in der es auf eine frühe und tiefe Remission, d.h. eine effektive und schnelle Krankheitskontrolle und -verbesserung ankommt. Das direkte Ansprechen auf die Behandlung ist jedoch bislang als Endpunktkategorie in den Nutzenbewertungsverfahren unterrepräsentiert. PFS wird auch von der DGHO als zentraler Endpunkt und langfristiges Ziel der Therapie beschrieben. Hierbei handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt aus den Endpunkten OS (Nutzenkategorien Mortalität) und TTP (Nutzenkategorie Morbidität). Die Verlängerung der progressionsfreien Zeit und des progressionsfreien Überlebens bedeutet für den Patienten eine Verlängerung der Zeit ohne Symptome bzw. ohne progressionsbedingte Symptomverschlechterung. Eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit und des progressionsfreien Überlebens gilt als langfristiges Ziel (DGHO 2018) und sollte mit der Absicht verfolgt werden, die Lebensqualität zu erhalten (DGHO 2018).	Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist der primäre Endpunkt der Studie ICARIA-MM. Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd) gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd).

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 IPd ergibt sich ein beträchtlicher Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) (HR = 0,60; 95 %-KI [0,44; 0,81]). Dies wird unterstützt durch Vorteile bei der progressionsfreien Zeit (TTP) (HR = 0,57; 95 %-KI [0,41; 0,80]). Vorgeschlagene Änderung: Die Endpunkte PFS und TTP sollten als patientenrelevante Endpunkte in der Dimension Morbidität bei der Ableitung des Zusatznutzens und bei der Beschlussfassung berücksichtigt werden.	Bei dem 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 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 Zusatznutzen bleibt davon unberührt.
S. 16f	Anmerkung: Das IQWiG merkt an, dass die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen systematisch verkürzt sind, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich maximal 30 Tage bzw. 60 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.	

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)
	Stellungnahme: Sanofi möchte anmerken, dass die Endpunkte gemäß des Studienprotokolls erhoben und berichtet wurden. Die Erhebung aller Endpunkte, wie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten ist nicht sinnvoll interpretierbar, da sie z.B. durch die Gabe von Folgetherapien beeinflusst sein können. Vorgeschlagene Änderung: Keine	Die Anmerkungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.
S. 26	Anmerkung: Sanofi hat für die Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D VAS Responderanalysen mit folgenden Operationalisierungen vorgelegt: • Zeit bis zur 1. Verschlechterung • Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung • Zeit bis zu 1. Verbesserung	

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)
	• Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung Von diesen Operationalisierungen berücksichtigt das IQWiG nur die Zeit bis zur 1. Verschlechterung. Das IQWiG begründet die Nichtberücksichtigung der Operationalisierung „Zeit bis zur Verbesserung“ damit, dass aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufs für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes relevant sei. Darüber hinaus begründet das IQWiG den Ausschluss der Operationalisierung einer „Zeit bis zu einer dauerhaften Veränderung“ damit, dass die Auswertungen der Zeit bis zur 1. Verschlechterung den Auswertungen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vorgezogen wurden, da keine Angaben zur Operationalisierung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und zur Beschreibung der Auswertungen vorliegen. Damit bleibe z. B. unklar, ob eine Verschlechterung dann als dauerhaft gilt, wenn das Responsekriterium auch in allen folgenden Beobachtungen erfüllt ist, und wie mit Patientinnen und Patienten umgegangen wurde, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung hatten.	

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)
	Stellungnahme: Aus Sicht von Sanofi stellt die „Zeit bis zur Verbesserung“ eine in der Indikation MM patientenrelevante Operationalisierung dar. Das MM ist eine Erkrankung mit mehrphasigem Verlauf, der geprägt ist von Zuständen der Krankheitskontrolle und Rezidiven. Daher stellt eine Verbesserung der Symptomatik in allen Therapielinien ein zentrales Therapieziel dar (Engelhardt 2021; Scheubeck 2021). Eine ausschließliche Berücksichtigung der „Zeit bis zur Verschlechterung“ ist daher unvollständig und steht im Widerspruch zu dem Auftrag einer neutralen Betrachtung von Vor- und Nachteilen einer Therapie. Darüber hinaus wird im Folgenden die Operationalisierung der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung erläutert: In der Studie ICARIA-MM bezieht sich eine „dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung“ auf alle weiteren Folgeerhebungen. Eine „dauerhafte Verbesserung“ war in der Studie ICARIA-MM daher wie folgt operationalisiert: a) Verbesserung um mindestens die Responseschwelle ohne anschließende Verschlechterung (zu einer Veränderung zum Ausgangswert < Responseschwelle) oder	Die Krankheitssymptomatik wird in der ICARIA-MM-Studie anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte und ≥ 15 % der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung sowie für die Zeit bis zu 1. Verbesserung und Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung vor. Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Die Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik kann ein eigenes Therapieziel in der vorliegenden Indikation darstellen. Anhand der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier für die Nutzenbewertung und den im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Analysen ist jedoch festzustellen, dass in der Gesamtbetrachtung der Ausgangswerte zu Studienbeginn sowie der vorliegenden Responderanalysen der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung in

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)
	b) eine Verbesserung um mindestens die Responseschwelle und keine nachfolgenden Werte mehr. Eine „Dauerhafte Verschlechterung“ war in der Studie ICARIA-MM daher wie folgt operationalisiert: a) Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle ohne anschließende Verbesserung (zu einer Veränderung zum Ausgangswert < Responseschwelle) oder b) eine Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle und keine nachfolgenden Werte mehr. Sanofi legt mit dieser Stellungnahme zudem Auswertungen vor, aus denen hervorgeht, dass der Anteil der Patienten, bei denen eine dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung bei der letzten verfügbaren Visite auftritt, in der Gesamtzahl der Patienten mit „dauerhafter Verbesserung/Verschlechterung“ zwischen den Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen war, siehe Tabelle 1 bis Tabelle 3, und nur eine kleine Anzahl an Ereignissen pro Domäne (< 10 %) betraf (Sanofi 2021b). Tabelle 1: Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bzw. Verschlechterung bei letzter Visite (EORTC QLQ-C30) um 10 Punkte in mindestens einer Domäne	relevantem Umfang übersteigt. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung des zu erwartenden progredienten Krankheitsverlauf werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur Verschlechterung herangezogen. In Bezug auf die Auswertungen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung war auf der Grundlage der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Operationalisierung der Endpunkte im Dossier für die Nutzenbewertung u.a. unklar, wie Patientinnen und Patienten in der Auswertung eingingen, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung hatten. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer u.a. diesbezügliche ergänzende Informationen und Sensitivitätsanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung nachgereicht. In diesen zusätzlichen Analysen wurden Patientinnen und Patienten, bei denen zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung, als non-responder gewertet. Die nachgereichten Sensitivitätsanalysen zur dauerhaften Verschlechterung sind konsistent mit den Ergebnissen zur dauerhaften Verschlechterung aus dem Dossier des

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)																			
	<table><tr><td></td><td>Pd (N=153)</td><td>IPd (N=154)</td></tr><tr><td>Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bei letzter Visite, n (%)</td><td>18 (11,8)</td><td>29 (18,8)</td></tr><tr><td>Anteil Patienten mit dauerhafter Verschlechterung bei letzter Visite, n (%)</td><td>40 (26,1)</td><td>41 (26,6)</td></tr></table> Tabelle 2: Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bzw. Verschlechterung bei letzter Visite (EORTC QLQ-MY20) um 10 Punkte in mindestens einer Domäne <table><tr><td></td><td>Pd (N=153)</td><td>IPd (N=154)</td></tr><tr><td>Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bei letzter Visite, n (%)</td><td>9 (5,9)</td><td>14 (9,1)</td></tr><tr><td>Anteil Patienten mit dauerhafter Verschlechterung bei letzter Visite, n (%)</td><td>25 (16,3)</td><td>22 (14,3)</td></tr></table> Tabelle 3: Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bzw. Verschlechterung bei letzter Visite (EQ-5D VAS) um 10 bzw. 15 Punkte in mindestens einer Domäne				Pd (N=153)	IPd (N=154)	Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bei letzter Visite, n (%)	18 (11,8)	29 (18,8)	Anteil Patienten mit dauerhafter Verschlechterung bei letzter Visite, n (%)	40 (26,1)	41 (26,6)		Pd (N=153)	IPd (N=154)	Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bei letzter Visite, n (%)	9 (5,9)	14 (9,1)	Anteil Patienten mit dauerhafter Verschlechterung bei letzter Visite, n (%)	25 (16,3)	22 (14,3)	pharmazeutischen Unternehmers, womit die mit dem Dossier vorgelegten Auswertungen als adäquat erachtet werden.	
	Pd (N=153)	IPd (N=154)																					
Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bei letzter Visite, n (%)	18 (11,8)	29 (18,8)																					
Anteil Patienten mit dauerhafter Verschlechterung bei letzter Visite, n (%)	40 (26,1)	41 (26,6)																					
	Pd (N=153)	IPd (N=154)																					
Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bei letzter Visite, n (%)	9 (5,9)	14 (9,1)																					
Anteil Patienten mit dauerhafter Verschlechterung bei letzter Visite, n (%)	25 (16,3)	22 (14,3)																					

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)
		Pd (N=153)	IPd (N=154)	
	Veränderung um 10% (10 Punkte)			
	Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bei letzter Visite, n (%)	2 (1,3)	2 (1,3)	
	Anteil Patienten mit dauerhafter Verschlechterung bei letzter Visite, n (%)	12 (7,8)	11 (7,1)	
	Veränderung um 15% (15 Punkte)			
	Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bei letzter Visite, n (%)	4 (2,6)	2 (1,3)	
	Anteil Patienten mit dauerhafter Verschlechterung bei letzter Visite, n (%)	8 (5,2)	9 (5,8)	
	Vorgeschlagene Änderung: Aus Sicht von Sanofi sollten neben der Operationalisierung von „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ auch die folgenden Operationalisierungen für die Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D VAS für die Ableitung des Zusatznutzens von Isatuximab berücksichtigt werden, da diese ebenfalls patientenrelevant sind: • Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung			
	Insgesamt liegen somit geeignete Auswertungen sowohl für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung als auch für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor. Gleichwohl beide Operationalisierungen als patientenrelevant erachtet werden, werden der vorliegenden Bewertung die Auswertungen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zugrunde gelegt, da eine Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, für die Patientinnen und Patienten aufgrund der Dauerhaftigkeit eine höhere Relevanz zugesprochen wird.			

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)
	• Zeit bis zu 1. Verbesserung • Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung	
S. 26, S. 39	Anmerkung: Das IQWiG merkt an, dass im Dossier keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Responderanalyse 15 Punkte) vorhanden sind. Stellungnahme: Sanofi reicht mit dieser Stellungnahme Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Responderanalyse 15 Punkte) nach (Sanofi 2021b). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für eine Responderanalyse mit einer MCID ≥ 15 Punkte bestätigen die Ergebnisse für eine Responderanalyse mit einer MCID ≥ 10 Punkte. Vorgeschlagene Änderung: Keine.	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.
S. 27	Anmerkung:	

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 IQWiG merkt an, dass der pU für den Endpunkt Abbruch wegen UEs in Modul 4 A ausschließlich Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vorlegt. Auswertungen für den Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente fehlen. Patientinnen und Patienten konnten nach dem Abbruch einzelner Wirkstoffe gemäß Studienprotokoll mit den verbleibenden Wirkstoffen weiter behandelt werden. Eine alleinige Auswertung zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten ist in der vorliegenden Datensituation (3 Wirkstoffkomponenten im Interventionsarm und 2 Wirkstoffkomponenten im Kontrollarm) nicht sinnvoll interpretierbar. Unabhängig davon sind Auswertungen zum Abbruch von mindestens 1 Wirkstoffkomponente zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch irgendeiner Therapiekomponente führt, relevant ist. Folglich sind für die Nutzenbewertung Ergebnisse für die Auswertung der Zeit bis zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente erforderlich. Stellungnahme: Sanofi reicht mit dieser Stellungnahme Auswertungen für die „Zeit bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente“ nach, siehe Tabelle 4 (Sanofi 2021b). Die Ergebnisse zur „Analyse der Zeit bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente“ wie auch die	<i>Therapieabbrüche aufgrund von UE (≥ 1 Wirkstoffkomponente)</i> Im Dossier für die Nutzenbewertung wurden lediglich Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vorgelegt.

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)																												
	mit dem Dossier eingereichten Ergebnisse zur „Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten“ ergeben weder einen geringeren noch größeren Nutzen von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason. Tabelle 4: UE, die zum Abbruch führen (mindestens eine Wirkstoffkomponente) <table><tr><td></td><td colspan="2">Pd</td><td colspan="2">IPd</td><td colspan="2">IPd vs. Pd</td></tr><tr><td></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><td>Log-Rank-p-Wert</td></tr><tr><td>Isatuximab oder Pomalidomid oder Dexamethason</td><td>21/149 (14,1)</td><td>NE [NE; NE]</td><td>24/152 (15,8)</td><td>NE [NE; NE]</td><td>1,08 [0,60; 1,94] 0,7941</td><td>0,7937</td></tr><tr><td>Isatuximab</td><td colspan="2">n.a.</td><td>15/152 (9,9)</td><td>NE [NE; NE]</td><td colspan="2">n.a.</td></tr></table>		Pd		IPd		IPd vs. Pd			n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	Log-Rank-p-Wert	Isatuximab oder Pomalidomid oder Dexamethason	21/149 (14,1)	NE [NE; NE]	24/152 (15,8)	NE [NE; NE]	1,08 [0,60; 1,94] 0,7941	0,7937	Isatuximab	n.a.		15/152 (9,9)	NE [NE; NE]	n.a.		Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zudem Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente nachgereicht, welche für die vorliegende Bewertung als sachgerecht erachtet werden, da Patientinnen und Patienten nach dem Abbruch einzelner Wirkstoffe mit den verbleibenden Wirkstoffen weiter behandelt werden konnten. Auf der Grundlage der Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.
	Pd		IPd		IPd vs. Pd																									
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	Log-Rank-p-Wert																								
Isatuximab oder Pomalidomid oder Dexamethason	21/149 (14,1)	NE [NE; NE]	24/152 (15,8)	NE [NE; NE]	1,08 [0,60; 1,94] 0,7941	0,7937																								
Isatuximab	n.a.		15/152 (9,9)	NE [NE; NE]	n.a.																									

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)																					
	<table><tr><td>Pomalidomid</td><td>19/149 (12,8)</td><td>NE [NE; NE]</td><td>18/152 (11,8)</td><td>NE [NE; NE]</td><td>0,88 [0,46; 1,67] 0,6932</td><td>0,6933</td></tr><tr><td>Dexamethason</td><td>21/149 (14,1)</td><td>NE [NE; NE]</td><td>13/152 (8,6)</td><td>NE [NE; NE]</td><td>0,56 [0,28; 1,11] 0,0976</td><td>0,0929</td></tr><tr><td colspan="7">n.a.: not applicable</td></tr></table> Vorgeschlagene Änderung: Keine.							Pomalidomid	19/149 (12,8)	NE [NE; NE]	18/152 (11,8)	NE [NE; NE]	0,88 [0,46; 1,67] 0,6932	0,6933	Dexamethason	21/149 (14,1)	NE [NE; NE]	13/152 (8,6)	NE [NE; NE]	0,56 [0,28; 1,11] 0,0976	0,0929	n.a.: not applicable							
Pomalidomid	19/149 (12,8)	NE [NE; NE]	18/152 (11,8)	NE [NE; NE]	0,88 [0,46; 1,67] 0,6932	0,6933																							
Dexamethason	21/149 (14,1)	NE [NE; NE]	13/152 (8,6)	NE [NE; NE]	0,56 [0,28; 1,11] 0,0976	0,0929																							
n.a.: not applicable																													
S. 31	Anmerkung: Das IQWiG merkt an, dass für die Endpunkte zu Nebenwirkungen die Kaplan-Meier-Kurven für den in der vorliegenden Nutzenbewertung betrachteten Datenschnitt 2 fehlen. Stellungnahme: Für die Nutzenbewertung ist die konfirmatorische, a priori festgelegte Primäranalyse (Datenschnitt 1) heranzuziehen, die ein							Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität die Ergebnisse des 1. Datenschnitts und für das																					

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)
	umfassendes Datenset aller für die Nutzenbewertung relevanten Dimensionen enthält. Aus Sicht von Sanofi ist Datenschnitt 2 nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen, da dieser nicht zulassungsrelevant ist. Des Weiteren bestätigt der Datenschnitt 2 die Ergebnisse des Datenschnitts 1, womit auf die Darstellung des Datenschnitts gemäß der Erläuterung zu Abschnitt 4.3.1.3.1 verzichtet werden kann. Daher hat Sanofi die Kaplan-Meier-Kurven für den Datenschnitt 2 in Modul 5 hinterlegt. Vorgeschlagene Änderung: Keine.	Gesamtüberleben und Nebenwirkungen aufgrund der längeren Beobachtungsdauer die Ergebnisse des 2. Datenschnitts herangezogen.
S. 35	Anmerkung: Das IQWiG merkt an, dass für den Endpunkt Obstipation (EORTC QLQ-C30) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason vorliegt. Der vorliegende Effekt ist für einen Endpunkt der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Zeit bis zur 1. Verschlechterung für den Endpunkt Obstipation einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ableitet.	

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)
	Stellungnahme: Da es sich bei den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 um eine vom Patienten berichtete Einschätzung der Symptomatik handelt, sollte eine Einordnung dieser Endpunkte nach Ansicht von Sanofi in die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen bedingen. 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 sollten Endpunkte zur Symptomatik in der Studie ICARIA-MM mittels patientenberichteter Instrumente bei der Bewertung der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet werden.	Insgesamt liegen somit geeignete Auswertungen sowohl für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung als auch für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor. Gleichwohl beide Operationalisierungen als patientenrelevant erachtet werden, werden der vorliegenden Bewertung die Auswertungen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zugrunde gelegt, da eine Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, für die Patientinnen und Patienten aufgrund der Dauerhaftigkeit eine höhere Relevanz zugesprochen wird. In Hinblick auf die dauerhafte Verschlechterung der Krankheitssymptomatik zeigen sich für Schmerzen und Diarrhö statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Isa-Pd gegenüber Pd. Hinsichtlich der Ergebnisse verbleiben jedoch Unsicherheiten. Demnach sind die Erhebungszeitpunkte des EORTC nicht geeignet, die Auswirkungen der infusionsbedingten Reaktionen auf die Symptomatik zu erfassen, da die Erhebung vor Gabe der Medikation erfolgte und die infusionsbedingten Reaktionen somit nicht in den vom Fragebogen abgefragten Zeitraum fallen.

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2018. *Multiples Myelom - Leitlinie: ICD10: C90.0 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: 27.08.2021.
2. Dimopoulos M. A., Moreau P., Terpos E. et al. 2021. *Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†*. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 32 (3), S. 309–322.
3. Engelhardt M., Ihorst G., Singh M. et al. 2021. *Real-World Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Myeloma From Germany*. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* 21 (2), S. e160-e175.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V - hier: Wirkstoff Belantamab Mafodotin - Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 26. Januar 2021 von 10:01 Uhr bis 11:17 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-594/2021-01-26_Wortprotokoll_Belantamab%20Mafodotin_D-582.pdf, abgerufen am: 27.08.2021.
5. Kumar S. K., Callander N. S., Alsina M. et al. 2020. *NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 1.2020*. Verfügbar unter: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/17/10/article-p1154.xml>, abgerufen am: 27.08.2021.
6. Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P. et al. 2017. *Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 28 (suppl_4), S. iv52-iv61.
7. Rajkumar S. V. 2016. *Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma*. *American Society of Clinical Oncology Educational Book* 0 (36), S. e418-e423.
8. Robert Koch-Institut (RKI) 2019. *Krebs in Deutschland für 2015/2016: 12. Ausgabe*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf, abgerufen am: 06.07.2020.
9. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021a. *Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: April 2021*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022995>, abgerufen am: 27.08.2021.
10. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021b. *Post-hoc Analysen für die Stellungnahme Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason*.
11. Scheubeck S., Ihorst G., Schoeller K. et al. 2021. *Comparison of the prognostic significance of 5 comorbidity scores and 12 functional tests in a prospective multiple myeloma patient cohort*. *Cancer* 127 (18), S. 3422–3436.
12. Usmani S., Ahmadi T., Ng Y. et al. 2016. *Analysis of Real-World Data on Overall Survival in Multiple Myeloma Patients With ≥ 3 Prior Lines of Therapy Including a Proteasome Inhibitor (PI) and an Immunomodulatory Drug (IMiD), or Double Refractory to a PI and an IMiD*. *The oncologist* 21 (11), S. 1355–1361.

5.2 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM), German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)

Datum	6. September 2021
Stellungnahme zu	Isatuximab (Sarclisa®)
Stellungnahme von	DGHO, DSMM, GMMG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																							
1. Zusammenfassung Dieses Verfahren betrifft die frühe Nutzenbewertung des neuen Anti-CD38-Antikörpers Isatuximab (Sarclisa®) beim Multiplen Myelom. Isatuximab ist zugelassen in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei Patient*innen mit multiplen Myelom, die mindestens zwei vorangegangene Therapien einschl. einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pharmazeutischen Unternehmer (pU) und IQWiG <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>Ergebnis-sicherheit</th><th>Zusatznutzen</th><th>Ergebnis-sicherheit</th></tr> <tr> <td>Bortezomib + liposomales Doxorubicin</td><td>beträchtlich</td><td>Hinweis</td><td>nicht belegt</td><td>-</td></tr> <tr> <td>Bortezomib + Dexamethason</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Lenalidomid + Dexamethason</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Pomalidomid + Dexamethason</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Carfilzomib + Dexamethason</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason</td><td></td><td></td><td></td><td></td></tr> </table>			Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Bortezomib + liposomales Doxorubicin	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	Bortezomib + Dexamethason					Lenalidomid + Dexamethason					Pomalidomid + Dexamethason					Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason					Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason					Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason					Carfilzomib + Dexamethason					Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason					Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.	
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer			IQWiG																																																						
	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																																																						
Bortezomib + liposomales Doxorubicin	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-																																																						
Bortezomib + Dexamethason																																																										
Lenalidomid + Dexamethason																																																										
Pomalidomid + Dexamethason																																																										
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason																																																										
Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason																																																										
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason																																																										
Carfilzomib + Dexamethason																																																										
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason																																																										

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason					
Unsere Anmerkungen sind: • Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der zugelassenen Optionen. Die Vielfalt der vom G-BA festgelegten Arzneimittel und Kombinationen entspricht der Heterogenität der Patientenpopulation und der Krankheitsbiologie, dem derzeitigen Stand des Wissens und der Behandlungsrealität in Deutschland. Der Kontrollarm mit Pomalidomid / Dexamethason entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie ICARIA-MM zum Vergleich der Kombination von Isatuximab/Pomalidomid/Dexamethason gegenüber Pomalidomid/Dexamethason. • Die Dreifachkombination mit Pomalidomid führte gegenüber der Zweifachkombination zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate und -tiefe, sowie zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Die Gesamtüberlebenszeit wird ebenfalls verlängert, das Signifikanzniveau lag beim letzten Datenschnitt bei 0,06. • Die Rate schwerer Nebenwirkungen wird durch die Dreifachkombination gesteigert.					

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Lebensqualität ist in den beiden Studienarm etwa gleich, die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands wird durch Isatuximab verlängert. Isatuximab/Pomalidomid/Dexamethason ist eine weitere, hochwirksame Therapieoptionen bei Patient*innen nach Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid.	
2. Einleitung Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, renaler Funktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und beinhaltet jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen und Zytogenetik zur Identifikation von Hochrisiko-Patient*innen. Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet werden. Diese Leitlinien enthalten Empfehlungen zur Erstlinientherapie bei jüngeren und älteren Patien*innen, zur Erhaltungstherapie sowie zur Behandlung von Patient*innen mit rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung. Die Prognose von Patient*innen mit Multiplem Myelom hat sich in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert [1]. Jährlich werden ungefähr 4.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 3.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 41% (Männer) bzw. 40% (Frauen) angegeben, die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt bei 48% (Männer) bzw. 45% (Frauen). Sie hat sich in den letzten 10 Jahren um mehr als 10 Jahre verbessert.	Die weiteren einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
3. Stand des Wissens	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Einleitung einer Therapie ist bei symptomatischem Multiplem Myelom nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) indiziert. Bestandteil der Definition sind die sogenannten CRAB-Kriterien, erweitert durch zyto-/histologische, radiologische und serologische Parameter [1, 2]. Erstes Ziel der Behandlung von symptomatischen Myelom-Patient*innen ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Langfristiges Ziel ist die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Das Kollektiv in der Zweitlinientherapie ist inhomogen aufgrund der zusätzlichen Erfahrungen aus der Erstlinientherapie und dem ständigen Wandel bzw. der ständigen Modifikation der Erstlinientherapie. Die Rezidivpopulation reicht somit von Patient*innen, die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Patient*innen, die im Bereich von Monaten vor Eintritt der Rezidivtherapie bereits mit den neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden. Diese Heterogenität spiegelt sich in gleicher Weise in den Studienpopulationen wider, wobei beachtet werden muss, dass in jüngeren Studien mehr Patient*innen früh mit Kombinationen aus neuen Substanzen behandelt wurden und insbesondere eine frühe und lange Lenalidomid-Exposition aufweisen. Bislang gibt es bei Patient*innen nach Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid keinen einzelnen Therapiestandard, sondern eine Vielzahl von Optionen. Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der vorhergehenden Therapie, nach Verträglichkeit bzw. Komorbiditäten. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der vorherigen Therapie kann bei der Zweitlinientherapie zwischen Arzneimitteln aus der derselben oder einer anderen Substanzklasse gewählt werden. Bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ist ein Wechsel der Substanzklasse indiziert. Eine der zugelassenen und in der Versorgung eingesetzten Kombinationen ist Pomalidomid plus Dexamethason.	

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
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. Publierte Ergebnisse randomisierter Studien zu Isatuximab bei Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom und ≥ 2 Vortherapien sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Tabelle 2: Anti-CD38 Antikörper in Kombination mit Carfilzomib/Dexamethason bei Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom <table> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th><th>Patient*innen</th><th>Kontrolle</th><th>Neue Therapie</th><th>N¹</th><th>$\geq$VGPR²</th><th>PFÜ⁴ (Monate) (HR³)</th><th>ÜL⁵ (Monate) (HR³)</th></tr> <tr> <td>Attal, 2019 [3], Dossier]</td><td>≥ 2 Vortherapie</td><td>Pomalidomid + Dexamethason</td><td>Pomalidomid + Dexamethason + Isatuximab</td><td>307</td><td>8,5 vs 31,8</td><td>6,5 vs 11,5 0,60 p = 0,0010</td><td>n. e. vs n. e. 0,69 p = 0,0613</td></tr> </table> ¹ N – Anzahl Patient*innen; ² VGPR – partielle Remission; ³ HR – Hazard 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. – Median nicht erreicht; ⁹ n. s. – nicht signifikant; Aufgrund der Daten der ICARIA-MM-Studie wurde Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid + Dexamethason im Juni 2020 von der EMA zugelassen.						Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	$\geq$ VGPR ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)	Attal, 2019 [3], Dossier]	≥ 2 Vortherapie	Pomalidomid + Dexamethason	Pomalidomid + Dexamethason + Isatuximab	307	8,5 vs 31,8	6,5 vs 11,5 0,60 p = 0,0010	n. e. vs n. e. 0,69 p = 0,0613		
Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	$\geq$ VGPR ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)																
Attal, 2019 [3], Dossier]	≥ 2 Vortherapie	Pomalidomid + Dexamethason	Pomalidomid + Dexamethason + Isatuximab	307	8,5 vs 31,8	6,5 vs 11,5 0,60 p = 0,0010	n. e. vs n. e. 0,69 p = 0,0613																

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. Das ist nachvollziehbar und entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften [1]. Der Kontrollarm der Zulassungsstudie mit Pomalidomid / Dexamethason gehört zu den empfohlenen Therapieregimen in dieser Behandlungssituation.	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt: - Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin - oder - Bortezomib in Kombination mit Dexamethason - oder - Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason - oder - Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason - oder - Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - oder - Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason - 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - oder - Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason - oder - Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - oder - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
	4. 2. Studien Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie ICARIA-MM. Die Studie rekrutierte Patient*innen ab Januar 2017. In dieser Studie wurde Isatuximab/Pomalidomid/Dexamethason mit Pomalidomid/Dexamethason verglichen. Dexamethason wurde einmal wöchentlich in einer Dosierung von 40 mg gegeben, bei Patient*innen ≥ 75 Jahre reduziert auf 20 mg. Die Randomisierung erfolgt 1:1. Die Vorbehandlung der Patient*innen ist in Tabelle 3 aufgelistet. <i>Tabelle 3: Vorbehandlung in ICARIA-MM</i>	Es liegen Ergebnisse aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie ICARIA-MM vor, in der Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd) mit Pomalidomid und Dexamethason (Pd) verglichen wird.

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 beigelegt werden.</i>																			
		<table><tr><td>Vorthherapie</td><td>Isatuximab (%)</td><td>Kontrolle (%)</td></tr><tr><td>Alkylantien</td><td>90</td><td>87</td></tr><tr><td>Proteasom-Inhibitoren</td><td>100</td><td>100</td></tr><tr><td>Immunmodulatoren (IMiD)</td><td>100</td><td>100</td></tr><tr><td>Autologe Stammzelltransplantation</td><td>54</td><td>59</td></tr></table>	Vorthherapie	Isatuximab (%)	Kontrolle (%)	Alkylantien	90	87	Proteasom-Inhibitoren	100	100	Immunmodulatoren (IMiD)	100	100	Autologe Stammzelltransplantation	54	59			Für die vorliegende Nutzenbewertung werden für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität die Ergebnisse des 1. Datenschnitts und für das Gesamtüberleben und Nebenwirkungen aufgrund der längeren Beobachtungsdauer die Ergebnisse des 2. Datenschnitts herangezogen.
Vorthherapie	Isatuximab (%)	Kontrolle (%)																		
Alkylantien	90	87																		
Proteasom-Inhibitoren	100	100																		
Immunmodulatoren (IMiD)	100	100																		
Autologe Stammzelltransplantation	54	59																		
	4. 3. Endpunkte 4. 3. 1. Mortalität Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts für das Dossier zeigte sich eine Tendenz zur Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit.																			

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)
	Für eine valide Bewertung der Mortalität ist eine differenzierte Auflistung der Folgetherapien erforderlich.	Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.
	4. 3. 2. Morbidität 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben (PFÜ) Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde durch die Kombination mit Isatuximab signifikant verlängert. Der Hazard Ratio lag bei 0,60, die mediane Verlängerung der PFÜ bei 5 Monaten.	<i>Progressionsfreies Überleben</i> Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist der primäre Endpunkt der Studie ICARIA-MM. Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd) gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd).

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)
		Bei dem 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 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 Zusatznutzen bleibt davon unberührt.
	4. 3. 2. 2. Remissionsrate Die Rate mindestens sehr guter partieller Remissionen ($\geq$VGPR) lag bei 31,8 vs 8,5%. Die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) lag mit unter Isatuximab mit 60,4 vs 35,3 % signifikant höher als im Kontrollarm. 8 Patient*innen im Isatuximab-Arm erreichten einen Status ohne Nachweis minimaler Resterkrankung, kein Patient im Kontrollarm.	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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des generischen Fragebogens EORTC-QLQ-C30, des Myelom-spezifischen Fragebogens EORTC-QLQ-MY20 und der allgemeinen visuellen Analogskala EQ-5D VAS erfasst. Dabei zeigte sich eine Verzögerung der dauerhaften Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes Isatuximab.	In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich diesbezügliche Vorteile für Isa-Pd gegenüber Pd in den Symptomen Schmerzen und Diarrhö, für die Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen Vorteile für Isa-Pd im globalen Gesundheitsstatus und der Rollenfunktion vor.
	4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten bei 87% der Patient*innen im Isatuximab/Pomalidomid/Dexamethason vs 71% der Patient*innen im Pomalidomid/Dexamethason-Arm auf. Dabei traten im Isatuximab-Arm u. a. häufiger Neutropenie (45 vs 32%) und febrile Neutropenie (12 vs 2%) auf. Die Rate infusionsbedingter Reaktionen aller Schweregrade betrug 45% im Isatuximab- gegenüber 3% im Kontrollarm. Die Rate von Therapieabbrüchen lag bei 7% im Isatuximab-Arm gegenüber 13% im Kontrollarm.	In den Nebenwirkungen zeigt sich für Isa-Pd im Vergleich zu Pd ein Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail liegen bezüglich der spezifischen unerwünschten Ereignisse Bronchitis und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3) Nachteile für Isa-Pd im Vergleich zu Pd vor.
	4. 4. Bericht des IQWiG Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Es werden keine positiven Therapieeffekte zugunsten von Isatuximab/Carfilzomib/Dexamethason festgestellt, der Unterschied bei der Gesamtüberlebenszeit ist knapp nicht signifikant. Eine aktualisierte Methodik zur Bewertung weiterer, patientenrelevanter Endpunkte wie Ansprechrate, minimale Resterkrankung und progressionsfreies Überleben steht weiterhin nicht zur Verfügung.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

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)
	5. Ausmaß des Zusatznutzens Dies ist das eine von zwei Verfahren zur Bewertung des Nutzens von Isatuximab, hier in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason. Zu diskutieren sind: <u>Endpunkte</u> Die Kombination von Pomalidomid/Dexamethason mit Isatuximab führte gegenüber Pomalidomid/Dexamethason zur signifikanten Steigerung der Remissionsrate sowie zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Der positive Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit ist in den Kaplan-Meier-Kurven deutlich, in der statistischen Analyse aber mit einem p-Wert von 0,06 nicht signifikant. <u>Nebenwirkungen</u> Insbesondere die erste Gabe von Isatuximab ist mit einer hohen Rate infusionsbedingter Reaktionen belastet. Diese waren nahezu ausschließlich vom Schweregrad 1 oder 2. Hier gibt es ein etabliertes Prophylaxe-Schema, so dass diese Komplikation im klinischen Alltag gut beherrscht wird. Relevant ist weiterhin die erhöhte Rate von Neutropenien, von febrilen Neutropenien und von Infektionen. Auch hier sind eine sorgfältige und gezielte Aufklärung sowie ein entsprechendes Nebenwirkungsmanagement erforderlich. Berücksichtigt werden sollte bei dieser Bewertung die deutlich längere Zeit, die Patienten in der Studie im Isatuximab-Arm aufwiesen.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor. In den Nebenwirkungen zeigt sich für Isa-Pd im Vergleich zu Pd ein Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3). Im Detail liegen bezüglich der spezifischen unerwünschten Ereignisse Bronchitis und Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (CTCAE-Grad ≥ 3) Nachteile für Isa-Pd im Vergleich zu Pd vor.

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)
	<u>Sequenztherapie</u> ICARIA-MM wurde in der Zeit vor der Zulassung von Daratumumab in der Erstlinientherapie konzipiert und durchgeführt. In der Monotherapie ist Isatuximab nach Daratumumab-Vorthherapie nicht wirksam [1]. Isatuximab/Pomalidomid/Dexamethason ist eine weitere, hochwirksame Therapieoptionen bei Patient*innen nach Vorthherapie mit Proteasom-Inhibitoren und mit Lenalidomid. Für Patienten, die in der ersten Therapielinie kein Daratumumab erhalten haben, ist ein Therapieregime, das die monoklonale Anti-CD38 Antikörpertherapie beinhaltet, als in der Regel zu präferierend anzusehen. Hier haben wir jetzt die Wahl zwischen Daratumumab und Isatuximab. Ergebnisse direkt vergleichender Studien liegen bisher nicht vor.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 15:e538-548, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
3. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV et al.: Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet. 394:2096–2107, 2019. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32556-5.
4. Dimopoulos M, Leleu X, Moreau P et al.: Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma patients with renal impairment: ICARIA-MM subgroup analysis. Leukemia 35:562.572, 2021. DOI: 10.1038/s41375-020-0868-z
5. Mikhael A, Belhadj-Merzoug K, Hulin C et al.: A phase 2 study of isatuximab monotherapy in patients with multiple myeloma who are refractory to daratumumab. Blood Cancer J 11:89, 2021. DOI: [10.1038/s41408-021-00478-4](https://doi.org/10.1038/s41408-021-00478-4)

5.3 Stellungnahme der Oncozeptides GmbH

Datum	02.09.2021
Stellungnahme zu	Isatuximab beim Multiplen Myelom, nach mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid u. Dexamethason
Stellungnahme von	Ulrike Charlotte Sager Oncozeptides GmbH, Schlehdornstraße 17, 82031 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Oncopeptides 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)
	Anmerkung: Das Multiple Myelom (MM) ist eine durch monoklonale Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung mit vermehrter Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline. Diese sind als sogenanntes „Paraprotein“ (=monoklonales Protein) bzw. M-Gradient oder in Form klonal vermehrter Leichtketten in Serum und/oder Urin nachweisbar. Symptome werden vor allem durch die Verdrängung der normalen Hämatopoese, die Zerstörung der Knochen, die hohen Immunglobulinkonzentrationen und den sekundären Immundefekt verursacht.¹ Zu den am häufigsten auftretenden Symptomen der Erkrankung zählen Knochenschmerzen (ca. 60%), zumeist im Bereich des Stammskeletts, verursacht durch lokalisierte oder generalisierte Knochendestruktion, einschließlich pathologischer Frakturen.¹ Gemäß IMWG sind die Kriterien der Progression der Erkrankung neben einem deutlichen Anstieg des M-Proteins, die Entwicklung von Knochenläsionen oder eine EMD oder eine Zunahme dieser Läsionen um $\geq 50\%$. Im Rahmen der ICARIA MM Studie wurde PFS definiert als Zeitspanne zwischen Zeitpunkt der Randomisierung und Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Progressionsfreies Überleben Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist der primäre Endpunkt der Studie ICARIA-MM. Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien.

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)
	Als Progression bewertet wurde eine Erhöhung des M-Protein-Anteils um $\geq 25\%$ verglichen mit dem niedrigsten gemessenen Wert in zwei aufeinanderfolgenden Messungen, wenn die folgenden Kriterien erfüllt waren: • Serum M-Protein (absoluter Anstieg $\geq 0,5$ g/dl) • Erhöhung des M-Protein-Anteil im Serum um ≥ 1 g/dl, wenn der Anteil an M-Protein zu Beginn ≥ 5 g/dl war • M-Protein im Urin (absoluter Anstieg ≥ 200 mg/24 h) • Bestätigte Entwicklung neuer Knochenläsionen oder einer extramedullären Weichteilgewebserkrankung oder Zunahme $\geq 50\%$ vom Nadir in der Summe der senkrechten Durchmesser bestehender Läsionen der extramedullären Weichteilgewebserkrankung, wenn > 1 Läsion oder $\geq 50\%$ Zunahme des längsten Durchmessers einer früheren Läsion der extramedullären Weichteilgewebserkrankung > 1 cm in der kurzen Achse. Die Bestätigung der Progression erfolgte von einem IRC (Independent Review Committee). In der Studie ICARIA MM konnte ein statistisch signifikanter Vorteil im PFS für Isatuximab gezeigt werden. Bei der Erkrankung Multiples Myelom stellt das PFS einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da neben der Bestimmung des M-Proteins auch das Auftreten bzw. Fortschreiten von Knochenläsionen betrachtet wird. Mehr als 80% aller Patienten leiden unter destruktiven Knochenläsionen, welche zu Schmerzen, Frakturen und neurologischen Defiziten führen können. Diese Knochenläsionen stellen die Hauptursache für Behinderung und Morbidität dar. ²	Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd) gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd). Bei dem 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 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 Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Oncopeptides 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)
	Es steht außer Frage, daß das Auftreten bzw. Fortschreiten von Knochenläsionen für die betroffenen Patienten mit erheblichen Schmerzen verbunden und damit direkt patientenrelevant ist. Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung von PFS als patientenrelevantem Endpunkt	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. DGHO Onkopedia; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>
2. Cancer Growth and Metastasis; 2014:7; Hameed et al; "Bone Disease in Multiple Myeloma: Pathophysiology and Management"

5.4 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	3. September 2021
Stellungnahme zu	Isatuximab (Sarclisa®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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 A21-61) von Sarclisa® (Isatuximab) in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason in der Indikation Multiples Myelom durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [1]. Isatuximab ist in Deutschland seit dem 30.05.2020 in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zugelassen zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Für dieses Anwendungsgebiet wurde am 12.08.2021 die Nutzenbewertung des IQWiG veröffentlicht [1]. In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt. Das Ergebnis beruht auf negativen Effekten innerhalb von Endpunkten zu gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen bei gleichzeitigem Vorliegen knapp nicht statistisch signifikanten Effekten beim Gesamtüberleben (finaler Datenschnitt steht aus). Grundlage der Bewertung ist die offene randomisierte kontrollierte Studie ICARIA-MM. In die Studie wurden Erwachsene mit refraktärem oder rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben eingeschlossen. Dabei mussten sie nach einer Behandlung mit Lenalidomid oder einen Proteasom-Inhibitor ein Rezidiv erlitten haben oder eine Therapierefraktarität aufweisen	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)
oder eine nicht tolerierbare Toxizität entwickelt haben. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigen. Diese Progression musste während der letzten Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung der letzten Therapie vor Studieneintritt, d. h. refraktär zur letzten Therapielinie, aufgetreten sein. Insgesamt wurden 307 Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (154 Patientinnen und Patienten) oder Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (153 Patientinnen und Patienten) randomisiert zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren Alter (< 75 Jahre vs. ≥ 75 Jahre) und Anzahl Vortherapien (2 oder 3 vs. ≥ 4 Therapielinien [2]). Die Studie vergleicht eine Dauertherapie mit Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason mit einer Dauertherapie mit Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason. Nachfolgend werden in der Stellungnahme von AbbVie die folgenden Sachverhalte erörtert: 1. Generische Responseschwellen 2. Geänderte Berichtsstruktur des IQWiG 3. Zweckmäßige Vergleichstherapie im Indikationsgebiet	
1) Generische Responseschwellen Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. Juni 2021 eine Änderung seiner Verfahrensordnung beschlossen, die das 5. Kapitel	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Anlage II.6: Modul 4 („Formatvorlagen zur Einreichung von Dossiers zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln“) im Abschnitt 4.3.1.3.1 betrifft. Die Auswertung von Responderanalysen bei patientenberichteten Endpunkten soll zukünftig nur dann mit Hilfe einer „minimal important difference“ (MID) erfolgen, wenn diese präspezifiziert ist und mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht. Andernfalls sollen entweder die Analysen der kontinuierlichen Daten oder post hoc Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden [3, 4]. Dieses Vorgehen entspricht somit der Methodik des Institutes für Qualität & Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß „Allgemeine Methoden Version 6.0 [5]. Innerhalb des Dossiers wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer für die Endpunkte European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire 30 (EORTC QLQ-C30), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Multiple Myeloma Module Questionnaire 20 (EORTC QLQ-MY20) Auswertungen mit einer Responseschwelle von 10 % und 15 %, und für den Endpunkt EuroQol Five Dimensions Questionnaire Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) Auswertungen mit einer Responseschwelle von 7 %, 10 % und 15 % vorgelegt. In der vorliegenden Nutzenbewertung zieht das IQWiG für die Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 die Auswertungen mit einer Responseschwelle von 10 Punkten heran und verweist dabei auf eine hinreichende Annäherung durch diese an eine 15 % Responseschwelle. Für den Endpunkt EQ-5D VAS zieht das IQWiG hingegen die	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Auswertungen mit einer 15 % Responseschwelle heran, ohne dies weiter zu kommentieren [1, 2]. Das Vorgehen des IQWiG, für EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 die etablierte Grenze von 10 Punkten zu akzeptieren, wird von AbbVie begrüßt. Dem Gegenüber sieht AbbVie eine generische Responseschwelle von 15 % allgemein als diskussionswürdig und möchte diesen Standpunkt wie folgt erläutern: Aus Sicht von AbbVie gibt es zunächst weder eine wissenschaftlich nachvollziehbare Rationale zur Herleitung der generischen Responseschwelle, noch gibt es eine wissenschaftliche Grundlage für einen anzunehmenden Vorteil gegenüber einer klinisch etablierten und validierten MID, die insbesondere durch ihre Definition als „minimal important difference“ einen für den individuellen Patienten bedeutsamen Unterschied beschreibt und daher per se patientenrelevant ist. Des Weiteren finden patienten- und indikationsspezifische Gegebenheiten sowie Unterschiede in Skalencharakteristika bei der Verwendung einer generischen Responseschwelle keine Berücksichtigung mehr. Schließlich ist nicht hinreichend klar, wie diese vorgeschlagene generische Responseschwelle mit den bereits validierten und etablierten Responseschwellen in Form der MID im Einklang steht. Insgesamt weicht das Vorgehen zu Identifizierung sowie die vorgeschlagene Responseschwelle selbst vom wissenschaftlichen Vorgehen sowie dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ab und setzt sich ebenso über international anerkannten Kriterien und Standards der evidenzbasierten Medizin hinweg [6-10]. Daher sollte eine	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Neuregelung nicht zur Ablehnung von bisher verwendeten und akzeptierten Responseschwellen bei validierten und etablierten Fragebögen / Skalen führen und es sollte insbesondere eine Konsistenz in den Bewertungskriterien innerhalb verschiedener / vergangener Nutzenbewertungen, zwischen der Nutzenbewertung und den Zulassungsverfahren [11, 12] sowie dem Vorgehen zu anderen HTA-Agenturen [13-16] angestrebt werden. Aus Sicht von AbbVie sollte die Festlegung einer generischen Responseschwelle entfallen, denn eine generelle Eignung sieht AbbVie basierend auf der Herleitung und Begründung des IQWiG nicht. Stattdessen sollte in einer Einzelfallüberprüfung anhand eines von Wissenschaftlern zuvor festgelegten Kriterienkatalogs und unter Einbezug von Patientenvertretern eine spezifische Responseschwelle festgelegt werden. Erst wenn sich auf diese Weise keine Responseschwelle ableiten lässt, kann ein pragmatischer Ansatz durch Wahl einer generischen Responseschwelle sinnvoll sein.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Isatuximab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
2) Geänderte Berichtsstruktur des IQWiG Mit seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wurde erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf die Bewertung der Daten in Modul 5 sowie auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 und Modul 4 in Nutzenbewertungen verzichtet. Dieses Vorgehen wurde durch die Einschränkungen durch die Corona-Pandemie begründet [17]. Im vorliegenden Verfahren greift das IQWiG auf die Daten aus Modul 5 zwar zu, auf die Erstellung eines gängigen Abschnitts mit Kommentaren zu den wesentlichen Inhalten aus Modul 4 des Dossiers wurde dennoch	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Isatuximab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
verzichtet. Dadurch entfielen z.B. Kommentare zu einem Teil der vom pU vorgelegten Endpunkte. Das Vorgehen im vorliegenden Verfahren wird im IQWiG Bericht nicht begründet [1]. AbbVie plädiert für transparente und nachvollziehbare Bewertungsverfahren, die ohne die Berücksichtigung aller integralen Bestandteile des Dossiers nicht sichergestellt werden können. AbbVie sieht die Kommentare zu den Modulen als notwendige Voraussetzung für die Nachvollziehbarkeit des Vorgehens des IQWiG, die Gewährleistung einer transparenten Nutzenbewertung sowie die Sicherstellung eines fairen Stellungsnahmeverfahrens für pharmazeutische Unternehmen. Durch fehlende Kommentierung sieht AbbVie zudem die Beobachtung der methodischen Entwicklung als erschwert und erhofft sich eine Begründung für das geänderte Vorgehen und Rückkehr zum alten Berichtsformat. AbbVie betrachtet diese Information vor dem Hintergrund der Dossiererstellung oder der Studienplanung als von essenzieller Bedeutung.	
3) Zweckmäßige Vergleichstherapie im Indikationsgebiet Für das vorliegende Anwendungsgebiet legt der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie fest [1]: • Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder • Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder • Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason oder	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt: - Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin <i>oder</i> - Bortezomib in Kombination mit Dexamethason <i>oder</i>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder • Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder • Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder • Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder • Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder • Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason Mit Blick auf die Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und den aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse folgt AbbVie dieser Festlegung [18, 19]. AbbVie sieht in Zukunft eine Weiterentwicklung von Therapiestandards und Erweiterung der Optionen innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch weitere innovative Therapieoptionen, die die patienten- und klinisch relevanten Parameter weiter verbessern werden.	- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason - oder - Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason - oder - Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - oder - Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason - oder - Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - oder - Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason - oder - Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - oder - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. (2021) IQWiG-Berichte – Nr. 1176 - Isatuximab (multiples Myelom, nach ≥ 2 Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (frühe Nutzenbewertung). Im Internet unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4719/2021-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Isatuximab_D-675.pdf [Zugriff am: 24.08.2021]
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. (2021) Modul 4 A - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isatuximab (Multiples Myelom, nach mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid u. Dexamethason). Im Internet unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/687/> [Zugriff am: 24.08.2021]
3. G-BA. (2021) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlagen in der Anlage II zum 5. Kapitel. Im Internet unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4904/2021-06-17_VerfO_Einleitung-SN_Modulvorlage-Anlage-II-Kap-5.pdf [Zugriff am: 24.08.2021]
4. G-BA. (2021) Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel. Im Internet unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7640/2021-06-17_VerfO_Einleitung-SN_Modulvorlage-Anlage-II-Kap-5_TrG.pdf [Zugriff am: 24.08.2021]
5. IQWiG. (2020) Allgemeine Methoden Version 6.0. Im Internet unter: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=180500 [Zugriff am: 24.08.02021]
6. Carrasco-Labra A, Devji T, Qasim A et al. (2020) Minimal important difference estimates for patient-reported outcomes: A systematic survey. *Journal of Clinical Epidemiology*.
7. Coens C, Pe M, Dueck AC et al. (2020) International standards for the analysis of quality-of-life and patient-reported outcome endpoints in cancer randomised controlled trials: recommendations of the SISAQOL Consortium. *The Lancet Oncology*; 21: e83-e96
8. Devji T, Carrasco-Labra A, Qasim A et al. (2020) Evaluating the credibility of anchor based estimates of minimal important differences for patient reported outcomes: instrument development and reliability study. *Bmj*; 369
9. Prinsen CA, Mokkink LB, Bouter LM et al. (2018) COSMIN guideline for systematic reviews of patient-reported outcome measures. *Quality of Life Research*; 27: 1147-1157
10. Reni M, Braverman J, Hendifar A et al. (2021) Evaluation of Minimal Important Difference and Responder Definition in the EORTC QLQ-PAN26 Module for Assessing Health-Related Quality of Life in Patients with Surgically Resected Pancreatic Adenocarcinoma. *Annals of surgical oncology*. 1-10

11. Europäische Arzneimittel-Agentur. (2005) Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products.
12. Europäische Arzneimittel-Agentur. (2016) Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. Im Internet unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf [Zugriff am: 24.08.2021]
13. Brazier J, Longworth L. (2017) NICE DSU Technical Support Document 8: an introduction to the measurement and valuation of health for NICE submissions.
14. EUnetHTA. (2015) Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Clinical Endpoints. November 2015.
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2017) Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada 4th Edition. Im Internet unter: <https://cadth.ca/node/101497> [Zugriff am: 24.08.2021]
16. Haute Autorité de Santé. (2018) Evaluation of Health Technologies at HAS: Role of Quality of Life. Im Internet unter: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2883073/fr/evaluation-des-technologies-de-sante-a-la-has-place-de-la-qualite-de-vie [Zugriff am: 24.08.2021]
17. IQWiG. (2020) Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Im Internet unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/> [Zugriff am: 24.08.2021]
18. G-BA. (2021) Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - zuletzt geändert durch den Beschluss vom 1. April 2021, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAAnz AT 02.08.2021 B2, in Kraft getreten am 3. August 2021. Im Internet unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2568/VerfO_2021-04-01_iK-2021-08-03.pdf [Zugriff am: 24.08.2021]
19. G-BA. (2020) Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason). Im Internet unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6478/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-490_TrG.pdf [Zugriff am: 24.08.2021]

5.5 Stellungnahme der Karyopharm Therapeutics Inc.

Datum	03.09.2021
Stellungnahme zu	Isatuximab/Sarclisa®
Stellungnahme von	Karyopharm Therapeutics Inc. Hoyee Leong, PhD 85 Wells Avenue, Suite 210, Newton MA 02459, USA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Karyopharm Therapeutics Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason Isatuximab (Sarclisa®) als Dreifachkombination mit Pomalidomid und Dexamethason wurde im Jahr 2021 von der EMA zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI), erhalten haben und die unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, zugelassen [1]. Grundlage für die Zulassung war die pivotale randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) ICARIA-MM, in der Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason im Interventionsarm gegen die Zweifachkombination Pomalidomid und Dexamethason im Kontrollarm verglichen wurde. In Folge eines der vorliegenden Nutzenbewertung vorangegangenen Beratungsgespräch mit dem G-BA im Juli 2020 und einer darauffolgenden Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse seitens des G-BA im September 2020 wurde der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH folgende zVT mitgeteilt [2]: • Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder • Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder • Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason oder	Isatuximab ist indiziert in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt vom G-BA bestimmt: - Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder - Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder

Stellungnehmer: Karyopharm Therapeutics Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder • Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason oder • Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder • Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder • Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder • Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason Aus Sicht von Karyopharm Therapeutics Inc. (Karyopharm) haben diese zahlreichen zVT-Optionen weiterhin ihre Gültigkeit in der Behandlung des rezidierten/refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben: Zwar gewinnen bei der Therapie des rezidierten/refraktären Multiplen Myeloms entsprechend der S3-Leitlinie Multiples Myelom in der Konsultationsfassung vom Juni 2021 Triple-Kombinationstherapien aus zwei neuen Substanzen (monoklonale Anti-CD38-Antikörper, immunmodulierende Substanzen (IMiDs), PIs) und einem Steroid (i.d.R. Dexamethason) zunehmend an Bedeutung [3]. Diese Therapien können jedoch nicht bei jedem Patienten angewendet werden. So müssen bei der Wahl, der eingesetzten Therapien alle krankheits-, patienten- und	- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason - oder - Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason - oder - Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - oder - Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason - oder - Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - oder - Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason - oder - Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - oder - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason Die weiteren Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Karyopharm Therapeutics Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
therapiespezifischen Faktoren, wie der Myelom-Typ, das individuelle Risikoprofil und die Gesamtfitness, berücksichtigt werden. Zudem gehen Triple-Kombinationstherapien mit einem erhöhten Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse einher, sodass diese Therapien nicht für alle Patienten geeignet sind und bei höherer Therapietoxizität bzw. Auftreten von Nebenwirkungen die Lebensqualität nachhaltig negativ beeinflussen können [3]. Weitere Leitlinien geben ähnliche Empfehlungen. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie-(DGHO)-Leitlinie beschreibt ebenfalls vielfältige Therapieoptionen aus Dreifach- und Zweifachkombinationen, die an das Krankheitsbild, die Vorthherapie(n) und Komorbiditäten der Patienten angepasst werden sollten [4]. Ebenso empfiehlt die ASCO (American Society of Clinical Oncology) and CCO (Cancer Care Ontario) Joint Clinical Practice Guideline, dass die Behandlung des rezidierten Myeloms patienten-individuell unter Berücksichtigung früherer Therapien und der Toleranz des Patienten gegenüber einer erhöhten Toxizität der Triple-Kombinationstherapien erfolgen sollte [5]. Die Nachteile solcher Toxizitätseffekte der Triple-Kombinationstherapien wurden auch in der frühen Nutzenbewertung des G-BA des Triplets Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason erkannt und als patienten-relevant bewertet [6]. Nicht zuletzt zeigt die aktuelle NCCN-Leitlinie eine umfangreiche Liste an möglichen Zweifach bzw. Dreifach-Therapieoptionen auf, die je nach individuellem Risikoprofil eingesetzt werden können [7]. Auch der G-BA schreibt den Zweifachkombinationen, und insbesondere der Kombination aus Bortezomib und Dexamethason, weiterhin einen hohen Stellenwert zu. So hat der G-BA in seinen Tragenden Gründen zu	

Stellungnehmer: Karyopharm Therapeutics Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den Nutzenbewertungsverfahren von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason [6] und auch kürzlich von Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason unter anderem die Relevanz von Bortezomib und Dexamethason begründet [8]. Dass dies auch weiterhin für die zweite und spätere Behandlungslinien im Multiplem Myelom zutrifft, bestätigt der G-BA erneut durch die Festlegung der zVT für in der vorliegenden Nutzenbewertung von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason [9, 10] sowie in der zeitgleich erschienenen Nutzenbewertung von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason [11]. Entsprechend dieser Verfahren stellt die Zweifachkombination aus Bortezomib und Dexamethason aufgrund von unterschiedlichen therapierelevanten Toxizitätsprofilen der verschiedenen Therapieoptionen auch nach der Einführung von neuen Behandlungsoptionen weiterhin eine wichtige Alternative bei der Behandlung des rezidierten/refraktären Multiplem Myelom dar [8]. Karyopharm stimmt dieser Einschätzung zu, dass diese Relevanz weiterhin besteht und weist weiterhin darauf hin, dass die Kombination aus Bortezomib und Dexamethason ein ausgesprochen gut bekanntes Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil aufweist, was es als soliden Bestandteil des klinischen Alltags in der Myelom-Behandlung rechtfertigt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Karyopharm

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:	

Literaturverzeichnis

1. Sanofi (2021): SARCLISA® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 2021 [Zugriff: 27.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Sanofi (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Isatuximab (SARCLISA®) - Modul 3A. [Zugriff: 30.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4710/2021_05_07_Modul3A_Isatuximab.pdf.
3. Leitlinienprogramm Onkologie (2021): S3-Leitlinie – Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiples Myelom – Langversion 1.01 (Konsultationsfassung) – Juni 2021 – AWMF-Registernummer: 018/035OL [Zugriff: 26.07.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-035OLI_KF_S3_Multiples_Myelom_2021-06.pdf
4. DGHO (2018): Onkopedia-Leitlinie – Multiples Myelom. [Zugriff: 23.07.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
5. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al. (2019): Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. Journal of Clinical Oncology; 37(14):1228-63.
6. G-BA (2019): 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 Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom) [Zugriff: 03.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6198/2019-12-05_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-456_TrG.pdf.
7. NCCN (2021): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Multiple Myeloma –Version 7.2021 – April 26, 2021. [Zugriff: 26.07.2021]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
8. G-BA (2021): 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) [Zugriff: 26.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7679/2021-07-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-617_TrG.pdf.
9. G-BA (2021): Zweckmäßige Vergleichstherapie für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason. [Zugriff: 16.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/687/#zweckmaessige-vergleichstherapie>.
10. G-BA (2021): Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isatuximab (Multiples Myelom, nach mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid u. Dexamethason). [Zugriff: 17.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4720/2021-05-15_Informationen-zVT_Isatuximab_D-675.pdf.

11. G-BA (2021): Zweckmäßige Vergleichstherapie für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason. [Zugriff: 16.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/685/#zweckmaessige-vergleichstherapie>.

5.6 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)

Datum	03.09.2021
Stellungnahme zu	Isatuximab / Sarclisa Vorgangsnummer: 2021-05-15-D-675
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Isatuximab (Sarclisa®) ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.¹ Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason erfolgte am 16.08.2021 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).² Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt in seinem Dossier Ergebnisse aus der randomisierten kontrollierten Studie ICARIA-MM zur Untersuchung von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (IsaPd) gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd) vor. Sowohl beim progressionsfreien Überleben (PFS) als auch beim Gesamtansprechen (ORR) wurde in der Studie unter IsaPd jeweils eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu Pd festgestellt. Vor dem Hintergrund dieser Evidenz wird die Bewertung des IQWiG dem Zusatznutzen von IsaPd in der vorliegenden Indikation aus Sicht von BMS nicht gerecht. Mit Pomalidomid (Imnovid®) und Lenalidomid (Revlimid®) 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, zu der Dossierbewertung 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 (BMS)

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. 24	Endpunkt Progressionsfreies Überleben Anmerkung von BMS: Das IQWiG schließt in seiner Bewertung den Endpunkt PFS nicht ein, obwohl er vom pU als primärer Endpunkt der Studie ICARIA-MM angegeben wurde. Nach Überzeugung von BMS handelt es sich beim PFS in der Indikation Multiples Myelom um einen patientenrelevanten Endpunkt. Eine Progression stellt für Patienten mit Multiplem Myelom - insbesondere für diejenigen mit fortgeschrittener, refraktärer Erkrankung und damit schlechter Prognose - ein negatives Ereignis mit direkt spürbaren Folgen dar. So bestätigen Patienten, dass die Verzögerung der Progression einen positiven psychologischen wie auch körperlich spürbaren Effekt (Symptomverbesserung) hat.¹ 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	<i>Progressionsfreies Überleben</i> Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist der primäre Endpunkt der Studie ICARIA-MM. Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd) gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd). Bei dem 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 mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)

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)
	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.¹ 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 vorzubeugen und die dadurch bedingte Einschränkung der Lebensqualität der Patienten zu vermeiden.³ Im gesamten Feld der Onkologie wird das PFS in klinischen Studien als wesentlicher Endpunkt verwendet und von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als relevant angesehen.^{3,4,5} Experten der IMWG sowie deutsche Therapiehandbücher bezeichnen das PFS als Endpunkt der Wahl zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Therapie bei fortgeschrittenem, refraktärem Multiplen Myelom.^{3,4,8} Bereits eine labordiagnostische Progression weist oftmals statistisch signifikante, negative Auswirkungen auf die Lebensqualität eines Patienten mit Multiplem Myelom aus. In einer Metaanalyse von 153	hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)

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)
	Studien wurde gezeigt, dass beim Multiplen Myelom das PFS mit dem Gesamtüberleben der Patienten korreliert. Ein Monat PFS-Verlängerung übersetzte sich demnach im Mittel in einen Gewinn von 2,5 Monaten Gesamtüberleben.³ Eine Progression der Erkrankung zieht im Allgemeinen, insbesondere wenn die vorhergehende progressionsfreie Zeit kurz war, eine Therapieänderung nach sich.³ Ein Therapiewechsel geht mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für den Patienten einher.⁴ Aus Hulin et al. geht hervor, dass jede weitere Krankheitsprogression für die Patienten mit einer stärkeren Verzweiflung, Hoffnungslosigkeit und Depression verbunden ist, insbesondere da sie realisieren, dass nach und nach alle möglichen Therapieregime ausgeschöpft sind, aber die Erkrankung nicht mehr ausreichend kontrolliert wird.³ Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung des PFS als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation des Multiplen Myeloms.	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)

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. 24	Endpunkt Ansprechen Anmerkung von BMS: Das IQWiG schließt in seiner Bewertung den Endpunkt Gesamtansprechrate (ORR) nicht ein. Nach Überzeugung von BMS handelt es sich beim Ansprechen in der Indikation Multiples Myelom um einen patientenrelevanten Endpunkt. Das unmittelbare Ziel der Behandlung des symptomatischen Multiplen Myeloms ist das Erreichen eines bestmöglichen Ansprechens mit rascher Symptomkontrolle und der Normalisierung Myelom-bedingter Komplikationen.³ Eine Reduktion der Myelomzellen im Knochenmark und der M-Proteinkonzentration sind gemäß den International Myeloma Working Group (IMWG) Kriterien, die primären Parameter zur Bestimmung des Ansprechens auf eine Therapie.¹ Die therapiebedingte Reduktion der Myelomzellen, wie sie bei einem tiefen Ansprechen erreicht wird, spiegelt sich primär in der Senkung des M-Proteins im Blut oder Urin wider. Ein rasches Ansprechen und die damit einhergehende Reduktion der Tumorlast ist somit ein bedeutender Aspekt bei der Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom und verbessert die Symptomatik der Patienten entsprechend.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)

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)
	Studiendaten zeigen, dass das Ansprechen in Form einer tiefgehenden Remission sowie eine möglichst lange Verzögerung der Krankheitsprogression die Morbidität der Patienten senken und die Lebensqualität der Patienten bewahren oder verbessern kann.^{4,5,6} Zudem zeigt sich, dass eine tiefgehende Remission darüber hinaus mit einer verbesserten Prognose für das Gesamtüberleben einhergeht.^{4,5,6,7,8,10,19} Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung der Gesamtansprechrate als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation des Multiplen Myeloms.	

Literaturverzeichnis

1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_en.pdf
2. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4719/2021-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Isatuximab_D-675.pdf
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. STRAKA, C., ODUNCU, et al. 2012. Therapeutisches Konzept. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
6. 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
7. EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2017. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf, abgerufen am: 05.01.2021.
8. 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>, abgerufen am: 05.01.2021.
9. ANDERSON K.C., KYLE R.A., et al. 2008. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. Leukemia 22(2): 231-239.
10. STRAKA C. & SCHMIDMAIER A. 2017a. Endpunkte klinischer Studien. MANUAL Multiples Myelom. In: Straka, C.&Dietzfelbinger, H. (editors). München. W. Zuckschwerdt Verlag.
11. 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.
12. PALUMBO, A. & ANDERSON, K. 2011. Multiple myeloma. N Engl J Med, 364, 1046-60.
13. HULIN C., HANSEN T., et al. 2017. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. Leuk Res 59: 75-84.
14. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. (DGHO). 2018. 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: 05.01.2021.
15. KUMAR S., PAIVA B., ANDERSON K. C., DURIE B., LANDGREN O., MOREAU P., MUNSHI N., LONIAL S., BLADÉ J., MATEOS M.-V., DIMOPOULOS M., KASTRITIS E., BOCCADORO M., ORLOWSKI R., GOLDSCHMIDT H., SPENCER A., HOU J., CHNG W. J., USMANI S. Z., ZAMAGNI E., SHIMIZU K., JAGANNATH S., JOHNSON H. E., TERPOS E., REIMAN A., KYLE R. A., SONNEVELD P., RICHARDSON P. G., MCCARTHY P., LUDWIG H., CHEN W., CAVO M., HAROUSSEAU J.-L., LENTZSCH S., HILLENGASS J., PALUMBO A., ORFAO A., RAJKUMAR S. V., MIGUEL J. S. UND AVET-LOISEAU, HERVE 2016. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. The Lancet Oncology 17(8): e328-e346.

- 16 HAROUSSEAU J.-L., ATTAL M. UND AVET-LOISEAU, HERVE. 2009. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood* 114(15): 3139–3146.
17. CÖMERT M., GÜNEŞ A. E., SAHIN F. UND SAYDAM, GÜRAY 2013. Quality of life and supportive care in multiple myeloma. *Turkish journal of haematology : official journal of Turkish Society of Haematology* 30(3): 234–246.
18. LONIAL S. UND ANDERSON, K. C. 2014. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia* 28 (2): 258–268.
19. NIESVIZKY R., RICHARDSON P.G., et al. 2008. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 143(1): 46-53.
20. CHANAN-KHAN A.A. & GIRALT S. 2010. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. *J Clin Oncol* 28(15): 2612-2624.
- 21 HAROUSSEAU J.L., DIMOPOULOS M.A., et al. 2010. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 95(10): 1738-1744.
22. LAHUERTA J.J., PAIVA B., et al. 2017. Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials. *J Clin Oncol* 35(25): 2900-2910.
23. STRAKA C., ODUNCU F.S., et al. 2017b. Therapeutisches Konzept. In: : STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.

5.7 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	06.09.2021
Stellungnahme zu	Isatuximab / Sarclisa® in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
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 positiven Trend im Gesamtüberleben nicht in der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt (siehe S. 35 und S. 46). Aus bisherigen Studien im multiplen Myelom kann abgeleitet werden, dass ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) und zusätzlich ein positiver Trend im Gesamtüberleben zum Zeitpunkt einer Interimanalyse, sehr wahrscheinlich mit einem signifikanten Überlebensvorteil in der finalen Analyse einhergeht. Dies konnte unter anderem für Carfilzomib sowohl in der ASPIRE-Studie als auch in der ENDEAVOR-Studie gezeigt werden (Amgen 2017a, Amgen 2017b, G-BA 2018). Ein längeres PFS ist mit einer Verlängerung im Gesamtüberleben assoziiert. Der positive Trend im Gesamtüberleben sollte deshalb in der Zusatznutzenbewertung berücksichtigt werden.	Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird somit kein Zusatznutzen für Isa-Pd festgestellt.
In seiner Bewertung hat das IQWiG den Endpunkt PFS nicht in die Ableitung des Zusatznutzens eingeschlossen (siehe S. 24f). Der Endpunkt PFS und damit die Bestimmung der Progression in der Studie ICARIA-MM 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 ebenfalls schwerwiegend und relevant – insbesondere auch nach der Primärtherapie. Eine klinische Krankheitsprogression bedeutet in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung von	<i>Progressionsfreies Überleben</i> Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist der primäre Endpunkt der Studie ICARIA-MM. Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Isatuximab in Kombination mit

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Symptomen und damit eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Verkürzung der Lebenserwartung (Jordan et al. 2013, Ludwig et al. 2014, Mols et al. 2012). Daher ist die Verlängerung der Zeit bis zur Progression und die Ausweitung der symptomfreien Zeit ein primäres Therapieziel (DGHO 2018), insbesondere, da es sich beim multiplen Myelom trotz aller Fortschritte in den vergangenen Jahren durch neue Medikamente und Kombinationen im absolut überwiegenden Fall noch um eine unheilbare Erkrankung handelt. 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 mit multiplem Myelom (Jordan et al. 2013). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Störungen des Zentralnervensystems bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (Ralston et al. 1990). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark assoziiert. Dies bedingt eine Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen und schwächt das Immunsystem, wodurch Anämie-bedingte Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Tachykardie begünstigt werden und teils schwere Infektionen auftreten können. Der Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und / oder Urin ist ein weiterer Parameter zur Messung der Krankheitsprogression. Das	Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd) gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd). Bei dem 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 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 Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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 (Dimopoulos et al. 2008, Stringer et al. 2011). Ein Aufschub der Progression stellt daher ein patientenrelevantes Therapieziel gerade bei mehrfach rezidivierenden malignen Erkrankungen dar und ist insbesondere in klinischen Studien mit kurzer Beobachtungsdauer ein wichtiger Endpunkt, um Aussagen zur Effektivität einer Therapie zu ermöglichen (DGHO 2013). Auch die Zulassungsbehörden (EMA 2019, FDA 2018) sehen den Endpunkt als relevant an und er ist gerade beim multiplen Myelom als ein wichtiges Therapieziel anerkannt (DGHO 2018). Insgesamt sollte der Endpunkt PFS aufgrund der Relevanz für Myelompatienten uneingeschränkt als patientenrelevant in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen

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:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Amgen 2017a. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V -Carfilzomib (Kyprolis®) - Modul 4 A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2025/2017-08-14_Modul4A_Carfilzomib.pdf, abgerufen am: 24.08.2021.
2. Amgen 2017b. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V -Carfilzomib (Kyprolis®) - Modul 4 B. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2027/2017-08-14_Modul4B_Carfilzomib.pdf, abgerufen am: 24.08.2021.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e V. (DGHO) 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Verfügbar unter: https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf, abgerufen am: 24.08.2021.
4. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e V. (DGHO) 2018. Multiples Myelom Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung). Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/pdf/20180918-051944.pdf>, abgerufen am: 24.08.2021.
5. Dimopoulos, M. A., Kastritis, E., Rosinol, L., Bladé, J. and Ludwig, H. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 22(8): 1485-1493.
6. European Medicines Agency (EMA) 2019. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products, EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf, abgerufen am: 24.08.2021.
7. Food and Drug Administration (FDA) 2018. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>, abgerufen am: 24.08.2021.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. 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). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3220/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_BAnz.pdf, abgerufen am: 24.08.2021.
9. Jordan, K., Proskorovsky, I., Lewis, P., Ishak, J., Payne, K., Lordan, N., Kyriakou, C., Williams, C. D., Peters, S. and Davies, F. E. 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): 417-426.
10. Ludwig, H., Miguel, J. S., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Garcia Sanz, R., Powles, R., Lentzsch, S., Ming Chen, W., Hou, J., Jurczynszyn, A., Romeril, K., Hajek, R., Terpos, E., Shimizu, K., Joshua, D., Hungria, V., Rodriguez Morales, A., Ben-Yehuda, D., Sondergeld, P.,

Zamagni, E. and Durie, B. 2014. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 28(5): 981-992.

11. Mols, F., Oerlemans, S., Vos, A. H., Koster, A., Verelst, S., Sonneveld, P. and van de Poll-Franse, L. V. 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. *European Journal of Haematology* 89(4): 311-319.
12. Ralston, S. H., Gallacher, S. J., Patel, U., Campbell, J. and Boyle, I. T. 1990. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Annals of Internal Medicine* 112(7): 499-504.
13. Stringer, S., Basnayake, K., Hutchison, C. and Cockwell, P. 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Research* 2011: 493697.

5.8 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	06.09.2021
Stellungnahme zu	Isatuximab (Sarclisa®), Sanofi-Aventis Deutschland
Stellungnahme von	Roche Pharma AG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *Roche Pharma AG*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 16.08.2021 wurde die Nutzenbewertung zu Isatuximab (Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isatuximab (Neues Anwendungsgebiet: multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) veröffentlicht (1). Die Roche Pharma AG vertreibt Arzneimittel, die in der Hämatologie einen hohen Stellenwert im deutschen Versorgungsalltag haben. Roche ist weiterhin bestrebt, wirksame innovative Therapien für Patienten mit malignen hämatologischen Neoplasien, einschließlich dem Multiplen Myelom, zu entwickeln. Daher nimmt Roche folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Isatuximab.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

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)
Seite 24, Zeile 6 ff	Anmerkung: <u>Progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevanter Endpunkt.</u> In der Dossierbewertung A21-61 vom 12.08.2021 zu Isatuximab (Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, zwei vorausgegangene Therapien) folgt das IQWiG der Einschätzung des pU nicht, dass der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) patientenrelevant ist (1). In der Studie ICARIA-MM ist das Fortschreiten der Erkrankung im Sinne eines progressionsfreien Überlebens definiert als der Zeitraum zwischen Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression oder dem Datum des Todes wegen jeglicher Ursache, je nachdem, was sich zuerst ereignet. Die Bewertung der Progression erfolgte durch ein unabhängiges Beurteilungsgremium (2). Roche teilt diese Auffassung des IQWiG nicht. In der Onkologie ist Progressionsfreies Überleben ein wesentlicher Endpunkt in klinischen Studien und wird von Zulassungsbehörden als relevant	<i>Progressionsfreies Überleben</i> Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist der primäre Endpunkt der Studie ICARIA-MM. Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd) gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd). Bei dem 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

eingestuft (3–5). Die Patientenrelevanz des Endpunkts PFS begründet sich nach Auffassung von Roche folgendermaßen: ● Trotz aller Fortschritte in Diagnostik und Therapie sind auch heute noch viele solide Tumore und hämatologische Neoplasien, besonders, wenn sie ein fortgeschrittenes Stadium erreicht haben, nicht heilbar. Im Falle des Multiplen Myeloms nennt die DGHO Leitlinie neben einer Kontrolle der Multiplen Myelom-bedingten Symptome und der Vermeidung von Endorganschäden, die Verlängerung der progressionsfreien Zeit als wichtiges Therapieziel. Weiterhin deutet sich für das Multiple Myelom eine Korrelation des PFS mit dem Gesamtüberleben an, somit kann das progressionsfreie Überleben als wertvoller Indikator dienen (6). Krankheitsprogression stellt in der Onkologie häufig das Kriterium für den Wechsel des Therapieschemas dar. Das gilt auch für die Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom (7). Ein Therapiewechsel kann zu weiteren Nebenwirkungen und Folgekomplikationen führen, was sich direkt auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt. ● Die Relevanz einer verlängerten progressionsfreien Zeit ergibt sich für den Patienten vor allem aus den Belastungen, die mit einem Fortschreiten der Erkrankung verbunden sind. Das Vermindern oder Herauszögern des Progresses und einer damit einhergehenden Symptomatik z.B. Frakturen durch Vergrößerung von Knochenläsionen oder Dialysepflicht durch fortschreitende Niereninsuffizienz, ist für den Patienten unmittelbar relevant. Jede Krankheitsprogression bedeutet außerdem für die Patienten eine enorme psychische Belastung. Das Hinauszögern eines Progresses ist daher ein wichtiges Therapieziel (8)).	IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern 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 Zusatznutzen bleibt davon unberührt.
--	--

● Nationale und internationale Fachgesellschaften teilen die Ansicht, PFS als relevanten Endpunkt zu betrachten, der zur Beurteilung des Zusatznutzens einer onkologischen Therapie herangezogen werden sollte. Dies gilt insbesondere dann, wenn nachfolgende Therapien Einfluss auf das Gesamtüberleben nehmen können (3, 4, 9). Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat z.B. die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) mehrfach auf diesen Sachverhalt verwiesen (10). ● Für die Europäische Zulassungsbehörde (EMA) stehen progressionsfreies Überleben und Symptomatik in einem klaren Zusammenhang (5). Zusammenfassend zeigte sich in der Studie ICARIA-MM eine statistisch signifikante Senkung des Risikos für eine Krankheitsprogression um 40 %. Die Zeit bis zum Eintreten der Progression verlängerte sich bei Behandlung mit Isatuximab plus Pomalidomid/Dexamethason um 5,06 Monate (im Median) gegenüber der Vergleichstherapie mit Pomalidomid/Dexamethason (2). Nach Auffassung von Roche ist diese signifikante Senkung des Risikos für eine Krankheitsprogression als unmittelbar patientenrelevant anzusehen und als Morbiditätsparameter in die Nutzenbewertung einzubeziehen. Vorgeschlagene Änderung:	
---	--

	Progressionsfreies Überleben (PFS) ist als patientenrelevanter Endpunkt zur Beurteilung des Zusatznutzens beim Multiplen Myelom zu berücksichtigen.	
--	--	--

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Isatuximab (multiples Myelom nach ≥ 2 Vortherapien): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0; 12.8.2021.
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Isatuximab (SARCLISA®): Modul 4A.
3. Food and Drug Administration. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics.
4. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man Rev 5.
5. EMA. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline.
6. Hulin C, Hansen T, Heron L, Pughe R, Streetly M, Plate A et al. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leuk Res*; 59:75–84, 2017. doi: 10.1016/j.leukres.2017.05.019.
7. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Multiples Myelom Leitlinie: Mai 2018. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html> [aufgerufen am: 06.09.2021].
8. Dimopoulos M, Sonneveld P, Nahi H, Kumar S, Hashim M, Kulakova M, Duran M, Heeg B, Lam A, Dearden L. Progression-Free Survival as a Surrogate Endpoint for Overall Survival in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Value in Health*; 20(9):A408, 2017. doi: 10.1016/j.jval.2017.08.064.
9. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V Pomalidomid: 2. Dezember 2013.
10. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010.

5.9 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	6. September 2021
Stellungnahme zu	Isatuximab/SARCLISA® Vorgangsnummer 2021-05-15-D-675
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Janssen-Cilag GmbH (Janssen) nimmt zu der am 15.08.2021 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff Isatuximab (SARCLISA®) (Vorgangsnummer 2021-05-15-D-675) Stellung. Die Stellungnahme durch Janssen erfolgt zu folgendem Thema: • Auswertungen zur „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung/Verbesserung“ zu patientenberichteten Endpunkten	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag 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)
Seite 26; Zeile 23-29	Zitat aus der Nutzenbewertung: <i>„Die Auswertungen der Zeit bis zur 1. Verschlechterung wurden den Auswertungen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vorgezogen, da keine Angaben zur Operationalisierung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und zur Beschreibung der Auswertungen vorliegen. Damit bleibt z. B. unklar, ob eine Verschlechterung dann als dauerhaft gilt, wenn das Responsekriterium auch in allen folgenden Beobachtungen erfüllt ist, und wie mit Patientinnen und Patienten umgegangen wurde, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung hatten.“</i> Anmerkung: Janssen begrüßt prinzipiell den Ansatz, in zeitadjustierten Analysen zu patientenberichteten Endpunkten zusätzlich zu der Auswertung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung bzw. Verbesserung auch die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung bzw. Verbesserung in Betracht zu ziehen, sofern hierfür im Kontext der zu beurteilenden Intervention und/oder aufgrund des typischen Erkrankungsverlaufs der betrachteten Indikation nachvollziehbare Gründe vorliegen. Das Institut kritisiert in seinem Bericht die fehlende Operationalisierung der vorgelegten Analysen. In einer Nutzenbewertung des IQWiG zu einem anderen Arzneimittel wurde	Die Krankheitssymptomatik wird in der ICARIA-MM-Studie anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 10 Punkte und ≥ 15 % der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung sowie für die Zeit bis zu 1. Verbesserung und Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung vor. Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung

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)
	im Kontext einer ebenfalls onkologischen Erkrankung eine Operationalisierung akzeptiert [1]. Vorgeschlagene Änderung: Sofern sowohl die Operationalisierung des Endpunktes „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ im gegenständlichen Nutzenbewertungsverfahren der Operationalisierung in [1] entspricht oder eine vergleichbare Operationalisierung zugrunde liegt, als auch eine hinreichende Übertragbarkeit dieser onkologischen Indikation auf den gegenständlichen hämato-onkologischen Kontext als gegeben angesehen wird, sollten Ergebnisse dieser Analysen für die Nutzenbewertung herangezogen werden.	um ≥ 10 Punkte zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Die Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik kann ein eigenes Therapieziel in der vorliegenden Indikation darstellen. Anhand der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier für die Nutzenbewertung und den im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Analysen ist jedoch festzustellen, dass in der Gesamtbetrachtung der Ausgangswerte zu Studienbeginn sowie der vorliegenden Responderanalysen der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung in relevantem Umfang übersteigt. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung des zu erwartenden progredienten Krankheitsverlaufes werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur Verschlechterung herangezogen. In Bezug auf die Auswertungen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung war auf der Grundlage der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Operationalisierung der Endpunkte im Dossier für die Nutzenbewertung u.a. unklar, wie Patientinnen und Patienten in der Auswertung eingingen, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung hatten.

Stellungnehmer: Janssen-Cilag 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)
		Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer u.a. diesbezügliche ergänzende Informationen und Sensitivitätsanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung nachgereicht. In diesen zusätzlichen Analysen wurden Patientinnen und Patienten, bei denen zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung, als non-responder gewertet. Die nachgereichten Sensitivitätsanalysen zur dauerhaften Verschlechterung sind konsistent mit den Ergebnissen zur dauerhaften Verschlechterung aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, womit die mit dem Dossier vorgelegten Auswertungen als adäquat erachtet werden. Insgesamt liegen somit geeignete Auswertungen sowohl für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung als auch für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor. Gleichwohl beide Operationalisierungen als patientenrelevant erachtet werden, werden der vorliegenden Bewertung die Auswertungen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zugrunde gelegt, da eine Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, für die Patientinnen und Patienten aufgrund der Dauerhaftigkeit eine höhere Relevanz zugesprochen wird.

Literaturverzeichnis

[1] IQWiG. *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, IQWiG-Berichte – Nr. 1120, Ipilimumab (NSCLC) – Addendum zum Auftrag A20-116. Stand: 20.05.2021. 2021*
Available from: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4507/2021-06-03_Addendum-IQWiG_Ipilimumab_D-629.pdf

5.10 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	06.09.2021
Stellungnahme zu	Isatuximab Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, nach mind. 2 Vorthapien, Kombination mit Pomalidomid u. Dexamethason
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 15.08.2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Isatumximab (Handelsname: Sarclisa) in Kombination mit Pomalidomid zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung des Multiplen Myeloms im Markt (Wirkstoff Belantamab-Mafodotin) nimmt GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Hintergrund: Isatumximab ist zugelassen in Kombination mit Pomalidomid zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Reihe von verschiedenen alternativen Kombinationstherapien fest.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG sieht basierend auf einer Studie mit einem Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason einen Zusatznutzen als nicht belegt an.	
Berücksichtigung wichtiger Wirksamkeitsendpunkte für die Nutzenbewertung Das IQWiG trifft eine Gesamtabwägung vor dem Hintergrund des knapp nicht statistisch signifikanten Effekts beim Gesamtüberleben zugunsten von Isatuximab bei einem noch ausstehenden finalen Datenschnitt und vereinzelte negative Effekte bei der Lebensqualität und den Nebenwirkungen. Die in der Studie ersichtlichen Therapie Vorteile beim progressionsfreien Überleben (PFS) wurden in der Bewertung nicht berücksichtigt. Aus Sicht von GSK stellt progressionsfreies Überleben einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt in der Therapie des Multiplen Myeloms dar, welcher auch von den Zulassungsbehörden anerkannt wird. Vor diesem Hintergrund sollten die Therapie Vorteile des betrachteten Wirkstoffs im Hinblick auf PFS ebenfalls für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	<i>Progressionsfreies Überleben</i> Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist der primäre Endpunkt der Studie ICARIA-MM. Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd) gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd). Bei dem 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 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 Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zur Saldierung von positiven und negativen Effekten In der Gesamtbilanz der Nutzenbewertung werden Vor- und Nachteile der Therapie abgewogen. Die vorgenommene Gewichtung positiver und negativer Effekte in der Saldierung des IQWiG ist nicht nachvollziehbar. Ein transparentes und nachvollziehbares Vorgehen bei der Saldierung von positiven und negativen Effekten ist für künftige Nutzenbewertungen zwingend erforderlich. Zur Bestimmung des Ausmaßes der Zusatznutzen sollen aus Sicht von GSK für Saldierungsentscheidungen auch medizinisch-fachliche Berater und Patientenorganisationen einbezogen werden.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Isatuximab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen. In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stehen den Vorteilen von Isa-Pd in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Nachteil bei den Nebenwirkungen gegenüber. Der Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) wird als moderat erachtet und erreicht nicht ein Ausmaß, welches die positiven Effekte von Isa-Pd in der krankheitsspezifischen Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Frage stellt. In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, ein geringer Zusatznutzen gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason vorliegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

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:	

Literaturverzeichnis

5.11 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	6.9.2021
Stellungnahme zu	Isatuximab (Sarclisa)
Stellungnahme von	vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

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 16. August 2021 eine Nutzenbewertung des IQWiG zu Isatuximab (Sarclisa) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht. Isatuximab ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms (MM) bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI), erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Reihe von verschiedenen alternativen Kombinationstherapien fest. Das IQWiG sieht basierend auf einer Studie mit einem Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Bei der Bewertung sieht das Institut vereinzelte negative Effekte bei der Lebensqualität und den Nebenwirkungen. Die Gesamtabwägung erfolgt dabei vor dem Hintergrund des knapp nicht statistisch signifikanten Effekts beim Gesamtüberleben zugunsten von Isatuximab bei einem noch ausstehenden finalen Datenschnitt. Der Hersteller beansprucht im Dossier hingegen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Isatuximab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen 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.	
Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG während der Corona-Pandemie / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fair-ness des AMNOG-Verfahrens Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Isatuximab nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischen-zeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt. Der Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, ist nach Auffassung des vfa damit nicht gerechtfertigt. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem dauerhaften Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent. Insgesamt ist es zwingend erforderlich, dass das IQWiG im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleistet und	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehrt.	
Progressionsfreies Überleben ist als patientenrelevanter Endpunkt zu akzeptieren Für das progressionsfreie Überleben (PFS) liegen nach Angaben des Herstellers im Dossier signifikante Vorteile vor. Das IQWiG schließt den Endpunkt PFS aus seiner Bewertung aus, weil PFS im institutseigenen Verständnis nicht patientenrelevant sei. Be-gründet wird dies damit, dass die Beurteilung der Progression auf Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von den Patienten wahrgenommenen Symptomatik geschehe. Mit der gleichen Begründung wird der Endpunkt PFS bislang auch vom G-BA in seiner bisherigen Bewertungspraxis nicht akzeptiert. Jedoch bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen im G-BA. Diese unterschiedlichen Auffassungen werden bei der Beurteilung der Patientenrelevanz nicht berücksichtigt. Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht jedoch im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen, in den der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), die medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit (AGO, DGHO, ESMO, ASCO) sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B. Cochrane Collaboration). Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-Ergebnissen stellt damit offenkundig einen Sonder-weg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die	<i>Progressionsfreies Überleben</i> Das progressionsfreie Überleben (PFS) ist der primäre Endpunkt der Studie ICARIA-MM. Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (Isa-Pd) gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Pd). Bei dem 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 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 Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht damit folglich auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung „nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ erfolgen soll. Nach Auffassung des vfa ist damit der praktizierte Ausschluss des Endpunktes PFS nicht sachgerecht.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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:

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 27. September 2021
von 10:00 Uhr bis 10:52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Zietze

Frau Dr. Kiewitz

Herr Hahn

Frau Dr. Kurucz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Oncopeptides GmbH:**

Frau Sager

Frau Digel

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

Frau Dr. Barbus

Herr Strangl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Karyopharm Therapeutics Inc.**

Frau Dr. Kausche

Herr Dr. Krüger

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

Frau Land

Frau Rieder

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Ertel

Frau Dr. Floßmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Breuleux

Frau Dr. Kellershohn

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Fuchs

Herr Auerbach

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Hülsmans

Frau Dr. Wacker

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

Frau Prof. Dr. Weisel

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Guten Morgen, meine Damen und Herren! Ich begrüße Sie im Unterausschuss Arzneimittel zur Anhörung des Wirkstoffes Isatuximab. Sie werden sich sicherlich wundern, warum ich hier sitze und nicht Herr Professor Hecken. Herr Professor Hecken und Herr Zahn sind heute verhindert. Deshalb hat man von der Ausnahmeregel Gebrauch gemacht, die Sitzungsleitung auf einen Vertreter/eine Vertreterin der Geschäftsstelle zu übertragen; dem hat der Unterausschuss zugestimmt. Deshalb werde ich heute diese Anhörung leiten. Alle Diskussionspunkte werden Herrn Hecken übermittelt und natürlich wird ein Wortprotokoll geführt. Sie kennen das übliche Procedere. Da wir wieder ein Wortprotokoll führen, ist es hilfreich, auch für unsere Stenografen, wenn Sie, bevor Sie sprechen, Ihren Namen nennen.

Die Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 16. August dieses Jahres. Dazu haben Stellung genommen Sanofi-Aventis als Hauptstellignehmer, AbbVie Deutschland, Amgen, Bristol-Myers Squibb hat ausschließlich zu der Dossierbewertung in der Kombination mit Carfilzomib Stellung genommen, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag hat ausschließlich zu der Kombination mit Pomalidomid Stellung genommen, Karyopharm Therapeutics, Oncoceptides und Roche. Von den Fachgesellschaften wurde eine gemeinsame Stellungnahme von der DGHO, von der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und von German-Speaking Myeloma Multicenter Group, GMMG, eingereicht, und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Auch ich werde eine Anwesenheitsliste führen. Deshalb lese ich nacheinander die angemeldeten externen Teilnehmer vor. Ich würde Sie bitten, dass Sie sich kurz melden, weil ich Sie auf dieser Bildschirmliste nicht alle sehen kann. Für Sanofi-Aventis sollen Frau Zietze, Frau Dr. Kiewitz, Herr Hahn und Frau Dr. Kurucz da sein, für die Fachgesellschaften Frau Professor Dr. Weisel und Herr Professor Wörmann, dann geht es weiter mit den pharmazeutischen Unternehmen für Octopeptides Frau Sager und Frau Digel, Frau Dr. Barbus und Herr Strangl für AbbVie, Frau Dr. Kausche und Herr Dr. Krüger – fehlt noch, werden wir sehen – für Karyopharm Therapeutics, Frau Land und Frau Rieder für Bristol-Myers Squibb, Frau Dr. Ertel und Frau Dr. Floßmann für Amgen, Frau Dr. Breuleux und Frau Dr. Kellershohn für Roche, Herr Dr. Fuchs und Herr Auerbach für Janssen, Frau Dr. Hülsmans und Frau Dr. Wacker für Glaxo-SmithKline. – Wunderbar. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurden?

Herr Dr. Rasch (vfa): Meine Wenigkeit, Frau Behring.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ach, Herr Rasch, wie konnte das passieren! Sie gehören zum Inventar, tut mir leid. – Herr Rasch vom vfa ist auch da.

Dann beginnen wir mit der Anhörung. Wer macht das für Sanofi? – Frau Zietze, bitte schön.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Sehr gerne. Vielen Dank. – Sehr geehrte Frau Dr. Behring! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und für die Gelegenheit, in diesem Rahmen die noch offenen Fragen für die Nutzenbewertungen von Isatuximab in der Rezidivsituation der zweiten und dritten Therapielinie diskutieren zu können. Zunächst möchte ich gerne kurz unsere Delegation vorstellen. Frau Dr. Kiewitz ist verantwortlich für die Medizin, Frau Dr. Kurucz verantwortet maßgeblich das Nutzendossier und die Stellungnahme, Herr Hahn steht für biostatistische Fragen zur Verfügung. Mein Name ist Henny Zietze und ich bin verantwortlich für die evidenzbasierte Medizin bei Sanofi.

Wir sprechen heute über Isatuximab in der Behandlung des multiplen Myeloms, einer immer noch unheilbaren Krebserkrankung. Etwa 90 Prozent der Patienten erleiden früher oder später ein Rezidiv oder sprechen auf eine Therapie unzureichend an. Das multiple Myelom ist geprägt von Phasen der Krankheitskontrolle und Phasen des Voranschreitens der Erkrankung. Die Stabilisierung und Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität stellen daher in

allen Therapielinien ein zentrales Therapieziel dar. Anders als das IQWiG das einschätzt, sind aus unserer Sicht daher sowohl Endpunkte von Bedeutung, die eine Verzögerung der Verschlechterung zeigen, als auch solche, in denen die Therapie eine Verbesserung zeigen kann. Obwohl in den vergangenen Jahren neue Therapieoptionen hinzugekommen sind, besteht weiterhin ein hoher Bedarf an hoch effektiven und gut verträglichen Therapieoptionen in der Rezidivsituation.

Schauen wir uns zunächst die Patienten in der Rezidivtherapie an, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben: Die erste Rezidivtherapie entscheidet oftmals über den weiteren Verlauf der Myelomkrankung. In dieser Therapiesituation ist es insgesamt wichtig, eine effektive und schnelle Krankheitskontrolle und Verbesserung mit tiefem und lang anhaltendem Ansprechen zu erreichen. Für diese Patienten werden insbesondere die hoch effektiven Antikörperkombinationen mit modernem Proteasom-Inhibitor oder immunmodulierenden Substanzen empfohlen, da Standardtherapien aus der Erstlinie häufig nicht mehr wirksam sind.

Anti-CD38-Antikörper wie Isatuximab sind eine essenzielle Therapiekomponente in der modernen Myelomtherapie. Die Dreifachkombination aus Isatuximab, mit Carfilzomib und Dexamethason, kurz Isa-Kd, deckt genau diesen therapeutischen Bedarf. Mit der IKEMA-Studie liegt eine randomisierte offene und kontrollierte Phase-III-Studie vor, in der Isa-Kd im direkten Vergleich mit der potenten Doublette Kd untersucht wurde. Dabei konnten insbesondere patientenrelevante Vorteile bei den wichtigen Endpunkten zum Erhalt und zur Verbesserung von Symptomatik und Lebensqualität gezeigt werden. Beim Gesamtüberleben zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Isa-Kd. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine präspezifizierte Zwischenanalyse handelt und angesichts der hohen Wirksamkeit beider Kombinationstherapien der Median noch in keinem der beiden Studienarme erreicht wurde. Die Behandlung mit Isa-Kd zeigte eine Reduktion des Risikos beim progressionsfreien Überleben um 47 Prozent. Isa-Kd zeigte auch bei dem wichtigen Endpunkt MRD-Negativitätsrate eine statistisch signifikante und patientenrelevante Erhöhung von 29,6 Prozent bei Isa-Kd gegenüber 13 Prozent bei Kd. Des Weiteren zeigte Isa-Kd signifikante Vorteile bei der Verbesserung in der Symptomatik für Übelkeit und Erbrechen und bei der Verbesserung der Lebensqualität für die soziale Funktion anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30.

Die folgenden Ausführungen beziehen sich nun auf die Patienten in der Rezidivsituation, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben. Dieses heterogene Patientenkollektiv ist aufgrund der Vorthapien und durch eine geringere Lebenserwartung durch eine hohe Refraktärität gegenüber verschiedenen Substanzen mit teils kumulierter Toxizität gekennzeichnet. Für diese zum Teil stark vorbehandelten Patienten steht mit der Dreifachkombination Isatuximab, Pomalidomid und Dexamethason, kurz Isa-Pd, eine neue wirksame Therapie zur Verfügung. Die Dreifachkombination Isa-Pd, wurde in der randomisierten offenen kontrollierten Phase-III-Studie ICARIA-MM im direkten Vergleich mit Pd untersucht.

Mit den vorgelegten Zulassungsfragen im Datenschnitt zeigen sich folgende Vorteile: Beim Gesamtüberleben zeigte sich ein deutlicher numerischer, nur knapp nicht signifikanter Vorteil zugunsten von Isa-Pd. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass circa 54 Prozent der Patienten im Kontrollarm im Gegensatz zu lediglich 10 Prozent der Patienten im Isa-Pd-Arm eine potente Folgetherapie erhielten. Die Behandlung mit Isa-Pd zeigte eine Reduktion des Risikos für ein progressionsfreies Überleben um 40 Prozent. Auch im patientenberichteten Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte Isa-Pd signifikante patientenrelevante Vorteile sowohl im Bereich Morbidität – so trat unter Isa-Pd eine dauerhafte Verschlechterung der Schmerzen erst später auf – als auch in der Lebensqualität. Trotz Hinzunahme einer weiteren effektiven Substanz zur bisherigen Standardtherapie gab es hier nicht nur keine Verschlechterung, sondern eine Stabilisierung und sogar eine Verbesserung in der Dimension physisches Empfinden.

Ich möchte an dieser Stelle zusammenfassen: Isatuximab zeigt in beiden Therapiesituationen und Wirkstoffkombinationen signifikante und patientenrelevante Vorteile, insbesondere in wichtigen Endpunkten zur Morbidität und zur Lebensqualität bei einem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbaren Verträglichkeitsprofil gegenüber den bereits sehr wirksamen Zweifachkombinationen. Aufgrund der dargelegten Eigenschaften der Isatuximab-basierten Dreifachkombination ergibt sich aus unserer Sicht für beide Anwendungsgebiete ein beträchtlicher Zusatznutzen. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen jetzt gerne für Ihre Fragen und zur Diskussion zur Verfügung.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Danke, Frau Zietze, für diese Ausführungen. – Vielleicht kurz für das Protokoll: Um 10:07 Uhr ist Herr Krüger dazugekommen. – Sie haben es gehört, bei der heutigen Anhörung geht um zwei verschiedene Anwendungsgebiete, einmal Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und einmal in Kombination mit Carfilzomib. Ich würde gerne mit der Kombination mit Carfilzomib beginnen. Erlauben Sie mir eine erste Frage. Bei der Kombination mit Carfilzomib müsste der Datenschnitt für das finale Überleben noch ausstehen. Vielleicht die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wann rechnen Sie ungefähr damit? – Bitte, Frau Kurucz.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Der finale Datenschnitt für die IKEMA-Studie ist für Anfang 2023 antizipiert. Wir müssen uns vor Augen führen, dass wir eine eventgetriebene Studie haben, sodass wir das nicht mit Sicherheit sagen können. Den CSR im Q3 erwarten wir Anfang 2023.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Frau Kurucz. – Dann geht es mit den Fragen an die Kliniker weiter. Auch hier nutze ich die Gelegenheit, die erste Frage zu stellen. Es geht immer um die Frage, ob die Dreifachkombination besser ist als die respektive Zweifachkombination, insbesondere in der letzten Linie. Vielleicht können Sie sich noch einmal zu dem Nebenwirkungsprofil gegenüber der Dreifachkombination vs. der Zweifachkombination äußern. Vielleicht können Sie auch unterscheiden, ob es sich dabei um die Kombination mit Carfilzomib oder mit Pomalidomid handelt. – Zuerst Frau Weisel, dann Herr Wörmann.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Vielen Dank. – Grundsätzlich ist für uns die Dreifachkombination in der Myelomtherapie ein wesentlicher Standard geworden. Das spiegelt sich auch in den im Februar publizierten Leitlinien der ESMO wider, in denen vor allem gerade ab dem ersten Rezidiv, ab der Zweitlinie quasi ausschließlich Dreifachkombinationen empfohlen sind. Das wird in den letzten Linien etwas differenter, was aber auch an den etablierten Therapieregimen liegt. Wissenschaftlich macht das viel Sinn. Das Myelom ist eine klonale heterogene Erkrankung. Die Erkrankung mit verschiedenen Mechanismen in einer nach wie vor unheilbaren Situation zu unterdrücken, geht sehr stark auf diese klonale Heterogenität ein und verhindert in einem gewissen Zeitraum Resistenzmechanismen. Es ist ein wesentlicher Punkt, den Patienten länger auf der Therapie zu halten. Das gelingt natürlich nur mit verträglichen Substanzen. Isatuximab als monoklonaler Antikörper gehört zu diesen sehr gut verträglichen Substanzen im klinischen Alltag, das kann man absolut bestätigen.

In der Kombination mit Carfilzomib war es wesentlich, dass wir gesehen haben, dass die Addition des monoklonalen Antikörpers die bekannten Nebenwirkungen, die wir auch unter Carfilzomib kennen, wie zum Beispiel eine arterielle Hypertension oder kardiovaskuläre Ereignisse, nicht verstärkt und dass es keine unerwarteten neuen Nebenwirkungen gibt. In der Kombination mit Pomalidomid sind auch keine über das erwartete Nebenwirkungsprofil hinausgehenden neuen Nebenwirkungen aufgetreten. Die Addition des Anti-CD38-Antikörpers zu den Immunmodulatoren führt zu einer gewissen Steigerung auf der Infektionsseite. Das liegt einerseits daran, dass die Patienten länger behandelt werden, andererseits an der Zusammenführung der Medikamente. Aber auch das, denke ich, ist im Hintergrund der zugelassenen Situation keine unerwartete Toxizität mehr.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay, danke schön. – Herr Wörmann, vielleicht ergänzend.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, die kritischen Punkte, Frau Behring, haben Sie schon angesprochen. Ich habe vielleicht noch einen oben drauf. Die beiden Punkte, die wir haben, sind: Ist Isatuximab zusammen mit Carfilzomib und Dexamethason eine Erweiterung? Dann geht es noch mal um die Endpunkte. Sie haben schon die Frage gestellt: Overall Survival haben wir nicht. Wir haben beim multiplen Myelom Probleme mit dem Overall Survival, weil wir inzwischen davon ausgehen, dass es sich um eine sehr chronische Krankheit mit Überlebenszeiten von zehn Jahren und länger handelt. Insgesamt sind beim multiplen Myelom innerhalb der letzten acht Jahre zehn Präparate dazugekommen, zum Teil mit Überlebenszeitverlängerung.

Deshalb sind alle Schätzungen des pharmazeutischen Unternehmers für die Zeit bis zum Erreichen dieser kritischen Phase für die OS-Auswertung immer Schätzungen. Das kann auch etwas später als Anfang 2023 sein, wenn Patienten mit effektiven Zweit- und Drittlinientherapien eingeschlossen sind. Ich glaube, der wichtige Punkt bei den Endpunkten ist für uns: Ja, wir sehen eine deutliche Verbesserung des progressionsfreien Überlebens und damit eine Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapie, wie bei all den Studien auch: Eine Verlängerung der Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes, also dem Auftreten von Schmerzen. Das ist der Punkt, den wir als PFS plus bezeichnet haben. Deshalb sehen wir das als Gewinn.

Der Punkt, der bisher noch nicht angesprochen wurde, ist, glaube ich: Brauchen wir einen zweiten Anti-CD38-Antikörper? Das ist vielleicht nicht etwas, das hier im G-BA besprochen werden muss, aber in den Leitlinien ist die kritische Diskussion: Ist Daratumumab ausreichend, oder brauchen wir zwei Antikörper? Natürlich würden wir hier idealerweise eine Head-to-Head-Studie haben. Die haben wir nicht, aber bei der ersten Indikation stellt sich die Frage nicht, weil Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib nicht zugelassen ist. Das heißt, wenn wir Carfilzomib in der Zweitlinientherapie einsetzen und uns dann für einen Anti-CD38-Antikörper entscheiden, dann wäre das in diesem Fall Isatuximab. In diesem Fall gibt es keine direkten Vergleiche. Ob wir zwei Antikörper brauchen, weiß ich nicht. Bei allen anderen, die wir diskutiert haben, wie zum Beispiel Ibrutinib und Acalabrutinib oder so etwas, haben wir nach einiger Zeit gesehen, dass die Nebenwirkungsspektren häufig etwas anders sind und auch die Wirksamkeit nicht völlig identisch ist. Das heißt, weniger freuen wir uns, wenn wir zwei Antikörper – –

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich glaube, Herrn Wörmanns Internet ist gerade am Aufgeben. Dennoch denke ich, dass der Inhalt angekommen ist. Herr Wörmann, hören Sie uns noch? – Ihre letzten drei Sätze haben wir nicht mehr mitbekommen. Würden Sie die bitte noch einmal wiederholen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der letzte Punkt bezog sich auf die Diskussion, welcher Anti-CD38-Antikörper wirksam ist und ob es Unterschiede gibt. Das heißt, das ist dieselbe Diskussion, die wir bei den BTK-Inhibitoren oder bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren haben. Idealerweise hätten wir hier gern einen Head-to-Head-Vergleich; den haben wir nicht. Wir haben allerdings eine Situation, die in den beiden Verfahren different ist. Wir haben in dem Verfahren Carfilzomib plus Dexamethason keine Zulassung für Daratumumab. Das heißt, wenn wir hier eine Dreifachkombination einsetzen, dann ist das der zugelassene Antikörper, hier CD38 mit Isatuximab. Insofern ist das in diesem Falle alternativlos. Trotzdem warten wir darauf, einen Head-to-Head-Vergleich zu haben, um Wirksamkeit, aber auch Nebenwirkungsspektrum besser einschätzen zu können.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Entschuldigung, ich habe nicht aufgepasst. Es gibt eine Zulassung für Daratumumab/Carfilzomib. Dann bleibt der erste Teil korrekt: Ja, wir brauchen einen Head-to-Head-Vergleich und haben eine Erweiterung des Spektrums. – Danke.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Genau. Beim multiplen Myelom ist es tatsächlich mittlerweile so umfangreich, dass die Zulassungen in den letzten Jahren manchmal untergehen. – Frau Weisel, haben Sie eine Ergänzung? Dann würde ich alle anderen bitten, Fragen zu stellen.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Ganz kurz zu dem letzten Punkt von Herrn Wörmann, sozusagen zwei Antikörper, ein Ziel: Das ist tatsächlich eine große offene Frage. Die Antikörper agieren etwas anders. Momentan war die internationale Expertenmeinung so, dass, weil wir die Patienten mit einer mittleren Überlebenszeit so lange begleiten – Herr Wortmann hat es angedeutet – vielleicht nach einer gewissen Pause durchaus ein Switch des Anti-CD38-Antikörpers Sinn machen könnte, und das insbesondere, weil Daratumumab jetzt in der ersten Linie auch zugelassen ist. Das wollte ich gerne noch ergänzen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Danke. – Vielleicht können Sie noch kurz sagen, was Sie mit „Pause“ meinen? Machen Sie da eine Therapiepause?

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Wir hatten das Daratumumab-VTd als Induktionstherapie besprochen. Die Patienten bekommen danach eine Hochdosistherapie und eine Erhaltungstherapie. Wenn sie dann zum Beispiel im Rezidiv sind, hatten sie eine Zeitlang keinen Anti-CD38-Antikörper. Patienten, die in der ersten Therapielinie Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason hatten, hätten dann in der zweiten Therapielinie ein antikörperfreies Regime und gehen dann noch einmal in ein Antikörper-Kombinationsregime, sodass eine Linie dazwischenliegt. Das sind die Szenarien, über die nachgedacht wird.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Ich habe jetzt Freu Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Preukschat: Vielen Dank. – Ich wollte an Ihre Frage zu den Nebenwirkungen anknüpfen, Frau Behring, und zwar haben wir in der Dossierbewertung weitere Punkte kritisiert, die die Auswertungen zu Nebenwirkungen betreffen, die für uns auch nach Ihrer Stellungnahme offengeblieben und auf die Sie in dem Eingangsstatement nicht eingegangen sind. Der erste Punkt betrifft die Erfassung von Laborwerten als UE. Da ist in beiden Studien die Lage so, dass diese nur dann als UE erfasst wurden, wenn sie entweder zum Abbruch der Behandlung führten, eine Dosismodifikation zur Folge hatten oder ein SUE waren. Dies war für uns ungewöhnlich und führt potenziell erst mal zu einem Underreporting. Ich glaube, die FDA hat das in ihrem Review auch thematisiert. Das ist hier potenziell relevant, zum Beispiel für das UE Neutropenie, CTCAE Grad 3 oder 4, was hier auch eine Rolle spielt, besonders in der ICARIA-Studie. Wir haben dennoch die Auswertungen zu Nebenwirkungen mit eingeschränkter Aussagesicherheit als verwertbar eingeschätzt. Trotzdem würde uns der Hintergrund für Ihr Vorgehen interessieren. Warum sind Sie so vorgegangen? Warum dieses eingeschränkte Reporting für die Laborwerte? – Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Wer mag das aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers beantworten? – Frau Kiewitz.

Frau Dr. Kiewitz (Sanofi-Aventis): Ich würde die Frage gern beantworten.

Frau Dr. Zietze (Sanofi-Aventis): Vielleicht noch eine kleine Nachfrage: Bezog sich die Frage auf die zweite oder die dritte Linie?

Frau Preukschat: Nach meiner Information wurde diesbezüglich in beiden Studien gleich vorgegangen. Ich glaube, die Äußerung zur FDA hatte ich auch bezüglich ICARIA gefunden. Aber mein Eindruck ist, dass in beiden Studien im Studienprotokoll identisch beschrieben war, dass Laborwerte nur eingeschränkt als UE berichtet wurden.

Frau Dr. Kiewitz (Sanofi-Aventis): Danke, Frau Preukschat. Das ist eine berechtigte Frage. – Generell wurden diese UE zu den Neutropenien so berichtet, wie es a priori im Studienprotokoll festgelegt war. Zusammenfassend kann ich an der Stelle sagen, dass die UE Neutropenien in den Indikationsgebieten multiples Myelom sehr bekannte und im Versorgungsalltag auch gut behandelbare Nebenwirkungen darstellen. Die Einschätzung dieser Laborabweichung als TAE lag in der Einschätzung der Ärzte.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Es sprach Frau Kiewitz. – Hat Sie das befriedigt, weil das doch etwas abweichend von dem ist, wie wir sonst vorgehen, Frau Preukschat, oder?

Frau Preukschat: Ich würde sagen, die Frage ist erst mal beantwortet, aber wir finden das mit Sicherheit nicht optimal. Wir haben das auch in der Bewertung kritisiert.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. – Frau Ludwig, bitte.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte zuerst eine Nachfrage an Frau Weisel und Herrn Wörmann. Frau Weisel, Sie haben gerade etwas zu dem Stellenwert der Antikörper nacheinander gesagt. In der Studie zur Zweitlinie mit einer Vortherapie wurden circa 5 Prozent in der nachfolgenden Therapie mit einem weiteren Antikörper behandelt; dann wahrscheinlich Daratumumab, davon gehe ich aus. Das würden Sie aber in einer direkten Nachfolgetherapie zum jetzigen Zeitpunkt als eher ungeeignet, sondern nur, wenn eine gewisse Pause da ist – – Oder können Sie dazu noch nichts sagen?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Weisel, bitte.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Das ist eine ganz wesentliche Frage, die ich leider nicht komplett beantworten kann, die im Moment niemand, glaube ich, beantworten kann. In den Studien zu den Wirksamkeiten der Antikörper waren Patienten, die das unmittelbar vorher bekommen haben oder insgesamt bekommen haben, ausgeschlossen. Das heißt, die Evidenz ist einfach nicht da. Das lag teilweise daran, dass die in der Situation noch nicht vorhanden waren, weil sich die Therapielandschaft beim multiplen Myelom unglaublich rasant geändert hat. Wenn wir die Studien auswerten, hat sich die Situation in der Regel schon wieder geändert. Es gab eine wesentliche Studie, die gerade von ... (akustisch unverständlich) publiziert wurde, die Anti-CD38 als Monotherapie unmittelbar nach Anti-CD38 eingesetzt haben. Das wurde als Monotherapie viel kritisiert, wo man dann keine signifikanten Effekte gesehen hat. Letztlich tendieren die meisten im Moment sicherlich dazu, eine Pause zu machen, aber das ist letztlich mehr ein Behandlungsgefühl als klar mit Evidenzen untermauert. Aber das ist momentan sicherlich der breiteste klinische Alltag.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Wörmann, mögen Sie ergänzen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Ludwig, die Frage, die Sie inhaltlich stellen, ist die Frage, ob eine Resistenz gegen eine Drei- oder Vierfachtherapie eine Resistenz gegen jede einzelne Komponente dieses Regimes beinhaltet oder nur gegen zwei, sodass dann die Idee wäre, dass eine neue Kombinationstherapie mit Synergieeffekten eventuell wieder wirksam sein könnte. Deshalb sind wir so vorsichtig, nicht zu sagen, das darf man nicht mehr geben, was man nach einer Monotherapie vielleicht machen würde, zu sagen, das war Resistenz; Punkt. Aber bei einer Drei- oder Vierfach-Vortherapie sind wir etwas leiser. Der Punkt ist trotzdem, glaube ich, genauso, wie Frau Weisel es zuletzt gesagt hat: Wir brauchen die Studien dafür. Wenn aber ein Patient aus verschiedensten Gründen zwischen der letzten Anti-CD38-Therapie eine Pause hatte, dann würden wir, glaube ich, wieder mit einer Kombination einsteigen, nicht, weil die Daten so überzeugend, sondern die Nebenwirkungsspektren insgesamt so günstig sind.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Ludwig, ist das in Ordnung für Sie? – Ich sehe gerade ein Nicken.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Dann Frau Pitura.

Frau Pitura: Ich hätte eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Es geht um die Auswertung zur dauerhaften Verschlechterung oder dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Der Endpunkt war so operationalisiert, dass hier auch Ereignisse für Patienten eingingen, die nur eine einmalige Verbesserung oder eine einmalige Verschlechterung hatten und für die keine weiteren Daten vorlagen. Dazu haben Sie in Ihrer Stellungnahme noch mal Auswertungen nachgereicht, und zwar haben Sie hier angegeben, wie hoch der Anteil bei Patienten mit einer dauerhaften Verbesserung oder Verschlechterung bei letzter Visite in mindestens einer Domäne ausfiel. Da würde mich interessieren, wie der Anteil in den einzelnen Funktionsskalen des QLQ-C30 ausfällt. Sie haben das nur übergreifend angegeben. Das wäre aber für uns wichtig, um zu beurteilen, wie hoch der Anteil ausfällt. Es wäre erforderlich, das zu wissen, um Aussagen zu treffen, ob der Endpunkt für die Bewertung herangezogen werden kann. Können Sie sagen, wie hoch der Anteil bei der Funktionsskala Übelkeit und Erbrechen des QLQ-C30 bei dem Endpunkt der dauerhaften Verbesserung ausfiel?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Es geht noch mal um die PROS.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Herr Hahn wird die Antwort übernehmen und sortiert sich kurz. Es sind zwei Fragen, und er würde kurz in die Unterlagen zu schauen.

Herr Hahn (Sanofi-Aventis): Dann will ich das kurz ausführen. Bei der Zweitlinientherapie Chemo, Übelkeit und Erbrechen war von diesem Sonderfall in dem Kd-Arm 1 Prozent betroffen, im Isa-Kd-Arm waren 2 Patienten von 23 betroffen. Insofern ändert das unserer Ansicht nach nichts an dem Ergebnis.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Pitura, war das die Antwort, die Sie hören wollten? Es ging doch um die dauerhafte Verbesserung oder einmalige Verschlechterung?

Frau Pitura: Ja, das hat meine Frage beantwortet. Meine Frage bezog sich nur auf die dauerhafte Verbesserung oder Verschlechterung. Da hat sich diese Frage gestellt. – Danke schön.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. Gibt es weitere Fragen an die Kliniker, an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich der beiden Kombinationstherapien und der verschiedenen Linien? – Frau Ludwig, gerne.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte an den pharmazeutischen Unternehmer noch zwei Fragen. Zum einen hatten Sie mit Ihrer Stellungnahme in der Studie zur dritten Linie Daten zum Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse von einer Wirkkomponente nachgereicht, aber nur für den ersten Datenschnitt. Da wir bei den Nebenwirkungen bei dieser Studie den zweiten Datenschnitt heranziehen, ist die Frage, ob Sie diese Daten noch nachliefern können, also Abbruch wegen UE von einer Komponente für den zweiten Datenschnitt. Es wäre für uns wichtig; ob das noch möglich ist.

Ich schließe direkt meine zweite Frage an, die auch an den pharmazeutischen Unternehmer geht, und zwar zur Anzahl von Folgetherapien und zur Möglichkeit, ob der Studienarm in der IKEMA-Studie gewechselt werden konnte, also in der Studie mit einer Therapie. – Vielen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Nur als Hinweis: Wenn Sie Daten nachliefern, dann bitte bis zum Freitag dieser Woche; sonst können wir sie nicht berücksichtigen. Bei der zweiten Frage ging es um den Wechsel der Studienteilnehmer des Studienarms. – Ich sehe gerade, Frau Zietze macht sich bereit.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Die erste Frage zum Datenschnitt, zu dem Abbruch der Wirkstoffkomponente übernimmt Herr Hahn.

Herr Hahn (Sanofi-Aventis): Ja, wir haben die Analysen kurzfristig erhalten. Wir sehen, dass die Analyse bis Zeit bis zum Abbruch mindestens eine Wirkstoffkomponente wie auch die schon eingereichte Analyse zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten – – Wir geben weder einen geringeren noch größeren Nutzen von Isatuximab in Dreierkombinationen im Vergleich

zur Zweierkombination, und zwar für beide Datenschnitte, also den ersten wie auch den zweiten.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Können Sie die Daten bis Freitag nachliefern?

Herr Hahn (Sanofi-Aventis): Ja.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Und zur zweiten Frage, die Studienarmwechsler.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Das übernimmt Frau Kiewitz.

Frau Dr. Kiewitz (Sanofi-Aventis): Es war innerhalb der IKEMA-Studie nicht erlaubt, die Arme zu wechseln, sondern nur nach Studienbehandlung konnten die Patienten mit verfügbaren Therapien in der klinischen Routine behandelt werden.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Ludwig, ich glaube, das war ausreichend?

Frau Dr. Ludwig: Ja. Eine Nachfrage noch zu dem Letzten: Die Anzahl der Folgetherapien war dann auch in der IKEMA-Studie nicht begrenzt, wenn ich das richtig verstanden habe?

Frau Dr. Kiewitz (Sanofi-Aventis): Korrekt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Alles klar. – Dann bitte Frau Pitura mit den nächsten Fragen.

Frau Pitura: Meine nächste Frage richtet sich an die klinischen Sachverständigen. Es geht noch mal um die Lebensqualität. Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung nur die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität oder Symptomatik herangezogen und nicht die Endpunkte, die eine Zeit bis zur Verbesserung der Lebensqualität betrachten. Dazu würde mich Ihre Einschätzung als Kliniker interessieren. Das IQWiG hat das mit dem aufgrund des in diesem Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Verlaufs begründet. Deshalb sei hier nur eine Verschlechterung der Lebensqualität relevant. Könnten Sie dazu bitte Stellung nehmen?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Weisel, geht es nur bergab oder auch bergauf bei der Erkrankung?

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Das Bergaufgehen und die Verbesserung der Lebensqualität sind für die Patienten ganz entscheidend. Das ist auch einer der Gründe, weshalb wir die Dreifachkombination wählen, weil wir damit zu einer rascheren Unterdrückung der dann wieder aktiven Erkrankung kommen, wenn wir die neue Therapie wählen. Das bedeutet für die Patienten in der Regel eine deutliche Reduktion, vor allem der Schmerzen. Da zählt für einen einzelnen Patienten schon jeder Tag. Das kann sicher jeder verstehen, der einmal Schmerzen hatte. Da ist man wirklich über jeden Tag froh, an dem sie weg sind. Das bedeutet für viele Myelompatienten eine deutlich bessere Beweglichkeit, für die älteren Patienten den Erhalt der Selbstständigkeit, für die jüngeren Patienten auch Integration einer solchen Therapie im beruflichen Alltag. Insofern ist eine Verbesserung der Symptomatik in der Begleitung von Myelompatienten von klinischer Seite für uns von sehr hohem Interesse, um den Patienten im Alltag möglichst ein Leben zu ermöglichen, in dem sie nicht nur durch die Erkrankung diktiert sind. Das ist gerade im ersten und im zweiten Rezidiv für uns etwas ganz Wesentliches in der Begleitung und der Behandlung.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Hahn, ergänzend dazu.

Herr Hahn (Sanofi-Aventis): Ich wollte noch mal auf den Punkt davor zurückkommen, wenn es geht, und ergänzend zu dem Anteil der Patienten mit einer dauerhaften Verbesserung/Verschlechterung im Allgemeinen darlegen, dass, wie im Beispiel gesehen, die Anzahl der Patienten pro Domäne immer relativ gering und vor allem zwischen den beiden Armen auch relativ ausgeglichen ist. Insofern wird dort kein Behandlungsarm durch diese Operationalisierung bevorzugt oder benachteiligt.

Weiterhin haben wir in der letzten Woche noch eine Sensitivitätsanalyse erhalten, die sich damit beschäftigt, welchen Einfluss diese Patienten auf die Nutzenbewertung haben. Das heißt, wir haben für jene Domänen, bei denen wir im Dossier eine dauerhafte Verbesserung oder Verschlechterung festgestellt haben, noch eine Analyse durchführen lassen, bei der genau diese Patienten, über die wir sprechen, die erst bei der letzten Visite eine Verbesserung oder Verschlechterung erhalten, also die Responseschwelle überschreiten, als non Responder gewertet wurden, um zu sehen, wie die sich auswirken. Diese Ergebnisse stützen unsere Aussagen im Dossier. Insofern sind wir davon überzeugt, dass das keinen großen Einfluss hat.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. Vielen Dank. – Ich würde zuerst Frau Preukschat vom IQWiG das Wort geben, weil ich glaube, es ist direkt dazu, Frau Preukschat.

Frau Preukschat: Ja. Gerade diese Analyse müssten wir uns einmal anschauen. Das kann ich so jetzt hier nicht bewerten. – Ich hatte aber noch zwei andere Punkte, einen zu der Frage, ob uns mehr die Verbesserung oder die Verschlechterung interessiert. Wir sind immer bestrebt, uns für eine Analyse zu entscheiden. Das haben wir zuletzt meines Wissens in der Anhörung zu Carfilzomib im Mai 2021 diskutiert. Damals hat sich Professor Scheid von der DGHO meines Erachtens recht eindeutig geäußert, dass es primär hier die Verschlechterung ist, die interessant ist. So sind wir meines Wissens auch in anderen bisherigen Myelomprojekten vorgegangen.

Ich habe eine weitere Frage zum Thema Datenschnitt: Wir haben für die PROS in der Dossierbewertung zwar die Daten zum ersten Datenschnitt 2018 herangezogen, aber das war keine einfache Entscheidung, sage ich mal. Wir haben auch mehrfach darauf hingewiesen, dass die Daten zum zweiten Datenschnitt fehlen. Sie haben in der Stellungnahme noch mal irgendwie darauf hingewiesen, dass zum zweiten Datenschnitt ausschließlich Ergebnisse für OS und UE erhoben wurden. Dazu meine Frage: Wo steht im Protokoll beschrieben, dass die Erhebung der PROS nach dem ersten Datenschnitt enden sollte, und war das dann auch tatsächlich der Fall? – Diese zwei Fragen jetzt erst mal von mir.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. Vielleicht kann sich der pharmazeutische Unternehmer kurz sammeln, weil ich gerne noch Herrn Wörmann nehmen würde. Es geht noch mal um Verbesserung und Verschlechterung. Wahrscheinlich war das Ihre Meldung. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank, Frau Preukschat. – Ich möchte jetzt trotzdem Herrn Scheid verteidigen. Der Punkt ist: Viele Patienten mit Myelom werden heute durchaus erst einmal im Labor anhand des Eiweißes identifiziert. Trotzdem hat das Myelom die große Besonderheit; und das ist, dass die Krankheit an sich durch ihre Art drei unterschiedliche Symptomkomplexe machen kann: Das eine ist die Knochenmarksinfiltration; das ist bei vielen die Anämie. Das Zweite ist durch das hohe Eiweiß, Gefäß- vor allem Niereninsuffizienz, und das Dritte sind die Osteolysen, die Knochenläsionen. Ich weiß, das ist leider ganz schrecklich. Bei meinem allerersten Pflegepraktikum habe ich einem Myelompatienten morgens beim Waschen einen Arm gebrochen, weil die Knochen so brüchig waren. Das ist heute nicht mehr so häufig, aber es ist trotzdem etwas, das einen prägt. Je weiter die Krankheit fortschreitet, umso höher ist das Risiko, dass Patienten mit kritischen Symptomen anfangen, und dann ist die Symptomverbesserung ein eigenes Ziel. Ich glaube, wir müssen von Ihnen verlangen, dass Sie beide Punkte berücksichtigen, sowohl die Nichtverschlechterung als auch die Verbesserung, weil eine Gruppe von Myelompatienten kritisch mit Symptomen kommt. Frau Weisel hat das mit den Schmerzen eben sehr deutlich pointiert dargestellt. Wir halten beides für unverzichtbar.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. Vielen Dank auch für dieses Statement. – Jetzt noch einmal die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Können Sie sagen, warum für den zweiten Datenschnitt ausschließlich Überleben und unerwünschte Ereignisse erhoben worden sind und keine Morbidität oder PROS? – Frau Kurucz.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Wir haben für die ICARIA-Studie mit dem Dossier zwei Datenschnitte eingereicht, und die Primärhypothese der ICARIA-Studie untersucht die Zeit zum progressionsfreien Überleben. Diese konnte mit dem ersten Datenschnitt beantwortet werden. Im Studienprotokoll finden sich Angaben zu der Erhebung weiterer Endpunkte nach Erreichen des primären Endpunktes PFS. Dort ist aufgeführt, welche Endpunkte weiter erhoben wurden. Diese sind eben nicht Morbidität und Lebensqualität, sondern Gesamtüberleben und die Sicherheitsaspekte Safety und Nebenwirkungen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Preukschat, konnten Sie es nachvollziehen, oder nehmen Sie es erst einmal zur Kenntnis?

Frau Preukschat: Wir werden das überprüfen. Danke.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Ich habe auch eine Rückfrage zu dem klinischen Stellenwert dieser Kombinationen. Sie hatten – wir haben eben diskutiert, ob man es wiederholen kann oder nicht – in Ihrer schriftlichen Stellungnahme vor allen Dingen betont, dass es einen Stellenwert bei Patienten hat, die noch keinen Anti-CD38-Antikörper hatten. Das würde aber heißen, dass das Patienten sind, bei denen man durchaus eine Daratumumab-Kombination in Erwägung ziehen würde. Da würde mich von den Klinikern interessieren, nach welchen Kriterien Sie entscheiden, ob man die eine Antikörper-Kombination nimmt oder die andere. Das mit dem Carfilzomib haben wir schon geklärt. Es geht wirklich rein um den Vergleich. Dieser Aspekt, dass man nach einer Therapiepause oder einem Therapiewechsel möglicherweise noch mal einen anderen Antikörper einsetzt, könnte auch bedeuten, dass man dann sagt, man könnte denselben noch mal einsetzen, wenn man dazwischen etwas anderes hatte. Dazu würde mich Ihre Einschätzung interessieren, und in dem Kontext auch die Frage: Ist Ihnen irgendetwas an Head-to-Head-Vergleichen bekannt? Läuft da irgendetwas, oder ist etwas geplant?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Sie hatten schon angekündigt, dass Sie den Vergleich der Dreifachkombination schmerzlich vermissen. Das war auch in Ihrer Stellungnahme so gesagt. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange unseriös an: Das entscheidet ganz allein der Preis. Wir gehen davon aus, dass jetzt ein Preiskampf stattfindet. Wir nehmen das wirtschaftlichere Präparat. Jetzt kommt der seriöse fachliche Kommentar von Frau Weisel dazu.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Danke, Herr Wörmann. – In der Stellungnahme haben wir das gemacht, was wir machen müssen, dürfen, können, sollen, nämlich ganz klar die Evidenz voranzustellen. Deshalb gibt es die Evidenz für die Daten bei Patienten, die noch keinen Antikörper hatten. Die gibt es durchaus, weil wir beim Myelom eine heterogene Gruppe haben, die wir im Rezidiv behandeln. Es gibt Patienten, die sehr spät rezidivieren, und es gibt Patienten, die leider auch heute noch sehr früh rezidivieren und deshalb ganz unterschiedliche Vorbehandlungssituationen.

Was nimmt man, wenn jemand keinen Antikörper hatte? Das weiß ich auch nicht, weiß, glaube ich, niemand. Dafür gibt es einfach keine Daten. Das kann ganz praktische Konsequenzen haben. Bei Daratumumab haben wir eine subkutane Formulierung, das hat in der Pandemie allein durch Ressourceneinsparung eine gewisse Riesenrolle gespielt. Solche Komponenten könnten neben dem, was Herr Wörmann gerade gesagt hat, auch noch hineinspielen. Wissenschaftliche Daten dazu gibt es nicht.

Wenn Sie die Antikörper anschauen, haben die unterschiedliche Aktionen. Isatuximab macht vor allen Dingen eine Enzyminhibierung, etwas stärker als Daratumumab. Die Evidenz haben wir nicht. Head-to-Head gibt es nicht. Ich habe eine junge Kollegin, Frau Dr. Leipold, die das ausgerechnet und auch ein Studiendesign geschrieben hat. Wenn wir einen

Finanzunterstützer finden würden, dann gebe es ein solches Konzept. Wir haben das auch komplett mit der Statistikerin durchgerechnet. Es gibt eine fertige Synopse. Wenn es jemand machen möchte, können wir es tun. Im Zusammenhang mit dieser Idee haben wir die gesamte Datenbank bei ClinicalTrials.gov durchgesehen. Es gibt meines Wissens keine Head-to-Head-Vergleiche.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Holtkamp, wenn auch enttäuschend, war das die Antwort auf Ihre Fragen?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, vielen Dank. – Gibt es denn irgendwelche patientenabhängigen Faktoren, die für das eine oder für das andere sprechen?

Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO): Nein, ehrlicherweise nicht, nichts, was man auf einer ausreichend guten Evidenz boosten könnte.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. – Frau Holtkamp, noch eine ergänzende Frage, oder war es das?

Frau Dr. Holtkamp: Vielleicht noch mal die Frage an den pU: Ist Ihnen irgendetwas bekannt, dass da etwas läuft?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Kurucz hat sich schon gemeldet, bitte.

Frau Dr. Kurucz (Sanofi-Aventis): Zu der jüngsten Frage ist uns nichts bekannt. Mein Kreuz, das ich da gemacht hatte, bezog sich auf das Thema Datenschnitte, das ich gerne für die ICARIA-Studie, für die dritte Linie noch mal einordnen wollte. Wir hatten den ersten Datenschnitt von Oktober 2018 berichtet. Das ist der zulassungsrelevante präspezifizierte konfirmatorische Datenschnitt, der alle für die Nutzenbewertung wesentlichen Dinge in Summen abbildet und berichtet. Der zweite Datenschnitt wurde durchgeführt, weil die Studienlaufzeit länger war als zu Beginn der Studie antizipiert. Er war nicht a priori definiert und auch vonseiten der Zulassungsbehörde nicht angefragt. Wir haben auch aus diesem Grund, weil wir zwischen dem ersten und zweiten Datenschnitt keine Veränderungen der Ergebnisse inhaltlicher Art gesehen haben, den ersten Datenschnitt als Grundlage für die ... (akustisch unverständlich) herangezogen und ergänzend in 4-G die Daten für den zweiten Datenschnitt aufgenommen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Wörmann, es geht sicherlich noch einmal um den Vergleich der Dreifachkombination?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja. Wir haben das für die Zweitlinientherapie in unserer Stellungnahme nebeneinandergestellt. Wir haben die beiden Ergebnisse für Daratumumab/Isatuximab nebeneinandergestellt, und wenn Sie das sehen, dann sind die Daten relativ vergleichbar. Der relative Unterschied bei der sehr guten partiellen Remission ist etwas höher bei dem einen Präparat und das PFS, die Verlängerung bei dem anderen etwas besser, sodass wir keinen ganz klaren Hinweis sehen, welches der beiden Präparate besser ist. Wenn Sie die Studien nebeneinander sehen, sehen Sie auch, dass die Ergebnisse im Vergleichsarm nicht komplett identisch sind. Das heißt, das ist alles Indirektologie, und wir können damit einen Head-to-Head-Vergleich nicht ersetzen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Pitura, ein neues Thema, oder noch etwas dazu?

Frau Pitura: Ja, meine Frage bezieht sich auf die Datenschnitte. Frau Kurucz hat dazu gerade Stellung genommen. Sie hatten mit Ihrer Stellungnahme die Auswertung für die Zeit bis zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente nachgereicht. Da wollte ich fragen, ob Sie uns auch diese Auswertung basierend auf dem aktuellsten Datenschnitt nachreichen könnten? Ich glaube, Frau Kurucz, Sie sagten gerade, das liegt in Anhang 2-G vor. Könnten Sie das bitte noch mal erklären? – Ach ja, okay, es hat sich erledigt, sagt Herr Staat.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Okay. – Ich sehe keine weiteren Fragen zu diesem Wirkstoff Isatuximab. – Dann würde ich Sie, Frau Zietze, bitten, das zusammenzufassen, was wir gerade diskutiert haben. Es steht Ihnen frei. Bitte.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Sehr gerne. – Vielen Dank, Frau Dr. Behring. Ich will es gar nicht zu lang machen. Ich möchte gerne noch einmal betonen, dass wir in beiden Therapielinien signifikante Vorteile in patientenrelevanten Endpunkten zeigen konnten – bei gleichzeitig bekannten, wie wir gehört haben, und handhabbaren Sicherheitsprofilen. Der therapeutische Bedarf beim multiplen Myelom ist – auch das wurde ausgeführt – unverändert hoch. Für Patienten ist es sehr wichtig, therapeutische Alternativen zu haben. Außerdem sollten zur Zusatznutzenableitung alle relevanten Operationalisierungen betrachtet werden, sowohl die Zeit bis zur ersten bzw. zur dauerhaften Verschlechterung als auch die Zeit bis zur ersten bzw. dauerhaften Verbesserung, weil Letzteres eben auch für Patienten in einer progredienten Erkrankung in allen Therapielinien ein sehr wichtiges Therapieziel ist. – Herzlichen Dank.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Auch wir danken allen Teilnehmern an dieser Anhörung. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Tag. Bis zum nächsten Mal, oder bis zur nächsten Anhörung, je nachdem. Wiederhören!

Schluss der Anhörung: 10:52 Uhr

2. Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	01.10.2021
Stellungnahme zu	Isatuximab (Sarclisa®)
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Wie im Rahmen der Anhörung vom 27.09.2021 diskutiert und im Nachgang vom G-BA angefragt, reicht Sanofi mit dieser Stellungnahme (Vorgangsnummer 2021-05-15-D-675) ergänzende Auswertungen für die drei Patientenfragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-MY20 und EQ-5D nach (Tabelle 2 bis Tabelle 7): • Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung, ohne Patienten deren Verbesserungen erst zur letzten dokumentierten Visite einsetzt • Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, ohne Patienten deren Verbesserungen erst zur letzten dokumentierten Visite einsetzt Im Dossier wurde eine dauerhafte Veränderung wie folgt operationalisiert: Veränderung um mindestens die Responseschwelle (10 Punkte) ohne diese anschließend wieder zu unterschreiten (Ausgangswert + Responseschwelle < Messwert). Dies schließt auch den Fall ein, dass nach der Veränderung um mindestens die Responseschwelle keine nachfolgenden Werte mehr dokumentiert wurden. Im Zuge der Stellungnahme wurden Übersichtstabellen vorgelegt, denen der Anteil der Patienten, deren Verbesserungen bzw. Verschlechterung erst zur letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist, zu entnehmen ist. Es zeigte sich, dass die	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
betroffenen Patienten zwischen den Behandlungsarmen insgesamt und auch auf Endpunktebene (pro Fragebogendomäne) gleichmäßig verteilt sind und die Anzahl der betreffenden Ereignisse pro Endpunkt gering sind. Für die hiermit vorgelegten Sensitivitätsanalysen wurden alle Patienten, deren Verbesserungen bzw. Verschlechterung erst zur letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist, als non-Responder gewertet. Diese Analysen berichten keine inhaltlichen Neuerungen, sondern unterstützen und bestätigen die bisher im Rahmen der Nutzendossiers und der Stellungnahme berichteten und diskutierten Daten. Es ist Ziel der Analysen die Robustheit der im Dossier dargelegten Analysen zu unterstreichen. Es ergeben sich im Vergleich zum Dossier, mit einer Ausnahme im Ausmaß, gleichbleibende oder im Ausmaß sogar höhere statistisch signifikante Vorteile für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason. Somit stützt die Sensitivitätsanalyse die im Dossier präsentierten Ergebnisse. Die Ergebnisse werden in den Tabellen 2 bis 7 vollständig dargestellt. Bei der Morbidität zeigen sich für den EORTC-QLQ-C30 folgende Ergebnisse: • Bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, ohne Patienten, deren Verbesserungen bzw. Verschlechterung erst zur letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist, ergibt sich für Diarrhö aufgrund kleinerer Ereigniszahlen und der deshalb erhöhten Varianz keine statistische Signifikanz (HR=0,35; 95 %-KI [0,11; 1,13]) im Vergleich zu	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
den im Dossier vorgelegten Analysen (HR=0,41; 95 %-KI [0,18; 0,90]). Die Lage des Schätzers deutlich unter 0,5 und die grundsätzliche Lage des zugehörigen Konfidenzintervalls bestätigten die im Dossier getroffenen Aussagen. • Bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, ohne Patienten, deren Verbesserungen bzw. Verschlechterung erst zur letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist, ergibt sich für Schmerzen sogar ein deutlicherer Effekt (HR=0,53; 95 %-KI [0,32; 0,89]) im Vergleich zu den im Dossier vorgelegten Analysen (HR=0,61; 95 %-KI [0,39; 0,95]). Bei der Lebensqualität zeigen sich für den EORTC-QLQ-C30 folgende Ergebnisse: • Bei der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung, ohne Patienten, deren Verbesserungen bzw. Verschlechterung erst zur letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist, ergibt sich für Physisches Empfinden nun ein signifikanter (HR=2,37; 95 %-KI [1,04; 5,38]). In den im Dossier vorgelegten Analysen war hier lediglich eine positive Tendenz zu erkennen. • Bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, ohne Patienten, deren Verbesserungen bzw. Verschlechterung erst zur letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist,	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
ergibt sich für Rollenfunktion weiterhin ein deutlich signifikanter Effekt (HR=0,57; 95 %-KI [0,36; 0,90]) im Vergleich zu den im Dossier vorgelegten Analysen (HR=0,50; 95 %-KI [0,33; 0,76]). Bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, ohne Patienten, deren Verbesserungen bzw. Verschlechterung erst zur letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist, ergibt sich für Allgemeiner Gesundheitsstatus ein sogar deutlicherer signifikanter Effekt (HR=0,56; 95 %-KI [0,35; 0,89]) im Vergleich zu den im Dossier vorgelegten Analysen (HR=0,65; 95 %-KI [0,43; 0,96]). Insgesamt werden die Ergebnisse, die im Dossier dargestellt wurden, durch die zusätzlichen Analysen im Rahmen der Stellungnahme bestätigt, so dass die im Dossier getroffene Ableitung des Zusatznutzens auch weiterhin zutreffend ist. Tabelle 1: Vergleich zum Zusatznutzen für die Operationalisierungen von Zeit bis zur Verbesserung/Verschlechterung <table><tr><th>Endpunkt</th><th>HR [95 % KI]</th><th>Zusatznutzen</th><th>HR [95 % KI]</th><th>Zusatznutzen</th></tr><tr><td colspan="5">Morbidität</td></tr></table>	Endpunkt	HR [95 % KI]	Zusatznutzen	HR [95 % KI]	Zusatznutzen	Morbidität					
Endpunkt	HR [95 % KI]	Zusatznutzen	HR [95 % KI]	Zusatznutzen							
Morbidität											

Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (QLQ-C30)	Ohne Berücksichtigung der letzten Visite		Mit Berücksichtigung der letzten Visite	
Diarrhö	0,35 [0,11; 1,13]	Kein Zusatznutzen	0,41 [0,18; 0,90]	beträchtlich
Schmerzen	0,53 [0,32; 0,89]	erheblich	0,61 [0,39; 0,95]	gering
Lebensqualität				
Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung (QLQ-C30)	Ohne Berücksichtigung der letzten Visite		Mit Berücksichtigung der letzten Visite	
Physisches Empfinden	2,37 [1,04; 5,38]	gering	1,92 [0,96; 3,85]	Kein Zusatznutzen
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (QLQ-C30)	Ohne Berücksichtigung der letzten Visite		Mit Berücksichtigung der letzten Visite	
Rollenfunktion	0,57 [0,36; 0,90]	beträchtlich	0,50 [0,33; 0,76]	beträchtlich
Allgemeiner Gesundheitszustand	0,56 [0,35; 0,89]	beträchtlich	0,65 [0,43; 0,96]	gering

Tabelle 2: Zeit bis zur Dauerhaften Verbesserung, ohne Patienten, deren Verbesserung erst zu letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist - EORTC-QLQ-C30

	Pd		IsaPd		IsaPd vs. Pd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	Log-Rank-p-Wert

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
Morbidität													
Appetitverlust	11/153 (7,2)	NE [NE; NE]	21/153 (13,6)	NE [NE; NE]	1,72 [0,83; 3,59] 0,1451	0,1402							
Obstipation	9/153 (5,9)	NE [NE; NE]	9/154 (5,8)	NE [NE; NE]	0,90 [0,35; 2,26] 0,8157	0,8159							
Diarrhö	23/153 (15,0)	NE [NE; NE]	20/154 (13,0)	NE [NE; NE]	0,80 [0,44; 1,45] 0,4604	0,4597							
Dyspnoe	11/153 (7,2)	NE [NE; NE]	9/154 (5,8)	NE [NE; NE]	0,70 [0,29; 1,70] 0,4299	0,4275							
Fatigue	19/153 (12,4)	NE [NE; NE]	25/154 (16,2)	NE [NE; NE]	1,20 [0,66; 2,17] 0,5575	0,5570							
Finanzielle Schwierigkeiten	10/153 (6,5)	NE [NE; NE]	16/154 (10,4)	NE [NE; NE]	1,51 [0,68; 3,32] 0,3110	0,3077							
Schlafstörungen	31/153 (20,3)	NE [NE; NE]	27/154 (17,5)	NE [NE; NE]	0,74 [0,44; 1,25] 0,2612	0,2595							
Übelkeit und Erbrechen	10/153 (6,5)	NE [NE; NE]	11/154 (7,1)	NE [NE; NE]	1,00 [0,42; 2,37] 0,9958	0,9958							

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Schmerzen	29/153 (19,0)	NE [NE; NE]	38/154 (24,7)	NE [NE; 14,55]	1,25 [0,77; 2,03] 0,3669	0,3659		
Lebensqualität								
Kognitives Empfinden	19/153 (12,4)	NE [NE; NE]	20/154 (13,0)	NE [NE; NE]	0,95 [0,51; 1,78] 0,8710	0,8711		
Emotionales Empfinden	15/153 (9,8)	NE [NE; NE]	18/154 (11,7)	NE [NE; NE]	1,08 [0,54; 2,14] 0,8323	0,8318		
Physisches Empfinden	8/153 (5,2)	NE [NE; NE]	20/154 (13,0)	NE [NE; NE]	2,37 [1,04; 5,38] 0,0399	0,0341		
Rollenfunktion	17/153 (11,1)	NE [NE; NE]	22/154 (14,3)	NE [NE; NE]	1,23 [0,65; 2,32] 0,5196	0,5189		
Soziale Funktion	21/153 (13,7)	NE [NE; NE]	26/154 (16,9)	NE [NE; NE]	1,11 [0,62; 1,97] 0,7283	0,7272		
Allgemeiner Gesundheitszu stand	12/153 (7,8)	NE [NE; NE]	19/154 (12,3)	NE [NE; NE]	1,44 [0,70; 2,98] 0,3200	0,3173		
Studie ICARIA-MM (Datenschnitt 11.10.2018)								

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Tabelle 3: Zeit bis zur Dauerhaften Verschlechterung, ohne Patienten, deren Verschlechterung erst zu letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist - EORTC-QLQ-C30								
	Pd		IsaPd		IsaPd vs. Pd			
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	Log-Rank-p-Wert		
Morbidität								
Appetitverlust	17/153 (11,1)	NE [NE; NE]	22/153 (14,3)	NE [NE; NE]	1,23 [0,65; 2,33] 0,5166	0,5158		
Obstipation	23/153 (15,0)	NE [NE; NE]	17/154 (11,0)	NE [NE; NE]	0,63 [0,34; 1,18] 0,1484	0,1450		
Diarrhö	10/153 (6,5)	NE [NE; NE]	4/154 (2,6)	NE [NE; NE]	0,35 [0,11; 1,13] 0,0798	0,0671		
Dyspnoe	29/153 (19,0)	NE [NE; NE]	37/154 (24,0)	NE [15,67; NE]	1,15 [0,70; 1,87] 0,5861	0,5858		
Fatigue	48/153 (31,4)	NE [NE; NE]	46/154 (29,9)	NE [NE; NE]	0,85 [0,57; 1,28] 0,4405	0,4411		
Finanzielle Schwierigkeiten	18/153 (11,8)	NE [NE; NE]	15/154 (9,7)	NE [NE; NE]	0,75 [0,38; 1,49]	0,4068		

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
					0,4083			
Schlaf- störungen	11/153 (7,2)	NE [NE; NE]	21/154 (13,6)	NE [NE; NE]	1,81 [0,87; 3,76] 0,1127	0,1076		
Übelkeit und Erbrechen	12/153 (7,8)	NE [NE; NE]	12/154 (7,8)	NE [NE; NE]	0,91 [0,41; 2,04] 0,8212	0,8214		
Schmerzen	39/153 (25,5)	NE [NE; NE]	24/154 (15,6)	NE [NE; NE]	0,53 [0,32; 0,89] 0,0160	0,0144		
Lebensqualität								
Kognitives Empfinden	28/153 (18,3)	NE [NE; NE]	30/154 (19,5)	NE [NE; NE]	0,99 [0,59; 1,67] 0,9813	0,9813		
Emotionales Empfinden	18/153 (11,8)	NE [NE; NE]	19/154 (12,3)	NE [NE; NE]	0,93 [0,49; 1,77] 0,8224	0,8227		
Physisches Empfinden	36/153 (23,5)	NE [14,69; NE]	38/154 (24,7)	NE [NE; NE]	0,89 [0,56; 1,41] 0,6164	0,6172		
Rollenfunktion	46/153 (30,1)	NE [NE; NE]	31/154 (20,1)	NE [NE; NE]	0,57 [0,36; 0,90] 0,0162	0,0148		

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
Soziale Funktion	40/153 (26,1)	NE [NE; NE]	34/154 (22,1)	NE [NE; NE]	0,76 [0,48; 1,20] 0,2366	0,2358							
Allgemeiner Gesundheitszustand	44/153 (28,8)	NE [NE; NE]	30/154 (19,5)	NE [NE; NE]	0,56 [0,35; 0,89] 0,0135	0,0123							
Studie ICARIA-MM (Datenschnitt 11.10.2018)													
Tabelle 4: Zeit bis zur Dauerhaften Verbesserung, ohne Patienten, deren Verbesserung erst zu letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist - EORTC-QLQ-MY20													
	Pd		IsaPd		IsaPd vs. Pd								
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	Log-Rank- p-Wert							
Morbidität													
Krankheitssymptome	28/153 (18,3)	NE [NE; NE]	31/154 (20,1)	NE [NE; NE]	1,00 [0,60; 1,68] 0,9861	0,9861							
Nebenwirkungen der Behandlung	9/153 (5,9)	NE [NE; NE]	14/154 (9,1)	NE [NE; NE]	1,41 [0,61; 3,27] 0,4195	0,4172							
Lebensqualität													

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)							
Zukunfts- perspektive	32/153 (20,9)	NE [NE; NE]	42/154 (27,3)	NE [15,47; NE]	1,20 [0,76; 1,90] 0,4416	0,4410								
Körperbild	17/153 (11,1)	NE [NE; NE]	17/154 (11,0)	NE [NE; NE]	0,89 [0,45; 1,74] 0,7260	0,7264								
Studie ICARIA-MM (Datenschnitt 11.10.2018)														
Tabelle 5: Zeit bis zur Dauerhaften Verschlechterung, ohne Patienten, deren Verschlechterung erst zu letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist - EORTC-QLQ-MY20														
	Pd		IsaPd		IsaPd vs. Pd									
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	Log- Rank- p-Wert								
Morbidität														
Krankheitssym ptome	24/153 (15,7)	NE [NE; NE]	17/154 (11,0)	NE [NE; NE]	0,60 [0,32; 1,12] 0,1101	0,1065								
Nebenwirkun gen der Behandlung	19/153 (12,4)	NE [15,08; NE]	21/154 (13,6)	NE [NE; NE]	0,99 [0,53; 1,84] 0,9718	0,9718								
Lebensqualität														

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Zukunfts- perspektive	28/153 (18,3)	NE [NE; NE]	23/154 (14,9)	NE [NE; NE]	0,72 [0,41; 1,25] 0,2422	0,2401		
Körperbild	15/153 (9,8)	NE [NE; NE]	18/154 (11,7)	NE [NE; NE]	1,07 [0,54; 2,13] 0,8390	0,8385		
Studie ICARIA-MM (Datenschnitt 11.10.2018)								
Tabelle 6: Zeit bis zur Dauerhaften Verbesserung, ohne Patienten, deren Verbesserung erst zu letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist – EQ-5D								
	Pd		IsaPd		IsaPd vs. Pd			
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	Log- Rank- p-Wert		
10 Punkte	24/153 (15,7)	NE [NE; NE]	24/154 (15,6)	NE [NE; NE]	0,89 [0,51; 1,57] 0,6898	0,6903		
15 Punkte	17/153 (11,1)	NE [NE; NE]	18/154 (11,7)	NE [NE; NE]	0,94 [0,49; 1,83] 0,8602	0,8603		
Studie ICARIA-MM (Datenschnitt 11.10.2018)								

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
Tabelle 7: Zeit bis zur Dauerhaften Verschlechterung, ohne Patienten, deren Verschlechterung erst zu letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist – EQ-5D <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th colspan="2">Pd</th><th colspan="2">IsaPd</th><th colspan="2">IsaPd vs. Pd</th></tr> <tr> <th></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><th>Log-Rank-p-Wert</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 Punkte</td><td>33/153 (21,6)</td><td>11,47 [4,86; NE]</td><td>33/154 (21,4)</td><td>NE [15,47; NE]</td><td>0,83 [0,51; 1,35] 0,4565</td><td>0,4559</td></tr> <tr> <td>15 Punkte</td><td>24/153</td><td>NE [NE; NE]</td><td>20/154 (13,0)</td><td>NE [NE; NE]</td><td>0,72 [0,40; 1,31] 0,2805</td><td>0,2784</td></tr> </tbody> </table> Studie ICARIA-MM (Datenschnitt 11.10.2018)						Pd		IsaPd		IsaPd vs. Pd			n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	Log-Rank-p-Wert	10 Punkte	33/153 (21,6)	11,47 [4,86; NE]	33/154 (21,4)	NE [15,47; NE]	0,83 [0,51; 1,35] 0,4565	0,4559	15 Punkte	24/153	NE [NE; NE]	20/154 (13,0)	NE [NE; NE]	0,72 [0,40; 1,31] 0,2805	0,2784		
	Pd		IsaPd		IsaPd vs. Pd																													
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	Log-Rank-p-Wert																												
10 Punkte	33/153 (21,6)	11,47 [4,86; NE]	33/154 (21,4)	NE [15,47; NE]	0,83 [0,51; 1,35] 0,4565	0,4559																												
15 Punkte	24/153	NE [NE; NE]	20/154 (13,0)	NE [NE; NE]	0,72 [0,40; 1,31] 0,2805	0,2784																												

Wie im Rahmen der Anhörung vom 27.09.2021 diskutiert und im Nachgang vom G-BA angefragt, reicht Sanofi mit dieser Stellungnahme (Vorgangsnummer 2021-05-15-D-675) ergänzende Auswertungen für die „Zeit bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente“ für den zweiten Datenschnitt (01.10.2020) ein, siehe Tabelle 8. Analog zum ersten Datenschnitt ergibt sich aus den Ergebnissen zur „Analyse der Zeit bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente“ wie auch aus den mit dem Dossier eingereichten Ergebnissen zur „Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten“ weder ein geringerer noch ein größerer Nutzen von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason.

Tabelle 8: UE, die zum Abbruch führen (mindestens eine Wirkstoffkomponente) – Datenschnitt 01.10.2020

	Pd		IPd		IPd vs. Pd	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	Log- Rank-p- Wert
Isatuximab oder Pomalidomid oder Dexamethason	25/149 (16,8)	NE [NE; NE]	32/152 (21,1)	NE [NE; NE]	1,20 [0,71; 2,03] 0,4912	0,4906
Isatuximab	n.a.		22/152 (14,5)	NE [NE; NE]	n.a.	
Pomalidomid	21/149 (14,1)	NE [NE; NE]	25/152 (16,4)	NE [NE; NE]	1,10 [0,61; 1,96]	0,7582

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
					0,7589			
Dexamethason	25/149 (16,8)	NE [NE; NE]	21/152 (13,8)	NE [NE; NE]	0,74 [0,42; 1,33]	0,3119		
					0,3137			
n.a.: not applicable								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi

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:	

Literaturverzeichnis

3. 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: 2021-B-254-z Isatuximab

Stand: Juli 2021

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Isatuximab

[in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach mindestens zwei vorherigen Therapien]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V • Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016 • Pomalidomid – Beschluss vom 17. März 2016 • Pomalidomid – Beschluss vom 5. Dezember 2019 • Elotuzumab – Beschluss vom 1. Dezember 2016 • Elotuzumab – Beschluss vom 2. April 2020 • Ixazomib – Beschluss vom 6. Juli 2017 • Carfilzomib – Beschluss vom 15. Februar 2018 • Carfilzomib – Beschluss vom 15. Juli 2021 • Daratumumab – Beschluss vom 15. Februar 2018 • Belantamab Mafodotin – Beschluss vom 4. März 2021
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 L01XC38 SARCLISA	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung</u> SARCLISA ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms (MM) bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (PI), erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.
Chemotherapien	
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)
Melphalan L01AA03 Alkeran®	Multiples Myelom
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Fortgeschrittenes multiples Myelom
Doxorubicin (pegyliert liposomal) L01DB01 Caelyx®	In Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progressiven multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.
Carmustin L01AD01 Carmubris®	Carmubris ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt: Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-Teva®	Vincristin-Teva 1mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - multiplem Myelom

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Weitere antineoplastische Arzneimittel

Belantamab Mafodotin L01XC39 Blenrep®	Blenrep ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.
Bortezomib L01XX32 Velcade®	Bortezomib als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.
Carfilzomib L01XX45 Kyprolis®	Kyprolis ist in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, mit Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason alleine zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1)
Daratumumab L01XC24 Darzalex®	Daratumumab ist indiziert: • in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. • Als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten • in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben
Elotuzumab L01XC23 Empliciti®	Emplicit ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1) Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).
Isatuximab L01XC38 Sarclisa®	- in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasominhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. - In Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ixazomib L01XX50 Ninlaro®	NINLARO ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
Lenalidomid L04AX04 Revlimid®	Revlimid in Kombination mit Dexamethason ist indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
Panobinostat L01XX42 Farydak®	Farydak ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.
Pomalidomid L04AX06 Imnovid®	• Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. • Imnovid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.
Selinexor L01XX66 Nexpovio®	<u>Inoffizielle deutsche Übersetzung</u> - Selinexor ist indiziert in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens vier vorhergehende Therapien erhalten haben und dessen Erkrankung refraktär gegenüber mindestens zwei Proteasominhibitoren, gegenüber mindestens zwei Immunmodulatoren und gegenüber einem antiCD38-Antikörper ist, und die unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT®	Palliativtherapie maligner Tumoren
Prednisolon H02AB06 Decortin® H	<u>Hämatologie / Onkologie:</u> - Akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom - Palliativtherapie maligner Erkrankungen

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Prednison H02AB07 Decortin®	<u>Hämatologie / Onkologie:</u> - Akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom Palliativtherapie maligner Erkrankungen
Immunstimulanzien	
Interferon alfa-2b L03AB05 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.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2021-B-254-z

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 27. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews.....	12
3.3 Systematische Reviews	16
3.4 Leitlinien.....	51
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	60
Referenzen	62
Anhang	65

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IMiDs	immunomodulatory drugs
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LOT	Line of therapy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	Network metaanalysis
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben
RR	Relatives Risiko
PI	proteasome inhibitor
RRMM	relapsed or refractory multiple myeloma
SAE	serious adverse events
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	TRIP Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des Multiplen Myeloms nach mind. 1 Vortherapie

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Multiples Myelom* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 09.06.2020 durchgeführt, die Folgerecherchen am 05.01.2021 und 11.03.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherchen übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 750 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 19 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2021 [4].

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 – Belantamab-Mafodotin (Multiples Myelom, mind. 4 Vorthapien, Monotherapie) vom 04. März 2021

Anwendungsgebiet (lt. Zulassung vom 25. August 2020)

Blenrep ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Belantamab-Mafodotin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

G-BA, 2020 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. April 2020 – Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason)

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2019)

Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Elotuzumab gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

G-BA, 2020 [8].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Juli 2017 / 5. September 2019 / 05. November 2020 – Ixazomib

Anwendungsgebiet

NINLARO ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens:

Ixazomib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar

G-BA, 2019 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Dezember 2019 – Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom)

Anwendungsgebiet

Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason:

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [10].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Februar 2018 – Daratumumab

(erneute Nutzenbewertung, Überschreitung 50 Mio € Grenze, Erstbewertung neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom nach mind. 1 Vortherapie)

gültig bis: Die zu der Patientengruppe a) „Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben“ getroffenen Feststellungen in den Nummern 1, 2, 3 und 4 sind bis zum 1. Oktober 2021 befristet

Indikation

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. April 2017):

Darzalex ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Mai 2016):

Darzalex ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Vergleichstherapie

a) Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

b) Daratumumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, insbesondere in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Zu a)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason: Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Zu b)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

.G-BA, 2018 [9].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Februar 2018 – Carfilzomib

Indikation

Kyprolis ist in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben

Vergleichstherapie

a) Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

b) Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Zu a)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zu b)

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

G-BA, 2016 [5].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Dezember 2016 – Elotuzumab

Anwendungsgebiet

Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1 der Fachinformation)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ist:

- Bortezomib als Monotherapie oder
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason: Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

G-BA, 2016 [11].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. März 2016 – Panobinostat.

Indikation

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28.08.2015):

Panobinostat (Farydak®) ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und / oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

Panobinostat ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar

G-BA, 2016 [12].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. März 2016 – Pomalidomid.

Indikation

Pomalidomid (IMNOVID®) ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

Vergleichstherapie

Pomalidomid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, wenn der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel,

– eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes:

1) Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

2) Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) nicht die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

3.2 Cochrane Reviews

Scott K et al., 2016 [16].

Bortezomib for the treatment of multiple myeloma

Fragestellung

We assessed the effects of bortezomib treatment in comparison to other therapies, different doses, treatment administration and schedules of bortezomib, on overall survival (OS), progression free survival (PFS), response rate (RR), health-related quality of life (HRQoL), adverse events (AE) and treatment-related death (TRD).

Methodik

Population:

- Patients with any diagnosis of multiple myeloma who were either newly diagnosed (had received no prior therapy) or patients with relapsed disease. We also included patients who were considered to be either transplant eligible or ineligible. Patient eligibility for stem cell transplant is determined primarily by age, as well as performance status, frailty, and presence of comorbidities. We did not define transplant eligibility for this review and therefore selected studies that included all types of patients.

Intervention/Komparator:

We included RCTs that investigated the following comparisons.

- Bortezomib versus no bortezomib with the same background therapy in each arm
- Bortezomib versus no bortezomib with different background therapy in each arm or compared to other agent(s)
- Bortezomib dose comparisons and comparisons of different treatment administrations and schedules

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, PRR, TTP, CRR, AE, HRQoL

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials and EMBASE (till 27 January 2016)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 16 relevant RCTs involving 5626 patients; 12 trials included in the meta-analyses.
 - 5 trials in patients with relapsed/refractory myeloma (APEX Study; CREST Study; MMVAR/IFM 2005-04 Study; MMY-3021 Study; NMSG 17/07 Study).

Studiencharakteristika: Hier Studien zu relapsed/refractory myeloma

- APEX Study (IV bortezomib vs Oral dexamethasone)

- MMVAR/IFM 2005-04 Study (IV bortezomib vs Oral thalidomide and oral dexamethasone)
- NMSG 17/07 Study (IV Bortezomib + oral Dexamethasone vs oral Thalidomide + oral Dexamethasone)
- CREST Study (Bortezomib 1.0 mg/m² IV vs Bortezomib 1.3 mg/m² IV)
- MMY-3021 Study (Bortezomib 1.3 mg/m² by SC vs Bortezomib 1.3 mg/m² by IV)

Qualität der Studien:

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias) for OS	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
All India Institute Study	+	+	+	+	+	+	+	+
APEX Study	+	+	+	+	+	+	+	+
CREST Study	+	+	+	+	+	+	+	+
GEM05MENOS866 Study	+	+	+	+	+	+	+	+
GEM201 OMA866 Study	+	+	+	+	+	+	+	+
GIMEMA-MM-03-05 Study	+	+	+	+	+	+	+	+
GIMEMA-MMY-3006 Study	+	+	+	+	+	+	+	+
HOVON-65/GIMG-HD4 Study	+	+	+	+	+	+	+	+
IFM 2005-01 Study	+	+	+	+	+	+	+	+
IFM 2007-02 Study	+	+	+	+	+	+	+	+
MD Anderson Study	+	+	+	+	+	+	+	+
MMVAR/IFM 2005-04 Study	+	+	+	+	+	+	+	+
MMY-3021 Study	+	+	+	+	+	+	+	+
NMSG 15/05 Study	+	+	+	+	+	+	+	+
NMSG 17/07 Study	+	+	+	+	+	+	+	+
VISTA Study	+	+	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

nur Darstellung der Ergebnisse für relapsed/refractory myeloma

OS (1 trial):

Study or subgroup	Bortezomib n/N	Control n/N	Peto Odds Ratio Exp[(O- E)/N],Fixed,95% CI	Weight	Peto Odds Ratio Exp[(O- E)/N],Fixed,95% CI
I Relapsed / Refractory					
APEX Study	0/333	0/336		20.5 %	0.77 [0.61, 0.97]
Subtotal (95% CI)	333	336		20.5 %	0.77 [0.61, 0.97]
Heterogeneity: not applicable					

PFS (3 trials):

Study or subgroup	Bortezomib n/N	Control n/N	Peto Odds Ratio Exp[(O- E)/N],Fixed,95% CI	Weight	Peto Odds Ratio Exp[(O- E)/N],Fixed,95% CI
I Relapsed / Refractory					
APEX Study (1)	147/333	196/336		13.8 %	0.55 [0.44, 0.68]
MMVAR/IFM 2005-04 Study (2)	0/135	0/134		7.3 %	0.61 [0.45, 0.82]
NMSG 17/07 Study	0/0	0/0			Not estimable
Subtotal (95% CI)	468	470		21.1 %	0.57 [0.48, 0.68]
Heterogeneity: Chi ² = 0.31, df = 1 (P = 0.58); I ² = 0.0%					

Complete response rate (3 trials):

Study or subgroup	Bortezomib n/N	Control n/N	Odds Ratio M-H,Fixed,95% CI	Weight	Odds Ratio M-H,Fixed,95% CI
I Relapsed / Refractory					
APEX Study	20/315	2/312		0.8 %	10.51 [2.43, 45.35]
MMVAR/IFM 2005-04 Study	31/123	16/117		5.5 %	2.13 [1.09, 4.14]
NMSG 17/07 Study (1)	23/64	9/67		2.5 %	3.62 [1.52, 8.61]
Subtotal (95% CI)	502	496		8.8 %	3.35 [2.06, 5.43]
Total events: 74 (Bortezomib), 27 (Control)					
Heterogeneity: Chi ² = 4.16, df = 2 (P = 0.12); I ² = 52%					

Health-related quality of life (2 trials on RRMM)

- data from the APEX Study (bortezomib versus no bortezomib with different background therapy or versus other agent(s)) indicated that patients treated with bortezomib had significantly better mean Global Health Status when compared to patients receiving dexamethasone. Patients treated with bortezomib also had significantly better physical health, role, cognitive, and emotional functioning scores, lower dyspnoea and sleep symptom scores. Better NTX questionnaire scores were observed on the bortezomib arm when compared to the dexamethasone arm, despite a significantly greater incidence of greater than or equal to grade three peripheral neuropathy in those who received bortezomib. This observation could be due to the range of measures assessed by the NTX scale that are not related to peripheral neuropathy.
- In the NMSG 17/07 Study of bortezomib and dexamethasone versus thalidomide and dexamethasone in melphalan-refractory patients (bortezomib versus no bortezomib with different background therapy or versus other agent(s)), no difference was seen for any of the quality of life domains measured, with the exception of fatigue which was observed to be worse in the bortezomib arm (P = 0.04). A significantly higher score for sleep disturbance was observed in the bortezomib arm at 12 weeks of treatment (P < 0.01).

AE (alle Patienten; keine Subgruppenanalysen für RRMM verfügbar)

- Patients treated with bortezomib have increased risk of thrombocytopenia, neutropenia, gastro-intestinal toxicities, peripheral neuropathy, infection and fatigue with the quality of evidence highly variable.
- There is high-quality evidence for increased risk of cardiac disorders from analysing trials of bortezomib versus no bortezomib with different background therapy in each arm or versus other agents.

- The risk of treatment-related death in either comparison group analysed is uncertain due to the low quality of the evidence.

Fazit der Autoren (bezogen auf alle untersuchten Patientenpopulationen)

Patients receiving bortezomib had better response rates, longer time without progression and appeared to live longer compared to those not receiving bortezomib, however patients receiving bortezomib experienced more side effects. Other proteasome inhibitor drugs have also been developed, therefore further research should focus on whether these newer drugs provide additional benefits and fewer side effects than bortezomib. More studies on health-related quality of life are also needed.

3.3 Systematische Reviews

Arcuri LJ et al. 2021 [1].

Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network-meta-analysis.

Fragestellung

Due to the abundance of new treatment options for MM and the fact that direct comparisons are unlikely (at least in the short term), we conducted a network meta-analysis to review the available evidence of novel treatments for relapsed/refractory MM, in the setting of new drugs, and to identify combinations that could fare better than others.

Methodik

Population:

- Patients with relapsed/refractory MM

Intervention:

- Vorinostat
- Panabinostat
- Pomalidomide
- Pegylated doxorubicin
- Cyclophosphamide
- Elotuzumab
- Pembrolizumab
- ASCT
- Venetoclax
- Carfilzomib
- Ixazomib
- Daratumumab
- Isatuximab
- Selinexor

Komparator:

- lenalidomide
- bortezomib

Endpunkte:

- PFS
- OS
- number of SAE (if not available: grades III/IV AE)

Recherche/Suchzeitraum:

- Januar 2007 bis Dezember 2020

Qualitätsbewertung der Studien:

Cochrane RoB

NMA-spezifische Angaben

- A network meta-analysis with fixed effect, or random effects if I² was higher than 40%, was carried out and presented as table and forest plots.
- We performed a sensitivity analysis categorizing the control arms into two groups: immunomodulatory-based (lenalidomide and pomalidomide) or bortezomib-based, and we were able to show that both treatments are equivalent, supporting our decision to group these categories into a single one [...] making the path for indirect comparisons shorter, which increases the power to detect differences.
- Nachträgliche Erweiterung der Kontrollintervention um pomalidomide und carfilzomib.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- After discussion, two studies with pomalidomide and one with carfilzomib in the control arm were also included.
- In brief, all but three had lenalidomide (6) or bortezomib (8) in the control arm with or without dexamethasone; one had carfilzomib and two had pomalidomide in the control arm.
- Intervention arms included vorinostat (1), panobinostat (1), pomalidomide (1), pegylated doxorubicin (1), cyclophosphamide (1), elotuzumab (1), pembrolizumab (1), autologous stem cell transplantation (ASCT, 1), venetoclax (1), carfilzomib (2), ixazomib (2), daratumumab (3), isatuximab (1), and selinexor (1).
- Intervention arms were combinations of three drugs except for two, which were a combination of carfilzomib and dexamethasone, and bortezomib and vorinostat without dexamethasone.

Charakteristika der Population:

- In total, 4609 patients were included in the intervention arms, and 4357 in the control arms.

Table 1 Characteristics of the included studies

Nome	Author	Intervention	Control	Ni	Nc	Median follow-up (months)	PFSi (months)	PFSc (months)	Age range	Previous therapy
VANTAGE 088	Dimopoulos, 2013	Bortezomib and vorinostat	Bortezomib	317	320	14,2	7,63	6,83	29-86	1-3
POLLUX	Dimopoulos, 2016a	Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	286	283	13,5	NR	18,4	34-89	1+
ENDEAVOR	Dimopoulos, 2016b	Carfilzomib and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	464	465	11,9	18,7	9,4	NA	1+
TOURMALINE-MM1-China	How, 2017	Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	57	58	20,5	6,7	4	NA	1-3
NCT00813150	Knafl, 2017	Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	46	47	24	12,6	9,9	NA	1+
ELOQUENT-2	Lonial, 2015	Elotuzumab, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	321	325	24,5	19,4	14,9	37-91	1-3
KEYNOTE-183	Matoos, 2019	Pembrolizumab, pomalidomide, and dexamethasone	Pomalidomide and dexamethasone	125	124	8,1	5,6	8,4	NA	2+
TOURMALINE-MM1	Moreau, 2016	Ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	360	362	14,7	20,6	14,7	30-91	1-3
DOXIL-MMY-3001	Orlowski, 2007	Pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib	Bortezomib	324	322	7,2	9	6,5	NA	1+
CASTOR	Palumbo, 2016	Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	251	247	7,4	NR	7,2	30-88	1+
OPTIMISMM	Richardson, 2019	Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	281	278	15,9	11,2	7,1	NA	1-3
PANORAMA1	San Miguel, 2014	Paclitaxel, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	387	381	6	11,99	8,08	NA	1-3
ASPIRE	Stewart, 2015	Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	396	396	31,9	26,3	17,6	1-3	1-3
BELLINI	Kumar, 2020	Venetoclax, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	194	97	18,7	22,4	11,5	NA	1-3
GMMG ReLApsE	Goldschmidt, 2020	ASCT, lenalidomide, and dexamethasone	Lenalidomide and dexamethasone	139	138	36,8	20,7	18,8	NA	1-3
BOSTON	Grosicki, 2020	Selinexor, bortezomib, and dexamethasone	Bortezomib and dexamethasone	195	207	14,9	13,93	9,46	NA	1-3
CANDOR	Dimopoulos, 2020	Daratumumab, carfilzomib, and dexamethasone	Carfilzomib and dexamethasone	312	154	17	NR	15,8	NA	1-3
ICARIA-MM	Attal, 2020	Ixazomib, pomalidomide, and dexamethasone	Pomalidomide and dexamethasone	154	153	11,6	11,5	6,5	NA	1-3

* At least 12 months after the first high-dose chemotherapy; Ni and Nc: number of patients in investigational and control arms; PFSi and PFSc: median progression-free survival in investigational and control arms; NA: not available; NR: not reached

Qualität der Studien:

	Attal, 2020	Dimopoulos, 2013	Dimopoulos, 2016a	Dimopoulos, 2016b	Dimopoulos, 2020	Goldschmidt, 2020	Grosicki, 2020	Hou, 2017	Kropf, 2017	Kumar, 2020	Lonial, 2015	Mateos, 2019	Moreau, 2016	Orlowski, 2007	Palumbo, 2016	Richardson, 2019	San Miguel, 2014	Stewart, 2015
Selective reporting	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Random sequence generation	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	?	?	?	?	?	?	+	?
Incomplete outcome data	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?	?
Blinding of participants and personnel	-	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	+	-
Blinding of outcome assessment	+	+	?	+	?	-	+	+	-	+	+	+	+	?	?	+	+	+
Allocation concealment	+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	?	+	+	?	?	+	+	?

Studienergebnisse:

- PFS
 - o Forest plots for PFS [...] suggest that triplet regimens containing daratumumab achieve better progression-free survival.
 - o Pembrolizumab was an outlier, and PFS was actually worse with pembrolizumab.
 - o Heterogeneity (I^2) = 64%

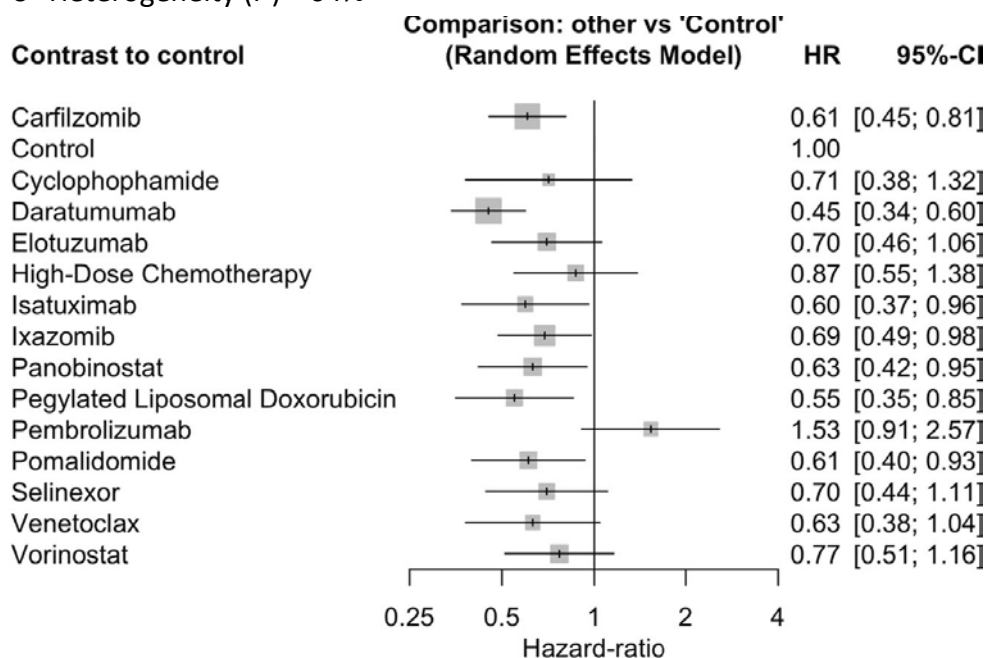




Table 2 Hazard ratios for PFS

Carfilzomib	Control	Cy	Data	Elotuzumab	High-dose dexamethasone	Ixazomib	Pana	Pegylated liposomal doxorubicin	Pemtro	Poma	Selinexor	Vorinostat
0.61 [0.48; 0.81]	Control											
0.85 [0.43; 1.69]	1.41 [0.76; 2.63]	Cy										
1.34 [0.90; 2.00]	2.21 [1.68; 2.92]	1.57 [0.79; 3.11]	Data									
0.86 [0.52; 1.43]	1.43 [0.95; 2.16]	1.01 [0.48; 2.14]	0.65 [0.39; 1.06]	Elotuzumab								
0.70 [0.40; 1.20]	1.15 [0.72; 1.82]	0.82 [0.38; 1.77]	0.52 [0.30; 0.89]	0.80 [0.43; 1.49]	High-dose dexamethasone							
1.02 [0.58; 1.77]	1.68 [1.04; 2.70]	1.19 [0.54; 2.61]	0.76 [0.44; 1.32]	1.17 [0.63; 2.20]	1.46 [0.75; 2.83]	Ixazomib						
0.88 [0.56; 1.38]	1.48 [1.02; 2.06]	1.03 [0.50; 2.11]	0.66 [0.42; 1.02]	1.02 [0.59; 1.74]	1.26 [0.71; 2.25]	0.86 [0.48; 1.56]						
0.96 [0.58; 1.58]	1.59 [1.06; 2.38]	1.13 [0.54; 2.37]	0.72 [0.44; 1.17]	1.11 [0.62; 1.98]	1.38 [0.75; 2.56]	0.95 [0.51; 1.77]	Pana					
1.10 [0.65; 1.87]	1.82 [1.17; 2.83]	1.29 [0.60; 2.77]	0.82 [0.49; 1.39]	1.27 [0.70; 2.33]	1.58 [0.84; 3.00]	1.08 [0.57; 2.08]	1.15 [0.63; 2.09]	Pegylated liposomal doxorubicin				
0.40 [0.22; 0.72]	0.65 [0.39; 1.10]	0.46 [0.21; 1.04]	0.30 [0.16; 0.53]	0.46 [0.24; 0.89]	0.57 [0.28; 1.14]	0.39 [0.19; 0.79]	0.45 [0.24; 0.84]	0.41 [0.21; 0.80]	Pemtro			
0.99 [0.59; 1.66]	1.64 [1.07; 2.51]	1.16 [0.55; 2.48]	0.74 [0.45; 1.23]	1.15 [0.64; 2.07]	1.43 [0.76; 2.67]	0.98 [0.52; 1.85]	1.13 [0.65; 1.96]	1.03 [0.57; 1.86]	2.51 [1.28; 4.91]	Poma		
0.86 [0.50; 1.48]	1.43 [0.90; 2.26]	1.01 [0.47; 2.20]	0.65 [0.38; 1.10]	1.00 [0.54; 1.85]	1.24 [0.65; 2.38]	0.85 [0.44; 1.65]	0.98 [0.55; 1.75]	0.90 [0.49; 1.66]	2.19 [1.09; 4.36]	0.87 [0.47; 1.6-3]	Selinexor	
0.96 [0.54; 1.72]	1.59 [0.96; 2.63]	1.13 [0.51; 2.51]	0.72 [0.40; 1.28]	1.11 [0.58; 2.13]	1.38 [0.70; 2.74]	0.95 [0.47; 1.89]	1.09 [0.59; 2.02]	0.87 [0.45; 1.70]	2.43 [1.18; 5.01]	0.97 [0.50; 1.87]	1.11 [0.56; 2.19]	Vorinostat
0.79 [0.48; 1.30]	1.30 [0.86; 1.95]	0.92 [0.44; 1.94]	0.59 [0.36; 0.96]	0.91 [0.51; 1.62]	1.13 [0.61; 2.09]	0.77 [0.41; 1.45]	0.90 [0.52; 1.53]	0.82 [0.46; 1.46]	1.99 [1.03; 3.85]	0.79 [0.44; 1.43]	0.91 [0.49; 1.68]	0.82 [0.43; 1.56]

Comparisons are columns against rows. For example, HR of carfilzomib, compared with control, is 0.61 (first column, second row). Cy: cyclophosphamide; Dana: danazumab; Pemtro: panobinostat; Poma: pomalidomide; HDT: high-dose therapy (autologous stem-cell transplantation); Pemtro: pembrolizumab; Pana: panobinostat; Poma: pomalidomide. In bold are statistically significant results

- OS
 - o more potent therapies lead to better survival (HR = 0.83; 95CI 0.76–0.90)
 - o Heterogeneity (I^2) = 0%

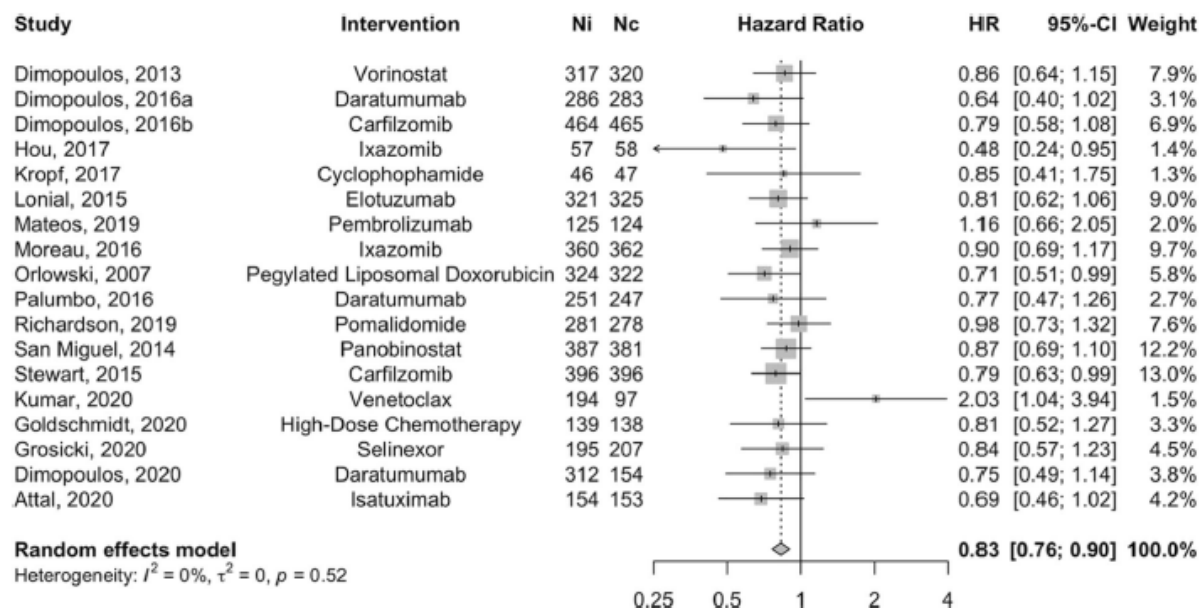


Fig. 4 Standard forest plot for OS

- SAE
 - o Seventeen studies reported data on SAE and one only one, grade III-IV AE.
 - o Heterogeneity (I^2) = 0%

Fig. 5 Network meta-analysis forest plot for SAE

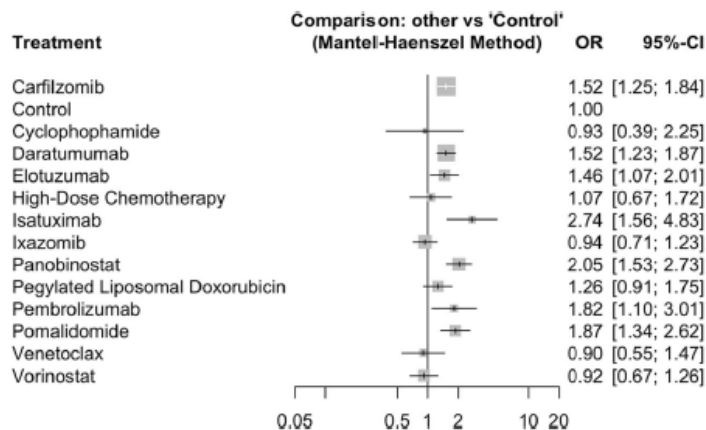


Table 3 Ranking of
investigational agents

Treatment	<i>P</i> score for PFS		<i>P</i> score for OS		<i>P</i> score for SAE	
Daratumumab	0.924	#1	0.769	#2	0.377	#8
Pegylated liposomal doxorubicin	0.735	#2	0.766	#3	0.552	#7
Isatuximab	0.651	#3	0.787	#1	0.044	#14
Carfilzomib	0.648	#4	0.639	#4	0.377	#8
Pomalidomide	0.631	#5	0.310	#12	0.198	#12
Panobinostat	0.597	#6	0.476	#11	0.134	#13
Venetoclax	0.593	#7	0.019	#15	0.821	#2
Ixazomib	0.495	#8	0.549	#7	0.819	#3
Selinexor	0.483	#9	0.534	#8	NA	
Elotuzumab	0.481	#10	0.595	#5	0.412	#10
Cyclophosphamide	0.476	#11	0.522	#9	0.743	#5
Vorinostat	0.380	#12	0.501	#10	0.832	#1
High-dose chemotherapy	0.273	#13	0.580	#6	0.688	#6
Control	0.120	#14	0.235	#13	0.762	#4
Pembrolizumab	0.015	#15	0.218	#14	0.240	#11

The *P* score of treatment should be interpreted as the certainty that one treatment is better than another one. It ranges from 0 (worst) to 1 (best). PFS: progression-free survival; OS: overall survival; SAE: serious adverse event; NA: not available

- Sensitivitätsanalysen:

- o We performed a sensitivity analysis categorizing the control arms by immunomodulatory agent-based (IMiD/ lenalidomide or pomalidomide) or proteasome-inhibitorbased (bortezomib or carfilzomib). Daratumumab remained the best treatment regarding PFS, followed by pegylated liposomal doxorubicin, carfilzomib, and isatuximab. For the overall survival, the best treatments, in order, were pegylated doxorubicin, daratumumab, isatuximab, and carfilzomib.
- o HR for bortezomib in the control arms, compared with lenalidomide or pomalidomide in the control arms, was 1.02 (95CI 0.62–1.70) for PFS and 1.06 (95CI 0.76–1.47).

Treatment	PFS	OS
daratumumab	0,974	0,784
pld	0,781	0,794
isatuximab	0,769	0,755
carfilzomib	0,726	0,638
pomalidomide	0,646	0,367
panobinostat	0,599	0,539
venetoclax	0,596	0,025
elotuzumab	0,566	0,569
ixazomib	0,544	0,524
cy	0,459	0,554
selinexor	0,454	0,581
vorinostat	0,325	0,557
ASCT	0,303	0,557
IMiD	0,156	0,24
PI	0,094	0,304
pembrolizumab	0,008	0,212

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our results show that triplet regimens containing daratumumab or pegylated liposomal doxorubicin could be preferred over other regimens in relapsed/refractory MM.

Kommentare zum Review

- weiterführende spezifische Details zum statistischen Vorgehen werden nicht berichtet

Giri S et al., 2020 [13].

Evaluation of Daratumumab for the Treatment of Multiple Myeloma in Patients with High-risk Cytogenetic Factors: A Systematic Review and Meta-analysis.

Fragestellung

To measure PFS associated with adding daratumumab to backbone MM regimens among patients with HRMM.

Methodik

Population:

- newly diagnosed or relapsed or refractory HRMM

Intervention/Komparator:

- backbone MM regimens vs. the same regimen plus daratumumab

Endpunkte:

- PFS, OS

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, PubMed, Scopus, Web of Science Core Collection, Cochrane Library, clinical trials registries, and meeting libraries were searched from inception to January 2, 2020,

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 phase 3 trials were eligible, including 3 trials for newly diagnosed MM (2528 patients; 358 with HRMM) and 3 trials for relapsed or refractory MM (1533 patients; 222 with HRMM)

Qualität der Studien:

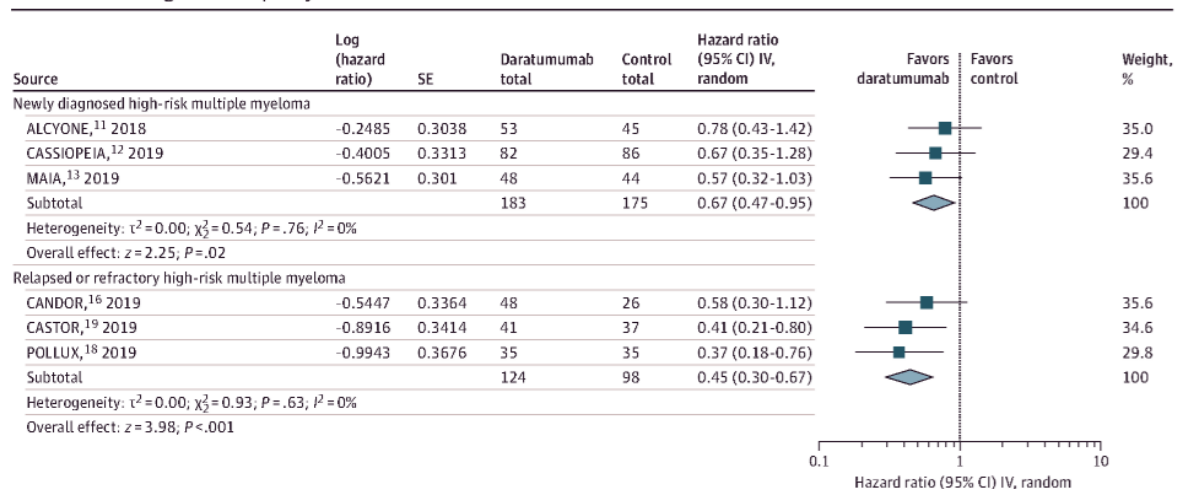
Five of 6 studies had a low risk for bias in random sequence generation (selection bias, 83%) and allocation concealment (selection bias, 83%). For the CANDOR study,¹⁶ the risk of bias could not be evaluated owing to the availability of limited published data in abstract form only.¹⁶ All included studies were open-label studies and none reported blinding of outcome assessment, potentially indicating the presence of detection bias, although 3 studies (MAIA,¹⁰ CASTOR,¹⁴ and POLLUX¹⁵) reported using a validated computer algorithm to evaluate treatment response and progression. All included studies had a low risk for bias of incomplete outcome data (attrition bias) or selective reporting (reporting bias) (eFigure in the [Supplement](#)). All studies reported survival analysis using intention-to-treat analysis and response rates and toxic effect results with per-protocol analysis.

Studienergebnisse:

PFS:

- The addition of daratumumab to backbone regimens was associated with improved PFS among patients with relapsed or refractory standard or high risk MM.

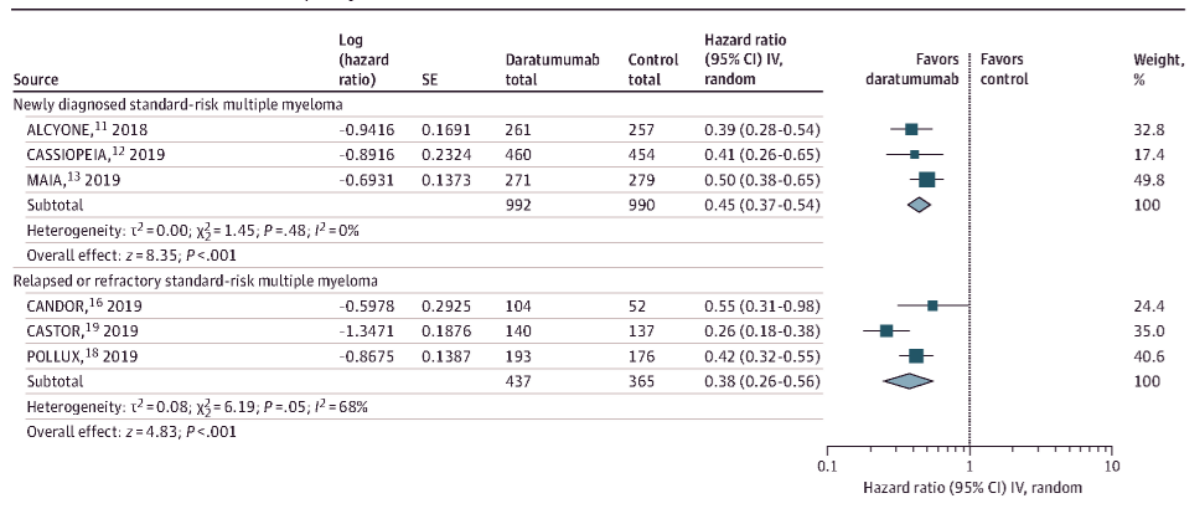
Figure 2. Outcomes Associated With the Addition of Daratumumab to Backbone Multiple Myeloma Regimens for Patients With High-risk Multiple Myeloma



Significant improvement in progression-free survival was seen among patients with first-line and relapsed or refractory disease. Squares represent mean values, with the size of the squares representing the weight, and horizontal lines

represent 95% CIs. Diamonds are pooled means with the points representing 95% CIs. IV indicates inverse variance.

Figure 3. Outcomes Associated With the Addition of Daratumumab to Backbone Multiple Myeloma Regimens for Patients With Standard-Risk Multiple Myeloma



Significant improvement in progression-free survival was seen among patients with first-line and relapsed or refractory disease. Squares represent mean values, with the size of the squares representing the weight, and horizontal lines

represent 95% CIs. Diamonds are pooled means with the points representing 95% CIs. IV indicates inverse variance.

OS:

Among the included studies, mature overall survival data stratified by cytogenetic group were only available for the ALCYONE study,⁹ with less-pronounced benefits associated with daratumumab among patients with HRMM (HR, 0.91; 95% CI, 0.50-1.65) than in patients with SRMM (HR, 0.49; 95% CI, 0.35-0.69). Therefore, we were unable to report pooled overall survival data.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This study suggests that incorporating daratumumab to backbone regimens may be associated with improved PFS among patients with newly diagnosed HRMM or relapsed or refractory HRMM.

Ball S et al., 2020 [2].

Risk of kidney toxicity with carfilzomib in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

to perform a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs) comparing carfilzomib-based with non-carfilzomib-based treatment regimens in MM to definitively characterize the risk of kidney toxicity with carfilzomib.

Methodik

Population:

- patients with MM

Intervention:

- carfilzomib-based regimens

Komparator:

- non-carfilzomib-based regimens

Endpunkte:

- Adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, and Clinical Trials.gov databases from inception through March 20, 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 RCTs with 2954 patients (1486 in carfilzomib arms and 1468 in control arms)
- All studies except CLARION were performed in patients with relapsed/refractory MM

Charakteristika der Population:

Table 1 Characteristics of studies included in the final analysis

Study name	ASPIRE		ENDEAVOR		FOCUS		CLARION	
Author, year	Stewart, 2015		Dimopoulos, 2015		Hajek, 2017		Facon, 2019	
Disease phase	RRMM		RRMM		RRMM		NDMM	
Prior lines of treatment	1–3 (median, 2)		1–3 (median, 2)		3–17 (median, 5)		0	
Carfilzomib	Dose		20/27 mg/m ²		20/27 mg/m ²		20/36 mg/m ²	
	Schedule		Twice weekly		Twice weekly		Twice weekly	
	Infusion length		10 min		10 min		30 min	
Study arm	Carfilzomib	Control	Carfilzomib	Control	Carfilzomib	Control	Carfilzomib	Control
Age at diagnosis (years), median (range)	64 (38–87)	65 (31–91)	65 (35–89)	65 (30–88)	63 (32–85)	66 (43–81)	72 (42–89)	72 (43–91)
Regimen used	KRd	Rd	Kd	Vd	K	Steroids ± Cy	KMP	VMP
Median duration of treatment	88 weeks	57 weeks	39.9 weeks	26.8 weeks	16.3 weeks	10.7 weeks	52.3 weeks	52.1 weeks
Total no. of patients	392	389	463	456	157	153	474	470

NDMM, newly diagnosed multiple myeloma; RRMM, relapsed/refractory multiple myeloma; KRd, carfilzomib-lenalidomide-dexamethasone; Rd, lenalidomide-dexamethasone; Kd, carfilzomib-dexamethasone; Vd, bortezomib-dexamethasone; Cy, cyclophosphamide; KMP, carfilzomib-melphalan-prednisone; VMP, bortezomib-melphalan-prednisone

Qualität der Studien:

- All trials were open label. Masking of outcome assessment was performed in two trials (ASPIRE and ENDEAVOR).

Supplementary Appendix C							
Trial, Author, Year	Random Sequence Generation (Selection Bias)	Allocation Concealment (Selection Bias)	Masking/ Blinding of Participant and Personnel (Performance Bias)	Masking/ Blinding of Outcome Assessment (Detection Bias)	Incomplete Outcome Data (Attrition Data)	Selective Reporting (Reporting Bias)	Other Bias
ASPIRE; Stewart, 2015	+	+	-	+	+	+	?
ENDEAVOR; Dimopoulos, 2015	+	+	-	+	+	+	+
FOCUS; Hajek, 2017	+	+	-	-	+	?	?
CLARION; Facon, 2019	+	+	-	?	+	?	?
+: Low risk of Bias -: High risk of bias ?: Risk of bias unclear							

Studienergebnisse:

- The cumulative rate of kidney toxicities in the carfilzomib arms was 21.3% for all grades and 8.3% for grades 3–5 toxicities, with acute kidney injury being the predominantly reported event.
- Patients receiving a carfilzomib-based regimen had a significantly higher risk of total kidney toxicity compared with those in the control arms, with pooled RR of 1.79 (95% CI, 1.43–2.23, $p < 0.001$) and 2.29 (95% CI, 1.59–3.30; $p < 0.001$), for all grades and grades 3–5 toxicities, respectively. Despite adjustment for the duration of exposure in treatment arms, pooled incidence rate ratios (IRR) for kidney toxicity was significantly increased in the carfilzomib arm compared with control (pooled IRR of 1.28 for all grades and 1.66 for grades 3–5 toxicity)
- Subgroup analysis treatment setting (newly diagnosed vs. relapsed/ refractory MM): No statistically significant subgroup effect.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, our study will guide clinicians in counseling patients and estimating kidney toxicity risk with carfilzomib-based regimens. Since carfilzomib can lead to improvement in kidney function in patients with myeloma-related kidney impairment and the pharmacokinetics are not impacted by the degree of kidney dysfunction, risk-benefit profile should be assessed pragmatically. For example, if the underlying kidney dysfunction is mostly driven by the light chain burden, it would be reasonable to administer carfilzomib-based combination regimens in the appropriate clinical context and closely monitor kidney function. Future studies should prospectively characterize the trajectory and pathophysiology of kidney toxicities with carfilzomib and identify patient-related, disease-related, and treatment-related risk factors for severe kidney AEs.

Weisel K et al., 2019 [19].

A comparison of the efficacy of immunomodulatory-free regimens in relapsed or refractory multiple myeloma: a network meta-analysis

Fragestellung

Patients experiencing a first relapse after IMiD-based induction therapy should be switched to IMiD-free regimens. The current study used an NMA to examine specifically comparisons of IMiD-free combination regimens in patients with RRMM.

MethodikPopulation:

- Adult patients with primary diagnosis of RRMM

Additional criteria added to the NMA

- Patients who were relapsed and/or refractory were randomized to treatment (exclusion of patients who had responded to initial treatment in a prerandomized phase, and then randomized to treatment)

Intervention/Komparator:

- Inclusion of studies that compared two or more licensed treatments that were considered relevant comparators in RRMM. This included treatments undergoing, or being prepared for, regulatory body prelicensing review, already licensed, or routinely used treatments
- Exclusion of studies examining the efficacy of interferon alpha, conditioning chemotherapy to prepare for stem cell transplantation, maintenance therapy, preferred sequence of treatments, and treatments aimed at managing complications of RRMM

Additional criteria added to the NMA:

- Studies that compared two or more active IMiD-free regimens
- Exclusion of studies that only compared the different regimens of the same active drug or compared dose escalations of the same drug

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- In Medline + Embase + Cochrane Library from January 1, 1995 to November 3, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Study quality was assessed using the Centre for Reviews and Dissemination guidance document checklist, with each trial being assigned an overall rating of quality, as appropriate

NMA-spezifische Angaben

- An assessment was made on the feasibility of conducting an NMA of efficacy outcomes in the identified RCTs. This was informed by eliciting views from key opinion-leaders and clinical experts on the comparability of the patient-selection criteria that had been used in the individual studies. RCTs were considered for the NMA only if they had two or more treatment arms of interest for the network of IMiD-free regimens.

- All analyses were conducted within a Bayesian framework
- As there was only one study per treatment comparison, only fixed effects models were fitted, and it was not possible to test for statistical heterogeneity or inconsistency in effects.
- To assess the robustness of results from the base-case analysis, subgroup analyses for PFS were conducted. These explored whether or how clinically meaningful treatment-effect modifiers affected the NMA results. Specifically, these analyses involved stratification by previous LOT (one prior LOT vs. two or more prior LOTs), patients with/without prior bortezomib exposure, and patients with/without prior IMiD exposure

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 studies

Charakteristika der Studien

Table 2. Study and patient characteristics from RCTs included in the NMA.

Trial	Intervention (dosage); number of patients	Outcomes	Median (range) prior LOT at baseline	Prior treatment criteria	Prior treatment exposure at baseline (%)	Prior treatment patients relapsed on/were refractory to (%)
Base-case analyses						
CASTOR [11]	Daratumumab (16 mg/kg) + bortezomib (1.3 mg/m ²) + dexamethasone (20 mg) + bortezomib (1.3 mg/m ²) + dexamethasone (20 mg)	PFS: HR ^a OS: HR ^a ORR: sCR + CR + VGPR + PR	≥1 Median: 2 (range: 1–10)	Include: Progression on last regimen Exclude: Bortezomib refractory; prior daratumumab, allogeneic SCT	Bortezomib: 65.5% Thalidomide: 49.4% Lenalidomide: 42.0% Dexamethasone: 90.6% Carfilzomib: 4.4% ASCT: 61.2%	Refractory to IMiD only: 32.9% Refractory to PI only: 1.4% Refractory to both PI and IMiD: 3.2% Lenalidomide-refractory: 28.3% Thalidomide-refractory: 11.2% Pomalidomide-refractory: 2.6% Ixazomib-refractory: 2.2% Carfilzomib-refractory: 1.8% Bortezomib-refractory: 0.6% NR
ENDEAVOR [9]	Carfilzomib (27 mg/m ²) + dexamethasone (20 mg) + bortezomib (1.3 mg/m ²) + dexamethasone (20 mg)	PFS: HR, KM OS: HR ^a ORR: sCR + CR + VGPR + PR	1–3 Median: 2 (range: 1–4)	Exclude: Bortezomib or carfilzomib refractory	Bortezomib: 54% Thalidomide: 49% Lenalidomide: 38% Carfilzomib: <1%	NR
PANORAMA 1 [12]	Panobinostat (20 mg) + bortezomib (1.3 mg/m ²) + dexamethasone (20 mg) + bortezomib (1.3 mg/m ²) + dexamethasone (20 mg)	PFS: HR, KM OS: HR, KM ORR: CR + PR	1–3 Median/mean NR	Exclude: Primary refractory; bortezomib refractory	Bortezomib: 43% Thalidomide: 51.2% Lenalidomide: 20.4% Dexamethasone: 81.1% Melphalan (oral): 28.6%	NR
VCD phase III [10]	Cyclophosphamide (50 mg) + bortezomib (1.3 mg/m ²) + dexamethasone (20 mg) + bortezomib (1.3 mg/m ²) + dexamethasone (20 mg)	PFS ^b OS: HR ^{a,c} ORR: ≥ PR	1–3 Median/mean NR	NR	Bortezomib: 14%	NR
Additional trials included in sensitivity analyses						
CA204-009 [13]	Elotuzumab (10 mg/kg) + bortezomib (1.3 mg/m ²) + dexamethasone (20 mg) + bortezomib (1.3 mg/m ²) + dexamethasone (20 mg)	PFS: HR, KM OS: HR ^{a,c} ORR ^d	1–3 Median/mean NR	Include: Response to prior PI regimen; progression on last regimen Exclude: PI-refractory or intolerance	PI: 51%–53%	NR
MMVAR-Velcade [14]	Thalidomide (200 mg) + bortezomib (1.3 mg/m ²) + dexamethasone (20 mg)	PFS: HR, KM OS: KM ORR ^d	≥1 ASCT 1 prior ASCT: 53% ≥2 prior ASCT: 47%	Include: ≥1 ASCT Exclude: Allogeneic SCT	Bortezomib: 20%–21% Thalidomide: 6%–10%	NR
Nordic Myeloma Study [15]	bortezomib (1.3 mg/m ²) + dexamethasone (20 mg) Thalidomide (50 mg) + dexamethasone (20 mg) bortezomib (1.3 mg/m ²) + dexamethasone (20 mg)	PFS: KM OS: KM ORR ^d	NR (only required that patients were refractory to melphalan) Median/mean NR	Include: relapsed or refractory to melphalan Exclude: Prior bortezomib, lenalidomide, thalidomide	HDM: 49%–52%	NR

^aData not yet mature.

^bOutcome not explored in study; time-to-progression reported and used in analysis.

^cCan be calculated or derived from KM curves.

^dOutcome not explored in sensitivity analysis.

ASCT: autologous stem cell transplantation; CR: complete response; HDM: high-dose melphalan; HR: hazard ratio; KM: Kaplan-Meier; LOT: line of therapy; NR: not reported; ORR: overall response rate; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; PI: proteasome inhibitor; PR: partial response; sCR: stringent complete response; SCT: stem cell transplantation; VGPR: very good partial response.

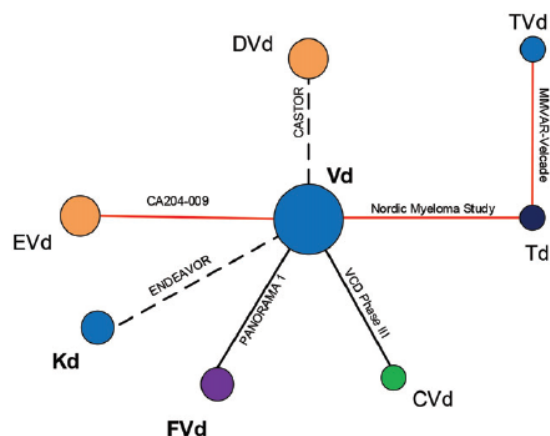
Qualität der Studien:

- the base case trials were of low to moderate quality

Studienergebnisse:

Netzwerkgeometrie

Figure 2. Network diagram. Blue: Proteasome inhibitor alone or in combination. Dark blue: Immunomodulators ± glucocorticoid; Orange: Monoclonal antibody alone or in combination; Purple: Histone deacetylase inhibitor + proteasome inhibitor; Green: Proteasome inhibitor + glucocorticoid ± alkylating agent; Bold text: licensed treatment (FDA and/or EMA); Regular text: unlicensed treatment; Dashed black line: Trial with incomplete or interim results; Solid red line: Trial was removed from the base-case NMA. Cvd: cyclophosphamide + bortezomib + dexamethasone; DVd: daratumumab + bortezomib + dexamethasone; EVd: elotuzumab + bortezomib + dexamethasone; FVd: panobinostat + bortezomib + dexamethasone; Kd: carfilzomib + dexamethasone; Td: thalidomide + dexamethasone; TVd: thalidomide + bortezomib + dexamethasone; Vd: bortezomib + dexamethasone.



- The base-case network was composed of 4 trials that evaluated
 - o carfilzomib plus dexamethasone (Kd)
 - o cyclophosphamide plus Vd (CVd)
 - o daratumumab plus Vd (DVd) and
 - o panobinostat plus Vd (FVd)
 with Vd being the reference treatment.
- 3 trials excluded from the base case evaluated
 - o elotuzumab plus Vd [13],
 - o thalidomide plus Vd [14], and
 - o thalidomide plus dexamethasone [15].
- They were excluded from the base case because, compared to the other 4 studies, they had clearly different treatment populations (e.g. different treatment history [i.e. autologous stem cell transplantation or melphalan]) or an irrelevant comparator not routinely used in clinical practice (e.g. elotuzumab in combination with Vd)
- Of the 4 base-case studies, three included patients who had received 1-3 prior LOTs, while 1 trial included patients who had received at least 1 prior LOT with no upper limit. Also, all of the included base-case studies used similar dosing for Vd, with only slight differences in route of administration and treatment duration that were not considered significant enough to affect the validity of the NMA

Ergebnisse der direkten Vergleiche

Study (Comparison)	PFS [HR (95% CI)]	OS [HR (95% CI)]	ORR [OR (p-value)]
CASTOR (DVd vs. Vd)	0.33 (0.26 to 0.43)	0.63 (0.42 to 0.96)	84 vs. 63 (p<0.0001)
ENDEAVOR (Kd vs. Vd)	0.53 (0.44 to 0.65)	0.79 (0.58 to 1.08)	76.7 vs. 62.4 (p<0.0001)
PANORAMA 1 (FVd vs. Vd)	0.69 (0.58 to 0.83)	0.94 (0.78 to 1.14)	60.7 vs. 54.6 (p=0.09)
VCD Phase III (CVd vs. Vd)	TTP: 0.71 (0.43 to 1.19)*	0.85 (0.41 to 1.73)*	--

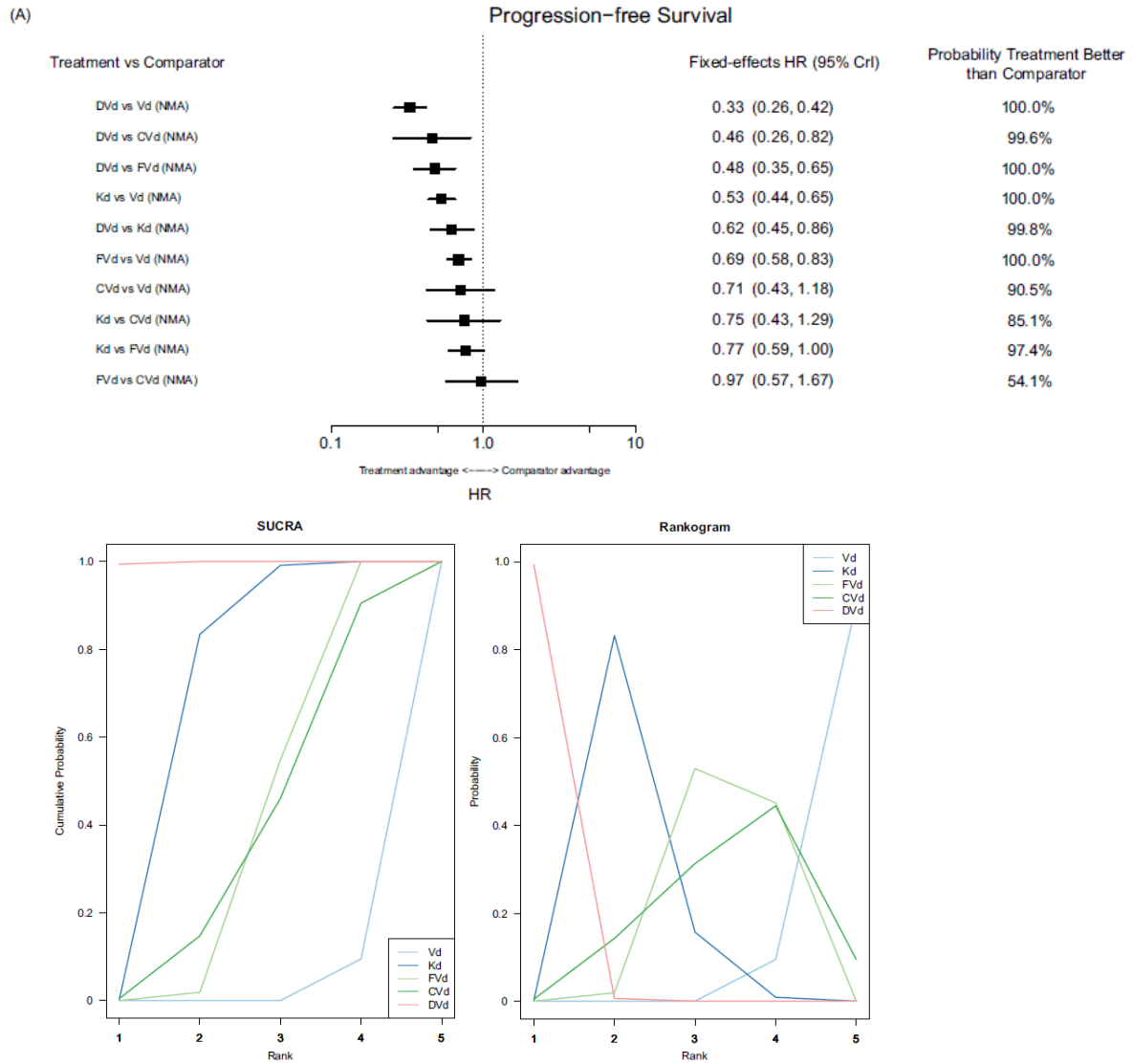
* HR value less than 1.0 favors Vd

Abbreviations: CI = confidence interval; CVd = cyclophosphamide + bortezomib + dexamethasone; DVd = daratumumab + bortezomib + dexamethasone; FVd = panobinostat + bortezomib + dexamethasone; HR =

hazard ratio; Kd = carfilzomib + dexamethasone; OR = odds ratio; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; Vd = bortezomib + dexamethasone

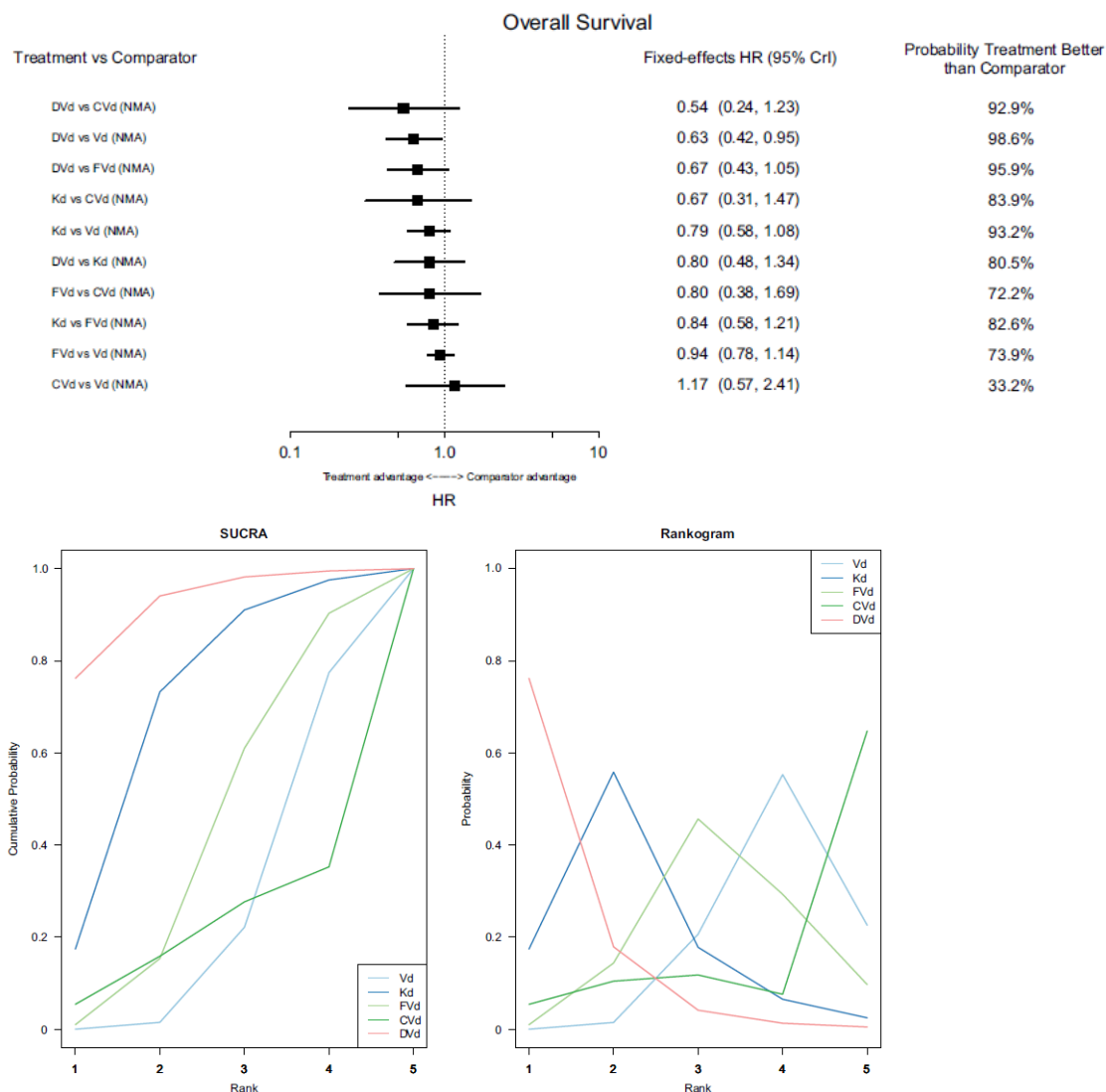
Ergebnisse der NMA

PFS



OS

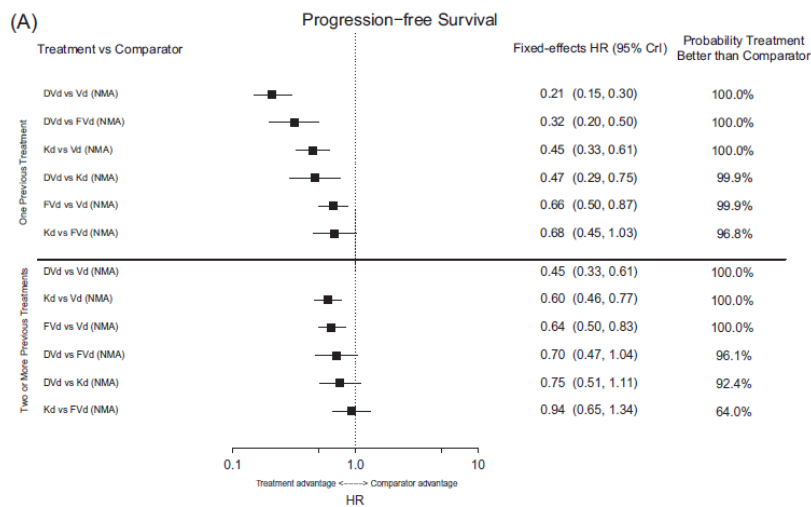
(B)



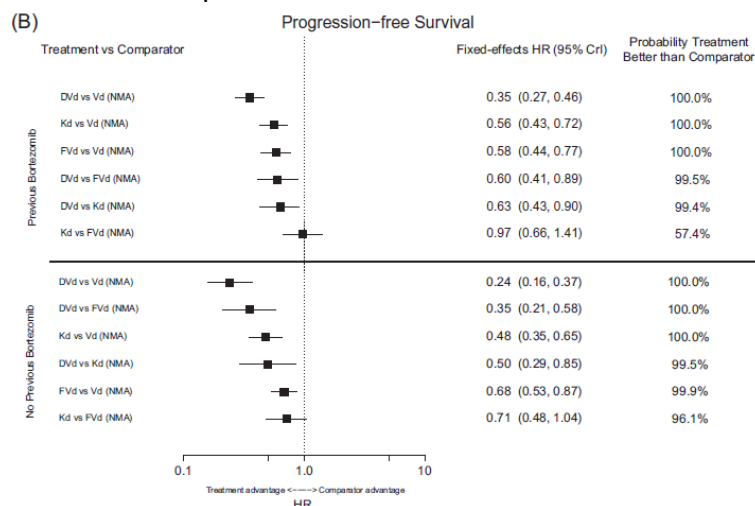
CrI: credible interval; CVd: cyclophosphamide + bortezomib + dexamethasone; DVd: daratumumab+ bortezomib+ dexamethasone; FVd: panobinostat + bortezomib + dexamethasone; HR: hazard ratio; Kd: carfilzomib+ dexamethasone; SUCRA: surface under the cumulative ranking; Vd: bortezomib + dexamethasone

Subgroup analyses for PFS.

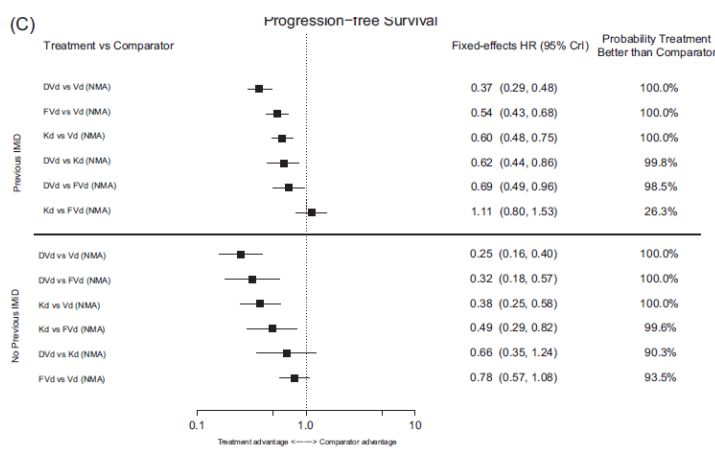
- Prior lines of therapies (Figure 4(A)).
 - In patients who had received 1 prior LOT, there was an additional statistical advantage for DVd in prolonging PFS compared with all other IMiD-free regimens, and for FVd or Kd compared with Vd
 - there were no added advantages in terms of HRs for PFS in patients who received 2 or more prior LOTs.



- prior bortezomib-use (Figure 4(B)).
 - o In subgroup of patients who had not received prior bortezomib, there was an additional advantage for DVd compared with FVd and with Vd,
 - o no further advantages were observed for other comparators or for patients who had received prior bortezomib



- prior IMiD exposure (Figure 4(C)).
 - o For patients with no prior IMiD exposure, there was an increased advantage for DVd compared with FVd and Vd, and for Kd compared with Vd
 - o patients who had received a prior IMiD continued to experience longer PFS when treated with DVd than with all other comparators



Anmerkung/Fazit der Autoren

This NMA demonstrates the value of daratumumab as a treatment option in combination with Vd, with respect to treatment response and survival advantages over other relevant IMiD-free treatments.

Results from the subgroup analyses based on treatment history were largely consistent with the base case, with additional benefits being observed for patients treated with DVd who received one prior LOT.

Kommentare zum Review

- Detaillierte Informationen zum Bayes-Verfahren fehlen (u.a. keine Angabe zu verwendeten Priors)

Dimopoulos MA et al., 2018 [3].

A Comparison of the Efficacy of Immunomodulatory-containing Regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Network Meta-analysis.

Fragestellung

To compare the clinical efficacy of immunomodulatory drug-containing regimens in patients with relapsed or refractory multiple myeloma.

Methodik

Population:

- Adult patients with primary diagnosis of RRMM

Intervention/Komparator:

- IMiD-based combination regimens
- Studies that compared ≥ 2 licensed treatments that were considered relevant comparators in RRMM, including treatments undergoing or being prepared for regulatory body prelicensing review, already licensed, or routinely used

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR

Recherche/Suchzeitraum:

- In Medline + Embase + Cochrane Library from January 1, 1995 to November 3, 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

The quality of the included full-text studies was assessed using the checklist described in the Centre for Reviews and Dissemination guidance document, with each trial assigned an overall quality rating of high, moderate, or low

NMA spezifische Angaben/ Überprüfung der NMA-Annahmen:

- NMA using Bayesian framework
- RCTs were included in the network only if they had ≥ 2 arms that allowed the formation of a network of IMiD-containing regimens, regardless of drug class or mechanism of action
- RCTs comparing different administration routes, doses, or schedules of a specific regimen were excluded
- assessment was undertaken to determine the feasibility of conducting an NMA of the efficacy outcomes in the identified RCTs. The feasibility assessment included a comparison of patient population similarity (eg, number of previous lines of therapy and previous treatment criteria) and intervention similarity (eg, treatment dosing and administration). This included eliciting views from key opinion leaders and clinical experts from North and South America and Europe using an advisory board meeting on the patient eligibility criteria across RCT
- Subgroup analyses for PFS were conducted to confirm the robustness of the results from the base-case analysis by exploring the effect of the clinically meaningful treatment-effect modifiers. The specific analyses included stratification by previous line of therapy (LOT; 1 previous LOT or ≥ 2 previous LOTs), patients with and without previous bortezomib exposure, and patients with and without previous lenalidomide exposure
- Because of the limitations of the network (ie, the presence of only 1 study per treatment comparison), only fixed-effects models were fitted. Because only 1 study was present per comparison, it was not possible to test for statistical heterogeneity or inconsistency in effects.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies

Charakteristika der Studien

Table 2 Study and Patient Characteristics From RCTs Included in NMA						
Trial	Intervention (Dosage); Patients, n	Outcomes	Median (Range) LOT at Baseline	Previous Treatment Criteria	Previous Treatment Exposure at Baseline	Relapsed/Refractory Status
Base-Case Analyses ASPIRE ¹⁵	Carfilzomib (20-27 mg/m ²) + lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 396	PFS: HR, KM; OS: HR, KM; ORR: sCR, CR, and VGPR	2 (1-3)	Excluding bortezomib or lenalidomide + dexamethasone refractory; previous carfilzomib	Bortezomib, 66%; lenalidomide, 20%; IMD, 59%; bortezomib + IMD, 37%	Bortezomib nonresponsive, 15%; lenalidomide refractory, 7%; IMD refractory, 22%; bortezomib nonresponsive and IMD refractory, 6%
	Lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 396		2 (1-3)		Bortezomib: 66%; lenalidomide: 20%; IMD: 58%; bortezomib + IMD: 35%	Bortezomib nonresponsive, 15%; lenalidomide refractory, 7%; IMD refractory, 22%; bortezomib nonresponsive and IMD refractory, 7%
	ELOQUENT-2 ¹⁷	PFS: HR, KM; OS: HR ^a ; ORR: sCR, CR, VGPR, and PR	2 (1-4)	Including lenalidomide ≤ 10% of study sample; excluding lenalidomide refractory	Bortezomib, 68%; thalidomide, 48%; lenalidomide, 5%	Bortezomib refractory, 22%; thalidomide refractory, 9%
POLLUX ¹⁶	Lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 325		2 (1-4)		Bortezomib, 71%; thalidomide, 48%; lenalidomide, 6%	Bortezomib refractory, 21%; thalidomide refractory, 11%
	Daratumumab (16 mg/kg) + lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 286	PFS: HR ^a ; OS: HR ^a ; ORR: sCR, CR, VGPR, and PR	1 (1-11)	Excluding allogeneic SCT; lenalidomide refractory	PI, 86%; bortezomib, 84%; carfilzomib, 2%; IMD, 55%; lenalidomide, 18%; thalidomide, 43%	PI refractory, 16%; IMD refractory, 4%; PI + IMD refractory, 5%; bortezomib refractory, 21%; carfilzomib refractory, 1%; thalidomide refractory, 9%
	Lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 283		1 (1-8)		PI, 86%; bortezomib, 84%; carfilzomib, 2%; IMD, 55%; lenalidomide, 18%; thalidomide, 44%	PI refractory, 20%; IMD refractory, 4%; PI + IMD refractory, 2%; bortezomib refractory, 21%; carfilzomib refractory, 1%; pomalidomide refractory, 0.7%; thalidomide refractory, 6%
Sensitivity Analyses MM-003 ¹³	bazomib (4 mg) + lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 360	PFS: HR, KM ^f ; OS: ^{a,d} ; ORR: sCR, CR, VGPR, and PR	Mean, 1.5 (1-3)	Including thalidomide refractory; excluding PI, lenalidomide refractory	Bortezomib, 69%; carfilzomib, 1%; lenalidomide, 12%; thalidomide, 47%	PI refractory, 1%; IMD refractory, 21%
	Lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 362		Mean, 1.5 (1-3)		Bortezomib, 69%; carfilzomib, 1%; lenalidomide, 12%; thalidomide, 47%	PI refractory, 2%; IMD refractory, 25%
	Pomalidomide (4 mg) + dexamethasone (40 mg); 302	PFS: HR, KM; OS: HR, KM; ORR: ^e	5 (2-17)	Including ≥ 2 cycles of lenalidomide and/or bortezomib; previous alkylator; excluding thalidomide, lenalidomide, dexamethasone hypersensitivity; high-dose dexamethasone resistance	ASCT, 69%-71%; bortezomib, 100%; dexamethasone, 98%-99%; lenalidomide, 100%; thalidomide, 57%-61%	Bortezomib refractory, 79%; lenalidomide refractory, 92%-95%; bortezomib and lenalidomide refractory, 74%-75%
MM-009 ^{12,14}	Dexamethasone (40 mg); 153					
	Lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 177	PFS: ^f ; OS: HR, KM; ORR: ^e	1 previous LOT, 38%; ≥ 2 previous LOTs, 62%	NR	Bortezomib, 11%; SCT, 62%; thalidomide, 44%	NR
	Dexamethasone (40 mg); 176					

Table 2 Continued						
Trial	Intervention (Dosage); Patients, n	Outcomes	Median (Range) LOT at Baseline	Previous Treatment Criteria	Previous Treatment Exposure at Baseline	Relapsed/Refractory Status
MM-010 ^{1,2,14}	Lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 176	PFS; ¹ OS; HR, KM; ORR; ⁶	1 previous LOT, 32%; ≥ 2 previous LOTs, 68%	Excluding thalidomide or dexamethasone intolerance	Bortezomib, 4%; SCT, 55%; thalidomide, 34%	NR
PomCyDex phase II ¹¹	Dexamethasone (40 mg); 175					
	Pomalidomide (4 mg) + CP (400 mg) + dexamethasone (40 mg); 34	PFS; HR, KM; OS; HR, KM; ORR; ⁶	4 (2-12)	Including previous IMiDs and refractory to lenalidomide	HDMASCT, 75%-82%; previous alkylating agent, 89%-94%	Bortezomib refractory, 71%-78%; carfilzomib refractory, 38%-44%; lenalidomide refractory, 100%
	Pomalidomide (4 mg) + dexamethasone (40 mg); 36					

Abbreviations: ASCT = autologous stem cell transplantation; CR = complete response; CP = cyclophosphamide; HDM = high-dose melphalan; HR = hazard ratio; IMiD = immunomodulatory drug; KM = Kaplan-Meier; LOT = line of therapy; NMA = network meta-analysis; NR = not reported; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PI = proteasome inhibitor; PR = partial response; RCT = randomized controlled trial; sCR = stringent complete response; SCT = stem cell transplantation; VGPR = very good partial response.

¹Data not yet mature.

²Can be calculated/derived from KM curves.

³Events reported in the KM curve were used to derive the HR.

⁴Outcome explored in study but relevant data required for analysis not provided.

⁵Outcome not explored in sensitivity analyses.

⁶Outcome not explored in study; time to progression reported and used in analysis.

Qualität der Studien:

Supplemental Table 5 Quality Assessment						
Assessment	Details	ASPIRE	ELOQUENT-2	POLLUX	Toumaline-MM1 Study	
Number of patients randomized Was the method of allocation concealment presented? (yes/no)	Total across groups The process (ie, central telephone service, computer-based system only readable at time of allocation, opaque and sequenced sealed envelopes) used to prevent foreknowledge of which comparison group an individual will be assigned to in a RCT	792 NA (open-label trial)	646 NA (open-label trial)	569 NA (open-label trial)	722 No	
How was allocation concealed?	If applicable, state methods used for allocation concealment: central telephone service, computer-based system only readable at the time of allocation, opaque and sequenced sealed envelopes	NA (open-label trial)	NA (open-label trial)	NA (open-label trial)	NR	
Which randomization technique was used?	Simple (single sequence), block (into group that results in equal sample sizes), stratification (by covariates)	Stratified randomization; randomization stratified according to baseline β_2 -microglobulin level (< 2.5 mg/L vs. ≥ 2.5 mg/L); previous therapy with bortezomib (no vs. yes); previous therapy with lenalidomide (no vs. yes)	Stratified randomization; randomization stratified according to baseline β_2 -microglobulin level (< 3.5 mg/L vs. ≥ 3.5 mg/L); number of previous therapies (1 vs. 2 or 3); previous immunomodulatory drug therapy (none vs. thalidomide only or other)	Central randomization; randomization was balanced using randomly permuted blocks and stratified according to ISS (I, II, or III); number of previous lines of therapy (1 vs. 2 or 3 vs. > 3); previous lenalidomide treatment (no vs. yes)	Stratified randomization; randomization was stratified according to number of previous treatment lines (1 vs. 2 or 3); previous exposure to proteasome inhibitors (no vs. yes); ISS (I or 1 vs. II)	
Was a justification of the sample size provided?	If yes, copy and paste justification provided	Yes: total of 700 subjects enrolled uniformly over 18-mo period and followed up for an additional 18 mo after planned closure of enrollment expected to result in required 526 events within ~36 mo of first randomized subject; a number of 526 events (disease progression or death) required to provide 90% power to detect a 25% reduction in risk of disease progression or death (HR, 0.75) at 1-sided significance level of 0.025	Yes: it was determined that 640 patients with 466 events would provide a power of 89% to detect an HR of 0.74 for disease progression or death in the elotuzumab group in the final analysis	Yes: total of 295 PFS events provided 85% power (2-sided $\alpha=0.05$) to detect improvement of 7.7 mo in median PFS (Rd, 18 mo; DRd, 25.7 mo); with a 16-mo accrual and 18-mo follow-up, 560 subjects needed	Yes: total sample size was calculated such that the study would have 80% power to detect a 30% difference in OS (HR, 0.70), at a 2-sided α level of 0.05; study was powered to detect the superiority of intervention over placebo	
Was follow-up adequate?	Report latest time point of follow-up results (1-, 2-, 3-year and/or median follow-up) and whether this was interim or final and/or if additional updated analyses are planned	Median follow-up: 32.3 mo; interim analysis for PFS	Minimum follow-up: 2 y; final analysis for PFS	Median follow-up: 17.3 mo; interim analysis for PFS and OS	Median follow-up: 23 mo; interim analysis for OS	
Were all care providers blinded?	Was the study open-label, single or double-blinded? Were those providing treatment blinded?	No No: international: North America, Europe, and Middle East Yes: unable to find dexamethasone 40 mg in electronic Medicines Compendium Moderate	Yes: ISS (I, II, III) No: international: North America (US, Canada, Mexico, Puerto Rico), Europe, Japan, rest of world Yes: unable to find elotuzumab 10 mg in electronic Medicines Compendium Moderate	No: open-label trial	Yes: double-blinded study	
Was the RCT conducted in the UK?	ISS stage/ECOG status, etc.	Yes, no?	Yes: ISS (I, II, III) No: international: North America (US, Canada, Mexico, Puerto Rico), Europe, Japan, rest of world Yes: unable to find elotuzumab 10 mg in electronic Medicines Compendium Moderate	Yes: ISS (I, II, III); ECOG performance score (0, ≥ 1) No: international: North America (US, Canada), Europe, Russia, Australia, Israel, Korea Yes: unable to find dexamethasone 40 mg in electronic Medicines Compendium Moderate	Yes: ISS (I, II, III) No: international Yes: unable to find bortezomib 4 mg in electronic Medicines Compendium Moderate	
Are dosage regimens within those cited in the summaries of product characteristics?	Available at: https://www.medicines.org.uk/emc/					
Overall quality score	Based on information above, was the trial of high (+++), moderate (+), or low (-) quality?					

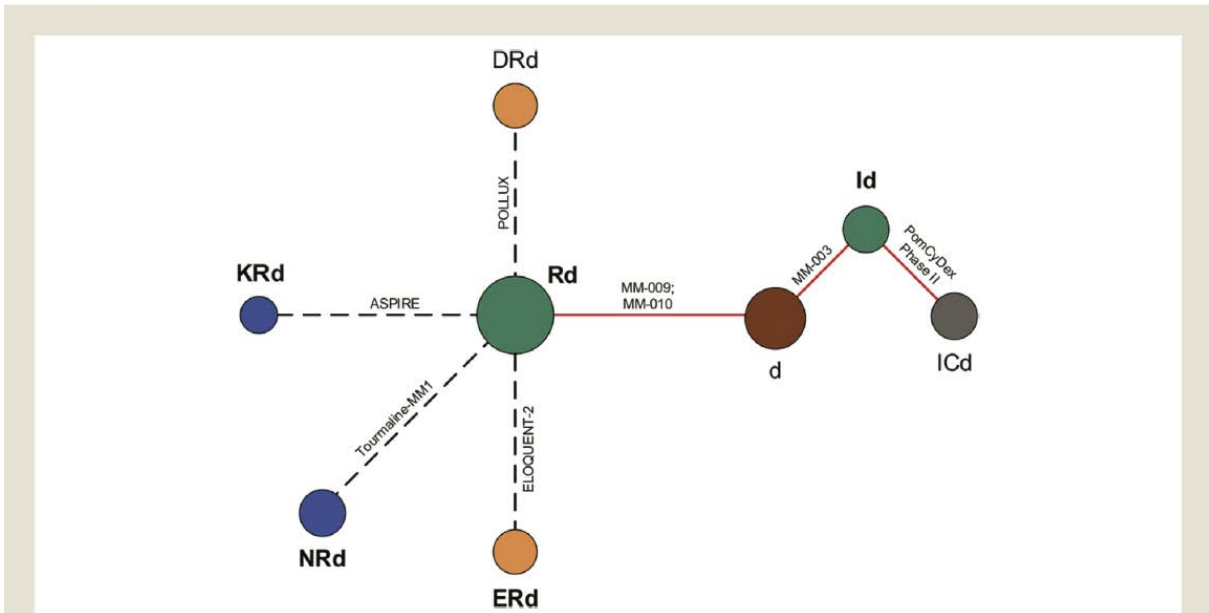
Abbreviations: DRd = daratumumab, lenalidomide, dexamethasone; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; ISS = International Staging System; NA = not applicable; NR = not reported; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; RCT = randomized controlled trial; Rd = lenalidomide, dexamethasone.

Studienergebnisse:

Netzwerkgeometrie

- 4 of 8 trials were excluded from subsequent base-case analyses because their patient populations differed substantially from those of the other studies (eg, different treatment history; ie, ≥ 2 previous LOTS) or had included an irrelevant comparator not routinely used in clinical practice (eg, dexamethasone monotherapy) → Figure 2

Figure 2 Network Diagram. Brown indicates glucocorticoid alone; blue, proteasome inhibitor alone or combined; green, immunomodulators with or without a glucocorticoid; gray, immunomodulators and glucocorticoid with or without an alkylating agent; orange, monoclonal antibody alone or combined; bold text, treatments licensed by the US Food and Drug Administration and/or European Medicines Agency; regular text, unlicensed treatments; black dashed lines, trials with incomplete or interim results; and solid red lines, trials removed from the base-case network meta-analysis



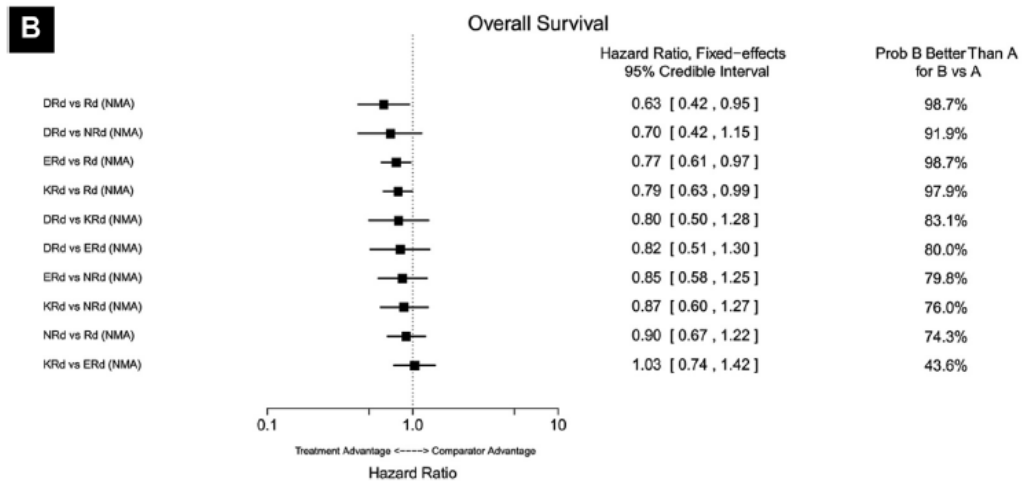
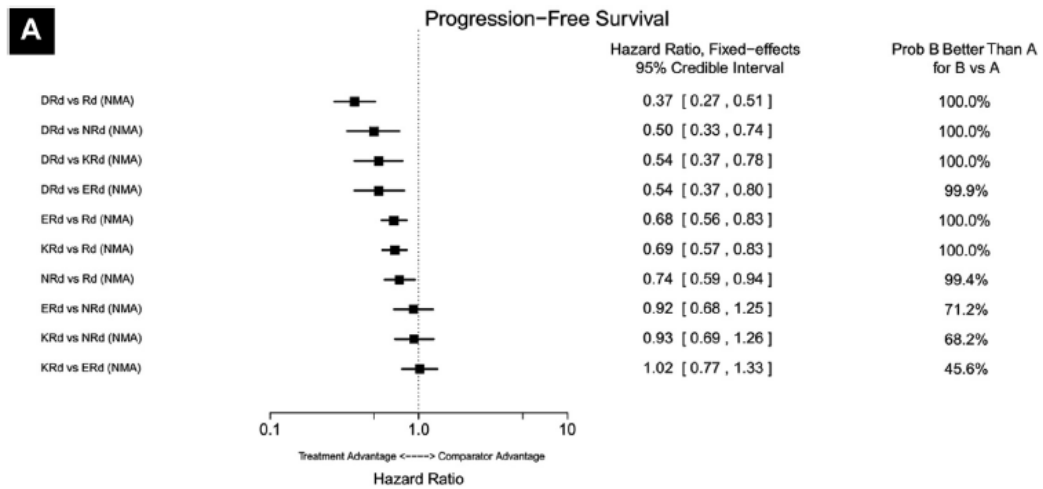
Abbreviations: d = dexamethasone; DRd = daratumumab, lenalidomide, dexamethasone; ERd = elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone; ICd = pomalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone; Id = pomalidomide, dexamethasone; KRd = carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone; NRd = ixazomib, lenalidomide, dexamethasone; Rd = lenalidomide, dexamethasone.

Ergebnisse der direkten Vergleiche

Study (Comparison)	PFS (HR; 95% CI)	OS (HR; 95% CI)
ASPIRE ¹⁵ (KRd vs. Rd)	0.69 (0.57-0.83)	0.79 (0.63-0.99)
ELOQUENT-2 ¹⁷ (ERd vs. Rd)	0.70 (0.57-0.85)	0.77 (0.61-0.97)
POLLUX ¹⁶ (DRd vs. Rd)	0.37 (0.28-0.50)	0.63 (0.42-0.95)
Tourmaline-MM1 ¹⁸ (NRd vs. Rd)	0.742 (0.587-0.939)	0.905 (0.62-1.32)

NMA-Ergebnisse

Figure 3 (A) Progression-Free Survival, (B) Overall Survival, and (C) Overall Response Rate With Immunomodulatory Drug (IMiD)-containing Regimens. Hazard ratios for a given treatment compared with another IMiD-containing regimen presented for (A) progression-free survival and (B) overall survival. (C) Comparisons for each treatment versus each of the other treatments; specifically, every combination of A versus B, where A is the treatment at the beginning of each row and B is the treatment at the top of each column. Odds ratios (ORs) > 1 indicate a numerical advantage for the treatment at the end of the row. To obtain ORs for comparisons in the opposite direction, reciprocals should be taken. The probability (prob) that the OR for A versus B is < 1 (ie, that regimen A is more Efficacious) is presented under the OR. Interventions with a significant advantage are shown in bold with green shading; interventions with a trend toward improving the overall response (eg, OR > 1.20 but credible intervals crossing 1.0) are shaded in orange. It is possible that 100% probability will appear to represent any value > 99.951%

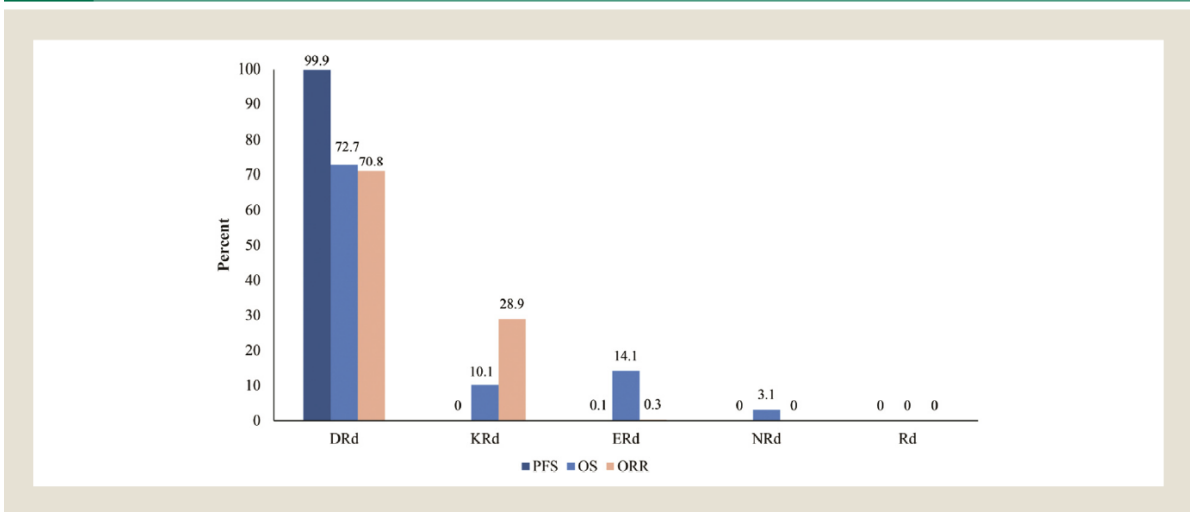


C

	Rd	KRd	ERd	NRd
DRd	4.07 [2.42, 7.15] 100%	1.20 [0.64, 2.33] 71%	2.03 [1.06, 4.00] 98.4%	2.82 [1.52, 5.46] 100%
NRd	1.44 [1.03, 2.02] 98.3%	0.42 [0.26, 0.69] 0.0%	0.72 [0.43, 1.21] 10.2%	
ERd	2.00 [1.37, 2.98] 100%	0.59 [0.35, 1.01] 2.6%		
KRd	3.39 [2.38, 4.91] 100%			

Abbreviations: DRd = daratumumab, lenalidomide, dexamethasone; ERd = elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone; KRd = carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone; NRd = ixazomib, lenalidomide, dexamethasone; Rd = lenalidomide, dexamethasone.

Figure 4 Probability of Being the Best Treatment Across Survival and Response Outcomes



Abbreviations: DRd = daratumumab, lenalidomide, dexamethasone; ERd = elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone; KRd = carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone; NRd = ixazomib, lenalidomide, dexamethasone; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; Rd = lenalidomide, dexamethasone.

Subgroup Analyses for PFS:

Results across all subgroup analyses were generally consistent with base-case analysis:

- For the patients who had received 1 previous LOT, the likelihood of prolonging PFS worsened for NRd compared with Rd, and the HRs improved in favor of DRd compared with ERd and NRd (Figure 5A).
- No significant HR changes were seen for patients who had received ≥ 2 previous LOTs. The HRs were improved in favor of DRd compared with Rd, KRd, and ERd for patients with no previous bortezomib therapy (Figure 5B).
- The HRs remained similar to the base-case analyses across all comparators for patients who had received previous bortezomib therapy and for all patients, regardless of whether they had previously received lenalidomide (Figure 5C).

Figure 5 Subgroup Analyses: Progression-Free Survival (PFS) of Patients With 1 Versus ≥ 2 Previous Lines of Therapy (LOTs; A), With and Without Previous Bortezomib Exposure (B), and With and Without Previous Lenalidomide Exposure (C). Tabular data represent comparisons for each treatment versus each of the other treatments. To obtain hazard ratios (HRs) for comparisons in the opposite direction, reciprocals should be taken. The probability that the HR is < 1 is presented under the HR. (A) For 1 previous LOT, HRs < 1 indicate a numerical advantage for the treatment at the top of the column. For ≥ 2 previous LOTs, HRs < 1 indicate a numerical advantage for the treatment at the beginning of the row. (B) For no previous bortezomib, HRs < 1 indicate a numerical advantage for the treatment at the top of the column. For previous bortezomib, HRs < 1 indicate a numerical advantage for the treatment at the beginning of the row. (C) For no previous lenalidomide, HRs < 1 indicate a numerical advantage for the treatment at the top of the column. For previous lenalidomide, HRs < 1 indicate a numerical advantage for the treatment at the beginning of the row. It is possible that 100% probability will appear to represent any value $> 99.951\%$. Interventions with a significant advantage are shown in bold with green shading; interventions with a trend toward improving PFS (eg, HR < 0.80 but credible intervals crossing 1.0) are shaded in orange

A				
Two or more prior LOT				
DRd	--	0.58 [0.35, 0.97] 98.1%	0.55 [0.34, 0.89] 99.2%	0.38 [0.25, 0.58] 100%
0.43 [0.25, 0.74] 99.9%	NRd	--	--	--
0.48 [0.29, 0.80] 99.7%	1.11 [0.71, 1.72] 32.6%	ERd	0.95 [0.65, 1.37] 61.6%	0.65 [0.49, 0.87] 99.8%
0.52 [0.31, 0.86] 99.4%	1.20 [0.78, 1.84] 20.8%	1.08 [0.72, 1.61] 35.1%	KRd	0.69 [0.54, 0.87] 99.9%
0.36 [0.23, 0.55] 100%	0.83 [0.59, 1.16] 86.3%	0.75 [0.56, 1.00] 97.4%	0.69 [0.53, 0.91] 99.5%	Rd
One prior LOT				

B			
Prior bortezomib			
DRd	0.58 [0.39, 0.85] 99.7%	0.56 [0.38, 0.83] 99.8%	0.39 [0.28, 0.54] 100%
0.30 [0.12, 0.79] 99.3%	ERd	0.97 [0.71, 1.33] 57.1%	0.68 [0.55, 0.85] 100%
0.35 [0.13, 0.88] 98.7%	1.14 [0.69, 1.88] 30.5%	KRd	0.70 [0.56, 0.88] 99.9%
0.25 [0.10, 0.61] 99.9%	0.83 [0.57, 1.20] 84.1%	0.73 [0.52, 1.02] 96.7%	Rd
No prior bortezomib			

C			
Prior lenalidomide			
DRd	0.72 [0.22, 2.31] 70.9%	0.53 [0.22, 1.31] 91.4%	0.42 [0.19, 0.94] 98.2%
0.52 [0.35, 0.76] 100%	ERd	0.74 [0.28, 1.94] 73.2%	0.59 [0.25, 1.41] 88.5%
0.52 [0.35, 0.77] 100%	1.01 [0.75, 1.38] 46.2%	KRd	0.80 [0.52, 1.22] 84.7%
0.36 [0.26, 0.50] 100%	0.70 [0.57, 0.87] 100%	0.69 [0.55, 0.86] 100%	Rd
No prior lenalidomide			

Abbreviations: DRd = daratumumab, lenalidomide, dexamethasone; ERd = elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone; KRd = carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone; NRd = ixazomib, lenalidomide, dexamethasone; Rd = lenalidomide, dexamethasone.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In patients with RRMM who are suitable for an IMiD-containing regimen, DRd showed clear advantages in survival and response outcomes compared with other IMiD-containing regimens.

Kommentare zum Review

- Detaillierte Informationen zum Bayes-Verfahren fehlen (u.a. keine Angabe zu den verwendeten Priors)

Sun Z et al., 2017 [18].

Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials

Fragestellung

To compare the efficacy and safety of triplet versus doublet combination therapies in RRMM.

Methodik

Population:

- patients with previously treated RRMM

Intervention:

- triplet combination therapy

Komparator:

- doublet combination therapy

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR, CR, Very good partial response (VGPR) and safety

Recherche/Suchzeitraum:

- 05/2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- 5-item Jadad score including randomization, blinding, withdrawals

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs

Charakteristika der Studien

Moreau et al., 2016 (TOURMALINE; N=722)

- Intervention: **Ixazomib** 4mg + lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg
- Control: Placebo + lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg

Stewart et al., 2015 (ASPIRE, N=792)

- Intervention: **Carfilzomib** 20mg/m² + lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg
- Control: Lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg

Lonial et al., 2015 (ELOQUENT-2; N=646)

- Intervention: **Elotuzumab** 10 mg/kg + lenalidomide 25 mg + dexamethasone 40 mg
- Control: Lenalidomide 25 mg + dexamethasone 40 mg

San-Miguel et al., 2014 (PANORAMA1, N=768)

- Intervention: **Panobinostat** 20mg + bortezomib 1.3mg/m² + dexamethasone 20mg
- Control: Placebo + bortezomib 1.3mg/m² + dexamethasone 20mg

Garderet et al., 2012 (MMVAR, N=269)

- Intervention: Bortezomib 1.3mg/m² + thalidomide 200mg + dexamethasone 40mg
- Control: Thalidomide 200mg + dexamethasone 40mg

Patientencharakteristika

the patients' characteristics of the included trials.

Author/year	Treatment group	Disease status			Prior therapy agents	No. of prior therapies		
		Relapsed	refractory	Others		1	2	3 or more
Moreau et al. (2016) (TOURMALINE)	Experimental	276 (77%)	42 (12%)	24 (7%)	Bortezomib (69%), Carfilzomib (<1%) Bortezomib (69%), Carfilzomib (1%)	224 (62%)	97 (27%)	39 (11%)
	Control	280 (77%)	40 (11%)	22 (6%)	Bortezomib (69%), Carfilzomib (1%)	217 (60%)	111 (31%)	34 (9%)
Stewart et al. (2015) (ASPIPE)	Experimental	NR	NR	NR	Bortezomib (65.9%), lenalidomide (19.9%)	184 (46.5%)	211 (53.3%)	
	Control	NR	NR	NR	Bortezomib (65.7%), Lenalidomide (19.7%)	157 (39.6%)	238 (60.4%)	
Lonial et al. (2015) (ELOQUENT-2)	Experimental	113 (35.2%)	112 (34.9%)	96 (29.9%)	Bortezomib (68%), Melphalan (69%), lenalidomide (5%), thalidomide (48%)	151 (47%)	118 (37%)	52 (16%)
	Control	114 (35.1%)	128 (39.4%)	83 (25.5%)	Bortezomib (71%), Melphalan (61%) lenalidomide (6%), thalidomide (48%)	159 (49%)	114 (35%)	52 (16%)
San-Miguel et al. (2014) (PANORAMA1)	Experimental	134 (35%)	247 (64%)	6 (2%)	Bortezomib (44%), lenalidomide (19%), thalidomide (53%)	197 (51%)	124 (32%)	64 (17%)
	Control	141 (37%)	235 (62%)	5 (1%)	Bortezomib (42%), lenalidomide (22%), Thalidomide (49%)	198 (52%)	108 (28%)	75 (20%)
Garderet et al. (2012) (MMVAR)	Experimental	NR	NR	NR	Bortezomib (20%) and thalidomide (10%)	NR	NR	NR
	Control	NR	NR	NR	Bortezomib (21%) and thalidomide (6%)	NR	NR	NR

Abbreviations: NR, not reported.

Qualität der Studien:

- Moreau et al., 2016 (TOURMALINE) + San-Miguel et al., 2014 (PANORAMA1): Jadad-Score=5
- Other studies: Jadad-Score=3

Studienergebnisse:

Ixazomib + lenalidomide + dexamethasone vs. Placebo + lenalidomide + dexamethasone (Moreau et al., 2016 [TOURMALINE] N=722)

- OS: not reported
 - PFS: HR 0,74 (95%CI 0,586; 0,934)
 - ORR: n.s.
 - VGRP: n.s.
 - CR: n.s.
- ➔ Vorteil Ixazomib nur für PFS gezeigt

Carfilzomib + lenalidomide + dexamethasone vs. Lenalidomide + dexamethasone (Stewart et al., 2015 [ASPIPE], N=792)

- OS: HR 0,79 (95%CI 0,63; 0,99)
 - PFS: HR 0,69 (95%CI 0,57; 0,83)
 - ORR: RR 1,31 (95%CI 1,21; 1,42)
 - VGRP: RR 1,73 (95%CI 1,51; 1,98)
 - CR: RR 3,41 (95% 2,43; 4,78)
- ➔ Vorteil Carfilzomib

Elotuzumab + lenalidomide + dexamethasone vs. Lenalidomide + dexamethasone (Lonial et al., 2015 [ELOQUENT-2]; N=646)

- OS: not reported
- PFS: HR 0,70 (95%CI 0,57; 0,86)
- ORR: RR 1,20 (95%CI 1,10; 1,32)
- VGRP: n.s.

- CR: n.s
- ➔ Vorteil Elotuzumb für PFS und ORR gezeigt

Panobinostat + bortezomib + dexamethasone vs Placebo + bortezomib + dexamethasone (San-Miguel et al., 2014 [PANORAMA1], N=768)

- OS: n.s.
- PFS: HR 0,63 (95%CI 0,52; 0,76)
- ORR: n.s
- VGRP: RR 1,76 (95%CI 1,32; 2,33)
- CR: RR 1,88 (95% 1,14; 3,10)
- ➔ Vorteil Panobinostat für PFS, VGRP, CR

Triplet vs. doublet therapies - Pooled analyses of 5 studies

- OS: HR 0.83 (95%CI: 0.71–0.94; $I^2=0\%$) (data from 3 studies)
- PFS: HR (0.68, 95%CI: 0.62–0.74, $I^2=0\%$)
- ORR: (1.19 (95%CI:1.10–1.27; ($I^2= 61.4\%$),
- Very good partial response (VGPR) 1.44 (95%CI: 1.18–1.77),
- and complete response (CR) 1.76 (95%CI: 1.04–2.97),

Safety (pooled analyses)

Grade 3 or 4 toxicities	No. of trials	RR, 95%CI	P value
Overall	5	1.11 (1.05–1.18)	0.001
Infections	4	1.33 (0.97–1.83)	0.079
Thrombocytopenia	5	1.64 (1.13–2.38)	0.009
Neutropenia	5	1.13 (0.71–1.81)	0.60
Anemia	5	0.92 (0.78–1.08)	0.29
Fatal	4	1.00 (0.74–1.36)	0.99

Disadvantage of Triplet-therapies in AE Grade ≥ 3 and Thrombozytopenie Grade ≥ 3

Anmerkung/Fazit der Autoren

Meta-analysis demonstrates that triplet regimens result in improved OS, PFS, ORR, VGPR, and CR compared to doublets, though the risk of grade 3 and 4 adverse events are higher with triplets. The pooled estimates of response and survival strongly favor triplets in the RRMM patients. More high-quality of phase III trials are needed to confirm our findings

Kommentare zum Review

- Inclusion of 2nd und 3rd line therapies
- Safety data of individual trials not reported

Shah et al., 2018 [17].

Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of 14 trials.

Fragestellung

We analysed efficacy of Carf in RRMM patients and performed various subgroup analyses to understand effects of different doses of Carf (high vs. standard) and regimens (monotherapy vs. combination) into response rates as well as adverse events. We also performed subgroup analyses to evaluate efficacy of Carf in high risk cytogenetics and different ISS stages. Furthermore, we analyzed commonly reported adverse events including cardiotoxicity with respect to different doses of Carf.

Methodik

Population:

- patients who relapsed after receiving ≥ 1 previous lines of therapy which usually included Bort, Len and/or Thal.

Intervention:

- carfilzomib

Komparator:

- nicht spezifiziert

Endpunkte

- OS,
- PFS, the median duration of treatment, median time to overall response, the median duration of overall response
- Adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- search of PubMed, Web of Science, and clinical trial registry, keine expliziten Angaben zum Suchzeitraum
- We also searched abstracts from American Society of Clinical Oncology and American Society of Hematology conferences.
- included only prospective trials published prior to January 2017

Qualitätsbewertung der Studien

- Cochrane Collaboration's tools

Ergebnisse

Anzahl an Studien:

- 14 (3 RCT with 2036 enrolled patients; 11 single-arm studies)

Charakteristika der Studien

Hier Darstellung auf RCTs beschränkt

Author, Year	Regimen used	Carf dosing (mg/m ²)	Median age (years)	Patients analyzed, n
Dimopoulos MA <i>et al.</i> , 2016	Carf, DEXA	20 (Days 1, 2 of cycle 1) f/b 56	65	464
(ENDEAVOR)	Bort, DEXA		65	465
Hajek R <i>et al.</i> , 2017	Carf	20 (Days 1, 2 of cycle 1) f/b 27	63	157
(FOCUS)	Pred or DEXA		66	158
Stewart AK <i>et al.</i> , 2015	Carf, Len, DEXA	20 (Days 1, 2 of cycle 1) f/b 27	64	396
(ASPIRE)	Len, DEXA		65	396

Qualität der Studien:

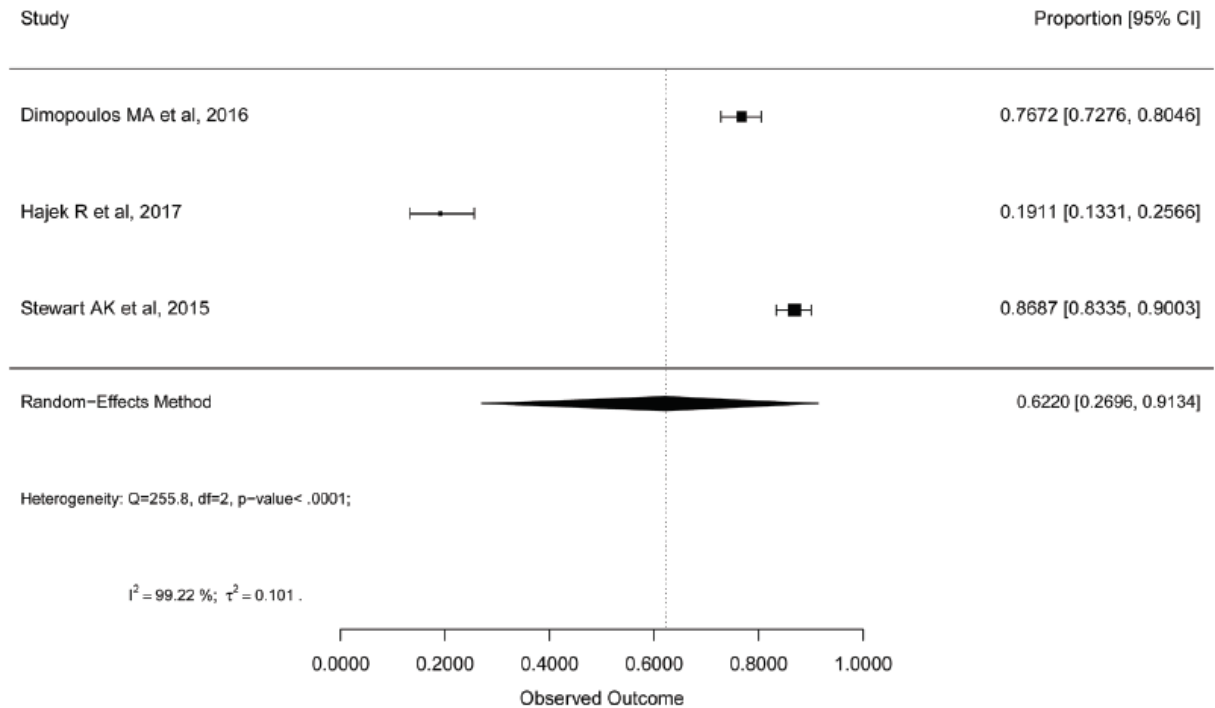
- Among the RCTs, the risk of selection bias and attrition bias were low while performance bias, detection bias, and reporting bias were unclear as per Cochrane Collaboration's tools.

Studienergebnisse: (nur RCTs)

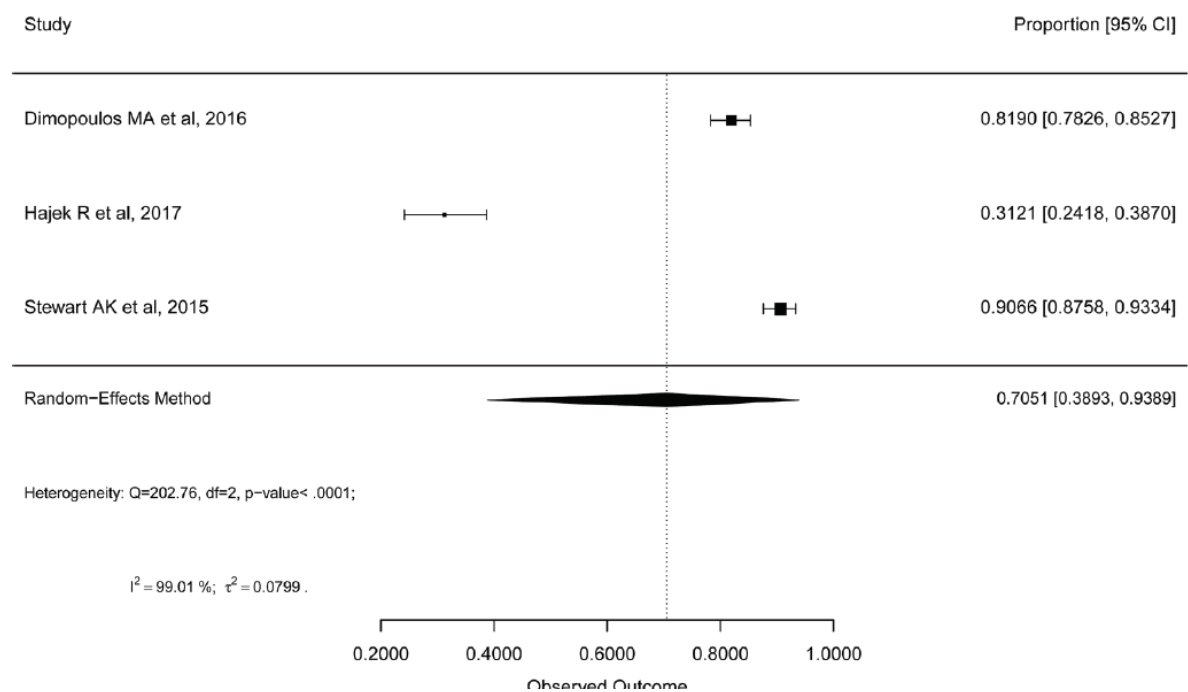
- OS: median OS in Carf groups varied from 10–47.6 months

Author, Year	Median OS (mos)
Dimopoulos MA <i>et al.</i> , 2016	47.6
(ENDEAVOR)	24.3
Hajek R <i>et al.</i> , 2017	10.2
(FOCUS)	10
Stewart AK <i>et al.</i> , 2015	NA
(ASPIRE)	NA

- ORR



- Clinical benefit rate (nur RCTs)



- AE

Table 5: Odds ratio (OR) calculations for common adverse events comparing events in Carf versus control groups from phase III trials

Adverse events	No. of trials	Total events, <i>N</i>	Total pts, <i>N</i>	I ² statistics	OR (95% CI)	<i>P</i> -value
Hematological						
Anemia	3	336	2036	55.78	1.12 (0.78–1.62)	0.53
Thrombocytopenia	3	267	2036	8.72	1.16 (0.88–1.53)	0.28
Neutropenia	2	250	1107	60.47	0.93 (0.50–1.74)	0.81
Non-hematological						
Neuropathy	3	70	2036	65.46	0.54 (0.18–1.65)	0.28
Renal toxicity	3	90	2036	56.46	1.85 (0.93–3.67)	0.07
Fatigue	2	112	1721	25.82	0.97 (0.62–1.51)	0.87
Diarrhea	2	80	1721	51.76	0.64 (0.33–1.27)	0.20
Nausea	2	13	1244	0	1.60 (0.51–4.99)	0.41
Upper respiratory infection	2	23	1721	0	2.28 (0.93–5.61)	0.07
Pyrexia	3	28	2036	0	4.13 (1.61–10.58)	0.001
Pneumonia	1	29	315	0	0.50 (0.22–1.11)	0.08
Cardiotoxicity	3	61	2036	0	2.04 (1.31–3.17)	0.002
Hypertension	3	64	2036	0	3.33 (1.98–5.60)	<0.0001

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval

Fazit der Autoren

Carf produces significantly better responses with acceptable safety profile in RRMM patients. Combination regimens and higher dose Carf offers better response with no significant extra toxicity. Its efficacy is regardless of cytogenetics or disease stage. Incidences of cardiotoxicity and hypertension seem higher with Carf

Kommentare zum Review

- Ergebnisdarstellung für die Synopse auf RCTs (n=3) beschränkt.
- Keine Informationen zur Anzahl an Vortherapien im Review berichtet
- Effektschätzer nur für Response-Endpunkte berichtet, Daten zu OS nur deskriptiv berichtet
- Klinische Heterogenität bzgl. Intervention und Kontrolle zw. den Studien; Sehr hohe stat. Heterogenität zwischen den Studien; gepoolte Effektschätzer nicht vertrauenswürdig, Betrachtung der Einzelstudienergebnisse

3.4 Leitlinien

Mikhael J et al., 2019 [14].

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.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit: CoI-Management entsprechend der ASCO Conflict of Interest Policy; All funding for the administration of the project was provided by ASCO
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz durchgeführt
- Konsensusprozess: informal consensus
- Externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität geplant

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 Expert Panel'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-ELIGIBLE POPULATION

Clinical Question 1: What criteria are used to assess eligibility for ASCT?

- Recommendation 1.1. Patients should be referred to a transplant center to determine transplant eligibility (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate)

- Recommendation 1.2. Chronologic age and renal function should not be the sole criteria used to determine eligibility for SCT (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

Clinical Question 2 What are the options for initial therapy before transplant?

- Recommendation 2.1. The optimal regimen and number of cycles remain unproven. However, at least three to four cycles of induction therapy including an immunomodulatory drug, proteasome inhibitor (PI), and steroids are advised prior to stem-cell collection (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.2. Up-front transplant should be offered to all transplant-eligible patients. Delayed initial SCT may be considered in select patients (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 2.3. Agents associated with stem-cell toxicity, such as melphalan and/or prolonged immunomodulatory drugs exposure (more than four cycles), should be avoided in patients who are potential candidates for SCT (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.4. Ample stem-cell collection (sufficient for more than one SCT) should be considered up front, due to concern for limited ability for future stem-cell collection after prolonged treatment exposure (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.5. The level of minimal response required to proceed to SCT is not established for patients receiving induction therapy; patients should be referred for SCT independent of depth of response (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.6. High-dose melphalan is the recommended conditioning regimen for ASCT (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 2.7. Tandem ASCT should not be routinely recommended (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit equals harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 2.8. Salvage or delayed SCT may be used as consolidation at first relapse for those not choosing to proceed to transplant initially (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 2.9. Allogeneic transplant for multiple myeloma is not routinely recommended but may be considered in select high-risk patients or in the context of a clinical trial (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, harm outweighs benefit; Strength of recommendation: strong).

Clinical Question 3: What post-transplant therapy should be recommended?

- Recommendation 3.1. Consolidation therapy is not routinely recommended but may be considered in the context of a clinical trial. For patients ineligible or unwilling to consider maintenance therapy, consolidation therapy for at least two cycles may be considered

(Type: evidence based; evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

- Recommendation 3.2. Lenalidomide maintenance therapy should be routinely offered to standard-risk patients starting at approximately day 90 to 110 at 10 to 15 mg daily until progression. A minimum of 2 years of maintenance therapy is associated with improved survival, and efforts to maintain therapy for at least this duration are recommended (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 3.3. For patients intolerant of or unable to receive lenalidomide, bortezomib maintenance every 2 weeks may be considered (Type: informal consensus/evidence based; Evidence quality: low/intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 3.4. For high-risk patients, maintenance therapy with a PI with or without lenalidomide may be considered (Type: informal consensus/evidence based; Evidence quality: low/intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 3.5. There is insufficient evidence to make modifications to maintenance therapy based on depth of response, including MRD status (Type: informal consensus/evidence based; Evidence quality: low/ intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

TRANSPLANT-INELIGIBLE POPULATION

Clinical Question 5: What are the options for initial therapy in transplant ineligible patients?

- 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).
- Recommendation 5.2. Initial treatment of patients with multiple myeloma who are transplant ineligible should include at minimum a novel agent (immunomodulatory drugs or PI) and a steroid if possible (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.3. Triplet therapies for patients with multiple myeloma who are transplant ineligible, including bortezomib, lenalidomide, and 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).
- 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 drugs or PI-based regimen (Type:

evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).

RELAPSED DISEASE

(Anmerkung: auch Evidenz zur Behandlung refraktärer Patienten berücksichtigt)

Clinical Question 7: What factors influence choice of first relapse therapy?

- Recommendation 7.1. Treatment of biochemically relapsed myeloma should be individualized. Factors to consider include patient's tolerance of prior treatment, rate of rise of myeloma markers, cytogenetic risk, presence of comorbidities (ie, renal insufficiency), frailty, and patient preference. High-risk patients as defined by high-risk cytogenetics and early relapse post-transplant/initial therapy should be treated immediately. Close observation is appropriate for patients with slowly progressive and asymptomatic relapse (Type: informal consensus/evidence-based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 7.2. All clinically relapsed patients with symptoms due to myeloma should be treated immediately (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 7.3. Triplet therapy should be administered on first relapse, though the patient's tolerance for increased toxicity should be considered. A triplet is defined as a regimen with two novel agents (PIs, immunomodulatory drugs, or monoclonal antibodies) in combination with a steroid (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).

Hintergrundinformationen : siehe Anhang

- Recommendation 7.4. Treatment of relapsed multiple myeloma may be continued until disease progression. There are not enough data to recommend risk-based versus response-based duration of treatment (such as MRD) (Type: evidence-based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 7.5. Prior therapies should be taken into consideration when selecting the treatment at first relapse. A monoclonal antibody-based regimen in combination with an immunomodulatory drug and/or PI should be considered. Triplet regimens are preferred based on tolerability and comorbidities (Type: evidence-based; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

Hintergrundinformationen: siehe Anhang

- Recommendation 7.6. ASCT, if not received after primary induction therapy, should be offered to transplant eligible patients with relapsed multiple myeloma. Repeat SCT may be considered in relapsed multiple myeloma if progression-free survival after first transplant is 18 months or greater (Type: evidence-based; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: weak).

Clinical Question 8: How does risk status influence therapy in myeloma (newly diagnosed and relapse)?

- Recommendation 8.1. The risk status of the patients should be assessed using the Revised International Staging System for all patients at the time of diagnosis (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong). Recommendation

- 8.2. Repeat risk assessment at the time of relapse should be performed and should include bone marrow with fluorescence in situ hybridization for myeloma abnormalities seen with progression, including 17p and 1q abnormalities. Fluorescence in situ hybridization for primary abnormalities (translocations and trisomies), if seen in the initial diagnostic marrow, does not need to be repeated (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.3. Assessment of other risk factors such as renal insufficiency, age, presence of plasma cell leukemia/circulating plasma cells, extramedullary disease, and frailty, should also be considered/ performed (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.4. In patients with genetic high-risk disease, a triplet combination of PI, immunomodulatory drug, and a steroid should be the initial treatment, followed by one or two ASCTs, followed by a PI based maintenance until progression (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong). Recommendation
- 8.5. In patients with renal insufficiency, drugs should be modified based on renal clearance (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.6. In patients with plasma cell leukemia or extramedullary disease, cytotoxic chemotherapy may have a role (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

National Collaborating Centre for Cancer, 2016 (last updated: 2018) [15].

Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Myeloma: diagnosis and management. NICE Guideline 35. Full guideline February 2016.

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 durchgeführt;
- 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:

- Up to 8th June 2015

Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR):

- For each outcome, an overall assessment of both the quality of the evidence as a whole (very low, low, moderate or high) as well as an estimate of the size of effect is given.

GoR:

- 'Offer' – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm
- 'Do not offer' – the intervention will not be of benefit for most patients
- 'Consider' – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for an 'offer' recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

Table 3: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Quality element	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
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
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

All procedures were fully compliant with NICE methodology as detailed in the 'NICE guidelines manual' (NICE 2012).

Sonstige methodische Hinweise:

Die LL enthält zudem Empfehlungen aus NICE technology appraisals (TA), die nicht im Rahmen der LL-Entwicklung abgeleitet wurden. Sie wurden in Übereinstimmung mit den NICE-Guidelines zur Entwicklung klinischer Leitlinien in diese Leitlinie aufgenommen. Die TA unterliegen einer regelmäßigen Aktualisierung.

Recommendations

Please note: NICE has a suite of technology appraisal guidance on myeloma either published or in development. These published technology appraisals (TA) cover NICE's position in relation to primary disease treatment, salvage therapy for relapsed myeloma and consolidation/maintenance therapy after primary management. The recommendations in this guideline complement the existing technology appraisals, giving further guidance in addition to the technology appraisals where myeloma-related subgroups are not included.

6.1.1 First autologous stem cell transplantation

- Consider using frailty and performance status measures that include comorbidities to assess the suitability of people with myeloma for first autologous stem cell transplant.
- Do not use age or the level of renal impairment alone to assess the suitability of people with myeloma for first autologous stem cell transplant.

Evidence: low-moderate quality of evidence

6.1.2 Allogeneic stem cell transplantation

- Take into account that only a small number of people with myeloma are suitable for allogeneic stem cell transplantation.
- When assessing whether people with myeloma are suitable for an allogeneic stem cell transplant, take into account:

- whether the person has chemosensitive disease
- how many previous lines of treatment they have had
- whether a fully human leukocyte antigen (HLA) matched donor is available
- how graft-versus-host disease (GvHD) and other complications may get worse with age
- the risk of higher transplant-related mortality and morbidity, versus the potential for long-term disease-free survival
- improving outcomes with other newer treatments
- the person's understanding of the procedure and its risks and benefits.
- Consider allogeneic stem cell transplantation as part of a clinical trial if one is available

Evidence:

The Guideline Committee considered the outcomes of overall survival, progression free survival, health-related quality of life, treatment related mortality and morbidity, patient/carer/family acceptability, adverse events and patient reported outcome measures to be the most relevant in determining whether allogeneic stem cell transplant was effective in specific subgroups of patients.

No evidence was identified for the outcomes treatment related morbidity, health-related quality of life, adverse events, patient reported outcome measures and patient/carer/family acceptability

When drafting the recommendations the Guideline Committee considered overall survival and progression free survival to be the most important quality of the evidence was very low to low for all outcomes

11 Managing relapsed myeloma

11.1 first relapse

- **Bortezomib monotherapy is recommended as an option for the treatment of progressive multiple myeloma in people who are at first relapse having received one prior therapy and who have undergone, or are unsuitable for, bone marrow transplantation, under the following circumstances:**
 - **the response to bortezomib is measured using serum M protein after a maximum of four cycles of treatment, and treatment is continued only in people who have a complete or partial response (that is, reduction in serum M protein of 50% or more or, where serum M protein is not measurable, an appropriate alternative biochemical measure of response) [...]**
- **People currently receiving bortezomib monotherapy who do not meet the criteria in the recommendation above should have the option to continue therapy until they and their clinicians consider it appropriate to stop.**

Evidence: see TA 129 Bortezomib, NICE 2007 (www.nice.org.uk/TA129), based on APEX trial: Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2005;352(24):2487-2498

11.2 Second autologous stem cell transplant

- Offer a second autologous stem cell transplant to people with relapsed myeloma who are suitable and who have:
 - completed re-induction therapy without disease progression and
 - had a response duration of more than 24 months after their first autologous stem cell transplant.
- Consider a second autologous stem cell transplant for people with relapsed myeloma who are suitable and who have:

- completed reinduction therapy without disease progression and
- had a response duration of between 12 and 24 months after their first autologous stem cell transplant.
- Be aware that people with relapsed myeloma are more likely to be suitable for a second autologous stem cell transplant if they have:
 - had a good response to the first autologous stem cell transplant
 - a lower International Staging System (ISS) stage
 - not had many prior treatments
 - good overall fitness, based on resilience, frailty and performance status
 - no adverse fluorescence in-situ hybridisation (FISH) results.

Evidence:

The Guideline Committee considered the outcomes of overall survival, progression-free survival, health-related quality of life, treatment related mortality and morbidity, patient/carer/family acceptability, adverse events and patient reported outcome measures to be the most relevant in determining whether second autologous stem cell transplant was effective in specific subgroups of patients with relapsed/refractory myeloma.

Of these, evidence was identified for overall survival and progression-free survival. Evidence was also reported for time to progression in one study. When drafting the recommendations the Guideline Committee considered overall survival and progression-free survival to be the most important as these are most clinically meaningful.

There was moderate quality evidence for time to progression and very low to moderate quality evidence for overall survival and progression free survival.

11.3 Subsequent therapy

- Lenalidomide in combination with dexamethasone is recommended, within its licensed indication, as an option for the treatment of multiple myeloma only in people who have received two or more prior therapies

Evidence: based on TA 171 Lenalidomid, NICE 2009; www.nice.org.uk/TA171

- People currently receiving lenalidomide for the treatment of multiple myeloma, but who have not received two or more prior therapies, should have the option to continue therapy until they and their clinicians consider it appropriate to stop.
- Pomalidomide, in combination with dexamethasone, is not recommended within its marketing authorisation for treating relapsed and refractory multiple myeloma in adults who have had at least 2 previous treatments, including lenalidomide and bortezomib, and whose disease has progressed on the last therapy

Based on NICE TA 338 (www.nice.org.uk/TA338)

Please Note: guidanceTA338 has been updated and replaced by NICE technology appraisal guidance 427. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta427>):

- Pomalidomide, in combination with low-dose dexamethasone, is recommended as an option for treating multiple myeloma in adults at third or subsequent relapse; that is, after 3 previous treatments including both lenalidomide and bortezomib, only when the company provides pomalidomide with the discount agreed in the patient access scheme.

Information regarding genetic abnormalities

- **FISH:** *Thirty four studies were identified that investigated the prognostic value of FISH. Thirty one studies examined genetic abnormalities in newly diagnosed myeloma patients*

and determined the prognostic impact of these genetic abnormalities on patient survival (PFS and/or OS) and three studies examined genetic abnormalities in smouldering myeloma patients and determined the prognostic impact of these genetic abnormalities on time to progression to active myeloma.

The most common genetic abnormalities assessed were: t(11;14), t(4;14), t(14;16), del(17p), del(13q), del(1p), 1q gains, del(p53) and hyperdiploidy.

(...) The Guideline Committee noted that the evidence had shown the standard risk abnormalities t(11;14) and hyperdiploidy were markers of not having high-risk disease. Because they indicate standard as opposed to high-risk disease, the group made a recommendation to consider the use of FISH to identify these markers as knowing this information can be helpful in discussing prognosis with patients.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2021)
am 11.03.2021**

#	Suchfrage
1	[mh "Multiple Myeloma"]
2	(multiple OR (plasma NEXT cell)):ti,ab,kw
3	(myeloma OR myelomas):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	((Kahler NEXT disease*) OR myelomatos*s):ti,ab,kw
6	{OR #1, #4-#5}
7	#6 with Cochrane Library publication date from March 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 11.03.2021

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mj]
2	((multiple[tiab]) OR plasma-cell[tiab]) OR "plasma cells"[tiab]
3	(myeloma[tiab]) OR myelomas[tiab]
4	#2 AND #3
5	((("Kahler Disease*" [tiab]) OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab])
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR

	bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2016/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMedam 11.03.2021

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mh]
2	((multiple[tiab]) OR plasma-cell[tiab]) OR "plasma cells"[tiab]
3	(myeloma[tiab]) OR myelomas[tiab]
4	#2 AND #3
5	("Kahler Disease*" [tiab]) OR myelomatosis[tiab] OR myelomatoses[tiab]
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND ((Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp]) OR ((guideline*[ti] OR recommendation*[ti]) NOT (letter[ptyp] OR comment[ptyp])))
8	((((#7) AND ("2016/03/01"[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])))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Arcuri LJ, Americo AD.** Treatment of relapsed/refractory multiple myeloma in the bortezomib and lenalidomide era: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Hematol* 2021;100(3):725-734.
2. **Ball S, Behera TR, Anwer F, Chakraborty R.** Risk of kidney toxicity with carfilzomib in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol* 2020;99(6):1265-1271.
3. **Dimopoulos MA, Kaufman JL, White D, Cook G, Rizzo M, Xu Y, et al.** A comparison of the efficacy of immunomodulatory-containing regimens in relapsed/refractory multiple myeloma: A network meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18(3):163-173.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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 – Belantamab-Mafodotin (Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie) vom 04. März 2021 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2021. [Zugriff: 12.04.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4731/2021-03-04_AM-RL-XII_Belantamab-Mafodotin_D-582.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Dezember 2016 - Elotuzumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 11.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-238/2016-12-01_Geltende-Fassung_Elotuzumab_D-232.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 02. April 2020 – Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 11.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-496/2020-04-02_Geltende-Fassung_Elotuzumab_nAWG_D-490.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 05. Dezember 2019 – Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 11.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-467/2019-12-05_Geltende-Fassung_Pomalidomid_D-456.pdf.

8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Juli 2017 / 5. September 2019 / 05.11.2020 - Ixazomib [online]. Berlin (GER): GBA; 2020. [Zugriff: 11.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4532/2020-11-05_AM-RL-XII_Ixazomib_D-272.pdf.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Februar 2018 - Carfilzomib [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 11.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-308/2018-02-15_Geltende-Fassung_Carfilzomib_D-302.pdf.
10. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Februar 2018 - Daratumumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 11.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-307/2018-02-15_Geltende-Fassung_Daratumumab_D-310.pdf.
11. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. März 2016 - Panobinostat [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 11.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-193/2016-03-17_Geltende-Fassung_Panobinostat_D-180.pdf.
12. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. März 2016 - Pomalidomid [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 11.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-194/2016-03-17_Geltende-Fassung_Pomalidomid_D-193.pdf.
13. **Giri S, Grimshaw A, Bal S, Godby K, Kharel P, Djulbegovic B, et al.** Evaluation of daratumumab for the treatment of multiple myeloma in patients with high-risk cytogenetic factors: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 2020;6(11):1-8.
14. **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.
15. **National Collaborating Centre for Cancer.** Myeloma: diagnosis and management [online]. 10.2018. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence

- (NICE); 2016. [Zugriff: 11.03.2021]. (NICE Guideline; Band 35). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/evidence/full-guideline-2306487277>.
16. **Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I.** Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2016(4):Cd010816. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010816.pub2>.
 17. **Shah C, Bishnoi R, Wang Y, Zou F, Bejjanki H, Master S, et al.** Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of 14 trials. *Oncotarget* 2018;9(34):23704-23717.
 18. **Sun Z, Zheng F, Wu S, Liu Y, Guo H, Liu Y.** Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;113:249-255.
 19. **Weisel K, Sonneveld P, Spencer A, Beksac M, Rizzo M, Xu Y, et al.** A comparison of the efficacy of immunomodulatory-free regimens in relapsed or refractory multiple myeloma: a network meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2019;60(1):151-162.

Anhang

Mikhael J et al (2019) [14] Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline.

Hintergrundinformationen

- zu Recommendation 7.3. "Triplet therapy should be administered on first relapse, though the patient's tolerance for increased toxicity should be considered. A triplet is defined as a regimen with two novel agents (PIs, immunomodulatory drugs, or monoclonal antibodies) in combination with a steroid.":

Literature review and clinical interpretation. The treatment of relapsed multiple myeloma is complex and does not have a simple algorithm. When available, clinical trials are preferred and should be considered at every phase of treatment.

On first relapse, the choice of therapy should take into account patient-related, disease-related, as well as treatment-related factors. For patients who are fit, triplet is generally recommended over doublet therapy due to improved clinical outcomes. Triplet therapy is defined as containing two novel agents plus steroids. Novel agents include immunomodulatory drugs such as lenalidomide, pomalidomide, or thalidomide; PI such as ixazomib, bortezomib, or carfilzomib; and monoclonal antibodies such as daratumumab and elotuzumab. Doublet therapy is defined as one novel agent with steroids. Multiple randomized studies^{53,55,58,95,107,112} as well as meta-analyses^{10,17,21,26,31} have shown that triplets are more effective than doublet combinations in improving PFS, overall response rate, and/or OS, even in older adult patients.⁵⁸ In fact, the US Food and Drug Administration (FDA) approval of multiple recent drugs such as daratumumab,^{55,107} elotuzumab,⁵³ carfilzomib,⁵⁸ ixazomib,⁹⁵ and panobinostat¹¹² have been based on the improved PFS of these drugs used in triplet combinations versus doublets in relapsed and/or refractory myeloma. Data suggest that even the use of alkylating agents as part of triplet therapy yields better outcomes than doublets.⁷⁵ Although triplet therapy offers better clinical outcomes, toxicity appears increased in triple versus doublet therapy,^{17,21,26,31,58} and this must be considered when selecting therapy. For some patients, prior toxicity may result in the selection of doublet versus triplet therapy. The ENDEAVOR trial (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01568866) demonstrated the superiority of the doublet carfilzomib plus dexamethasone to bortezomib plus dexamethasone in both PFS and OS⁵² in relapsed multiple myeloma. In subgroup analyses, carfilzomib, dexamethasone was superior to bortezomib, dexamethasone regardless of cytogenetic risk,⁴⁴ number of prior therapy lines,⁹⁴ or prior exposure to bortezomib or lenalidomide.⁹⁴ Overall, the selection of doublet versus triplet therapy should be individualized.

The best triplet or how to sequence triplet or doublet therapy in the relapse or refractory setting remains unclear. Published RCTs in relapsed myeloma comparing individual triplets or novel agents in triplet combination are lacking. Several network meta-analyses have been performed to ascertain which combination or type of novel agent was more efficacious, with variable results and no obvious conclusion.^{9,10,24,31,60} Because the optimal sequence of therapies is unknown and most patients receive between two to more than 10 lines of therapy for relapsed disease, the general strategy has been to use all approved drugs in rational sequential combinations (ie, immunomodulatory drug plus PI plus steroid followed by second-generation immunomodulatory drug plus monoclonal antibody plus steroid followed by second-generation PI plus alkylator plus steroid, and so on).

Although clinical trials are preferred at all treatment time points, as patients become multiply relapsed and resistance develops to immunomodulatory drugs, PI, and antibodies, referral for a novel clinical trial can be considered. In addition, the use of chemotherapeutic agents such as cyclophosphamide, melphalan, or panobinostat¹¹² may also be considered.

- Zu Recommendation 7.5. “Prior therapies should be taken into consideration when selecting the treatment at first relapse. A monoclonal antibody–based regimen in combination with an immunomodulatory drug and/or PI should be considered. Triplet regimens are preferred based on tolerability and comorbidities.”:

Literature review and clinical interpretation. In the past decade, there has been tremendous progress in the treatment of multiple myeloma, with a number of agents/combinations being approved by the FDA, including monoclonal antibodies (daratumumab, elotuzumab), histone deacetylase inhibitors (panobinostat), PIs (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), and immunomodulatory drugs (lenalidomide, thalidomide, pomalidomide) along with historical alkylators and anthracyclines. This wealth of treatment options makes it challenging for the treating clinician to select which drugs to use, as well as when to use them and in what order.

In general, these regimens are tried sequentially based on many factors, including availability, prior therapy, and toxicity profile, as there are no randomized trials available to guide specific treatment sequences.

In the 2017 Journal of Clinical Oncology article by van Beurden-Tan et al,⁹ they aimed to synthesize all efficacy evidence, enabling a comparison of all current treatments for relapsed multiple myeloma. They combined evidence from 17 phase III RCTs, including 16 treatments. Of 16 treatment options, the combination of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone was the best option in terms of both ranking and probability of being the best treatment. All three best-treatment options are triple-combination regimens, and all are in combination with lenalidomide and dexamethasone (with daratumumab, carfilzomib, or elotuzumab). This is in line with earlier observations that triplet combinations are better than doublets⁹ and are preferred if tolerated as outlined above.

Prior treatments are important in deciding which regimen will be used. Patients who relapse more than 1 year after their treatment will likely respond to a repeat course of the previous therapy. If patients relapse during therapy or within 1 year of completing therapy, they are considered less sensitive to these agents and should be treated accordingly. For example, in patients progressing on lenalidomide maintenance therapy, salvage therapy with bortezomib and a monoclonal antibody can be considered. In bortezomib-refractory cases, lenalidomide with monoclonal antibody can be used. In double-refractory cases, pomalidomide combinations with monoclonal antibodies¹⁷² or cyclophosphamide¹⁷³ are reasonable options.

This is particularly important in high-risk patients. Lui et al²⁰⁹ performed a meta-analysis in relapsed multiple myeloma including patients with del(17p). Thirteen prospective studies were evaluated involving 3,187 patients with multiple myeloma and 685 with del (17p). The authors concluded that combined therapy (triplets and doublets) with second-generation PIs, monoclonal antibodies, and immunomodulatory drugs are associated with improved outcomes in patients with del (17p).

Evidenztabelle im Supplement der Publikation abgebildet

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten

- die bereits mit den drei Hauptwirkstoffklassen behandelt wurden (mindestens ein immunmodulatorisches Arzneimittel, ein Proteasom-Inhibitor und ein Anti-CD38-Antikörper) und refraktär gegenüber der letzten Therapielinie sind

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch ausgesprochen heterogene Krebserkrankung. Erstes Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen bzw. der Vermeidung des Entstehens neuer Krankheitsfolgen. Dies erfolgt unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Bisher ist das MM meist eine inkurable Erkrankung, die Therapie ist überwiegend eine kontinuierliche Therapie.

Das Kollektiv der Patienten, die mindestens drei vorherige Therapien einschl. einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem Anti-CD38-Antikörper erhalten haben, ist heterogen. Das ist zum einen durch die biologische und klinische Vielfalt der Grundkrankheit, zum anderen durch die Erfahrungen aus den vorherigen Therapien bedingt.

Grundsätzlich ist die Prognose der Patienten trotz der Fortschritte, die in den vergangenen Jahren in der Behandlung erzielt wurden, eingeschränkt. Patienten, die gegen einen Anti-CD38 Antikörper, einen Proteasominhibitor und einen Immunmodulator refraktär sind, haben eine Überlebensprognose von unter 10 Monaten. Es besteht weiterhin ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf für diese Patientengruppe.

Standard ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der neuen Arzneimittel (Belantamab Mafodotin, Elotuzumab, Isatuximab, Ixazomib, Panobinostat, Selinexor). Bei fortgeschrittenen Rezidiven können auch konventionelle Zytostatika (Bendamustin, liposomales Doxorubicin) unter Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen erwogen werden.

Fragestellung

Der therapeutische Standard hat sich seit unserer letzten Stellungnahme zu diesem Thema nicht grundlegend geändert.

Stand des Wissens

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch sehr heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, Nierenfunktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz [1]. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und führt zu einer früheren Therapieeinleitung. So beinhaltet die Diagnostik jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen, die MR-tomographisch noch vor dem Entstehen der klassischen Osteolysen detektierbar sind und sich in der Folge in solche entwickeln. Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [1, 2]. Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.

Die Einleitung einer Therapie ist bei symptomatischem Multiplem Myelom nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) indiziert. Bestandteil der Definition sind die sogenannten CRAB-Kriterien, erweitert durch zyto-/histologische, radiologische und serologische Parameter [3, 4].

Erstes Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Langfristiges Ziel ist die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.

Das Patientenkollektiv in fortgeschrittenen Therapielinien ist noch inhomogener aufgrund der zusätzlichen Ergebnisse und möglichen Folgeerscheinungen der Erstlinientherapie. und dem ständigen Wandel bzw. der ständigen Modifikation der Erst- und Zweitlinientherapie. Die Rezidivpopulation reicht somit von Patienten, die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Patienten, die im Bereich von Monaten vor Eintritt der Rezidivtherapie bereits mit den neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden. Dies betrifft vor allem die Etablierung der immunmodulatorischen Substanzen in der Erstlinienbehandlung und nun auch die rasche Implementierung von Daratumumab in der ersten Therapielinie.

Da dies bis vor in jüngster Zeit die Schlüsselsubstanzen der Rezidivtherapie waren, hat deren Anwendung in der Erstlinientherapie für die Gestaltung der Rezidivbehandlung besondere Bedeutung.

Darüber hinaus hat sich die Nomenklatur aktuell geändert: Noch vor 2 Jahren wurde eine Therapie nach Bortezomib und einem Immunmodulator als Drittlinientherapie bezeichnet. Durch die Integration der Kombinationen Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason und Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason in den Standard der Erstlinientherapie muss die frühere Drittlinientherapie jetzt als Zweitlinientherapie bezeichnet werden. Transparenter ist hier eine Beschreibung der Art der Vortherapien bzw. ihre Definition anhand der Substanzklassen anstelle einer formalen Definition.

Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der vorhergehenden Therapie, dem phänotypischen Bild des Rezidivs, der Verträglichkeit bzw. Komorbiditäten. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der vorherigen Therapie kann bei der Zweit- oder Drittlinientherapie zwischen Arzneimitteln aus einer anderen oder der derselben Substanzklasse gewählt werden. Bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ist ein Wechsel der Substanzklasse indiziert. Die neuen Arzneimittel sowie die möglichen Kombinationen sind sehr vielfältig und erlauben auch eine Sequenztherapie. Diese wird an das Krankheitsbild, die Vortherapie(n) und Komorbiditäten angepasst.

Dreifachkombinationen mit einem oder zwei der neuen Arzneimittel sind in der Regel wirksamer als Zweifachkombinationen. Aktuell stehen mehrere gleichwertige, in der Regel in randomisierten Phase III Studien etablierte Kombinationstherapien zur Verfügung. Durch die uneinheitliche Erstlinientherapie ergeben sich unterschiedliche Konstellationen. Wesentliche Kriterien bei der Wahl der Zweitlinientherapie sind die Zusammensetzung und das Ansprechen auf die Erstlinientherapie, i. e. Dauer und Tiefe der Remission sowie Verträglichkeit.

Wichtig ist auch die Berücksichtigung der Einschlusskriterien der Studien und die Tiefe der bisherigen Informationen. So gibt es bisher keine ausreichende Evidenz für die erneute Wirksamkeit von Daratumumab nach Vortherapie mit Daratumumab oder von Isatuximab nach Daratumumab. Auch gibt es Hinweise auf eine eingeschränkte Wirksamkeit von Lenalidomid in den verschiedenen Kombination nach einer Lenalidomid-haltigen Vortherapie.

Die aktuellen Daten für wirksame Therapien nach Vorbehandlung mit einer immunmodulierenden Substanz, einem Proteasom-Inhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper können folgendermaßen zusammengefasst werden (alphabetische Reihenfolge):

- Immunmodulierende Substanzen können in einer späteren Therapielinie erneut eingesetzt werden, präferenziell ein anderes Präparat, z. B. Pomalidomid.
- Proteasom-Inhibitoren können ebenfalls in einer späteren Therapielinie erneut eingesetzt werden, präferenziell ein anderes Präparat, z. B. Carfilzomib oder Ixazomib.
- Wiederholung der Induktions- und Konsolidierungstherapie aus der Erstlinientherapie bei Patienten mit langer, tiefer Remission und guter Verträglichkeit; als Orientierung ist eine Remissionsdauer von >2 Jahren geeignet.

Neue, in dieser Indikation zugelassene Substanzen und Kombinationen sind (alphabetische Reihenfolge):

- Belantamab Mafodotin führte in einer Phase-II-Studie bei Patient*innen mit Refraktärität auf mindestens einen Proteasom-Inhibitor, eine immunmodulierende Substanz und einen Anti-CD38-Antikörper zu einer Remissionsrate von 32% mit einer medianen Remissionsdauer von 11 Monaten [5].

- Elotuzumab/Pomalidomid/Dexamethason führte gegenüber Pomalidomid/Dexamethason zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit [6].
- Isatuximab führte bei Patient*innen mit mindestens zwei Vorbehandlungen, darunter einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator, in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid/Dexamethason zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit [7].
- Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason führte gegenüber Lenalidomid/Dexamethason zu einer Erhöhung der Remissionsrate, der Rate tiefer Remissionen und zur Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit [8].
- Panobinostat führte in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason gegenüber Bortezomib/Dexamethason zu einer Verlängerung der progressionsfreien, nicht der Gesamtüberlebenszeit [9].
- Pomalidomid führte in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason gegenüber einer hochdosierten Dexamethason-Therapie zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit sowie zu einer Steigerung der Remissionsrate [10]. Die zusätzliche Kombination mit Cyclophosphamid steigert die Ansprechrate, aber auch die hämatologische Toxizität.
- Selinexor führte bei Patient*innen nach mindestens 4 Vortherapien zu einer Remissionsrate von 25,3% und einem Median der Remissionsdauer von 4 Monaten [11].
- Selinexor/Bortezomib/Dexamethason führte bei Patient*innen nach mindestens 4 Vortherapien zu einer Remissionsrate von 25,3% und einem Median der Remissionsdauer von 4 Monaten [12].
- Zytostatika: Wirksame ‚klassische‘ Zytostatika sind Bendamustin [13], Cyclophosphamid, Doxorubicin [14] und Melphalan, jeweils als Monotherapie oder in Kombinationen. Dazu gehören auch Therapieregime wie z.B. Bendamustin + Velcade/Bendamustin + Carfilzomib, VDT PACE oder DCTP, vor allem bei extramedullärer Manifestation.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der o.g. Indikation die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja

Die unterschiedlichen Behandlungsentscheidungen sind im Vorschlag einer Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes abgebildet.

Referenzen

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28(suppl 4):iv52-iv61, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx096](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096)
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 15:e538-548, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)

4. Rajkumar SV: Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ Book 35:e418-e423, 2016. DOI: [10.14694/EDBK_159009](https://doi.org/10.14694/EDBK_159009)
5. Lonial S, Lee HC, Badros A et al.: Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol 21:207-221, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30788-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30788-0)
6. Dimopoulos M, Dytfeld D, Grosicki S et al.: Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 379:1811-1822, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1805762](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805762)
7. Moreau P, Dimopoulos M, Mikhael J et al.: Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet 397:2361-2371, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00592-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00592-4)
8. Moreau P, Masszi T, Grzasko N et al.: Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 374:1621-1634, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1516282](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516282)
9. San Miguel J, Hungria VT, Yoon SS et al.: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. Lancet Oncol 15:1195-1206, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70440-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70440-1)
10. Richardson PG, Oriol A, Beksac M et al.: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 20:781-794, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30152-4)
11. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al.: Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. N Engl J Med 381: 727–738, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903455](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903455)
12. Grosicki S, Simonova M, Spicka I et al.: Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 396:1563-1573, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32292-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32292-3)
13. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K et al.: Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone - a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). J Cancer Res Clin Oncol 132:205-212, 2006. DOI: [10.1007/s00432-005-0074-4](https://doi.org/10.1007/s00432-005-0074-4)
14. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al.: Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. J Clin Oncol. 25:3892–3901, 2007. DOI: [10.1200/JCO.2006.10.5460](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.5460)