



Zusammenfassende Dokumentation

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

Isatuximab

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

Vom 19. Februar 2026

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	28
4.	Verfahrensablauf	28
5.	Beschluss	30
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	38
B.	Bewertungsverfahren.....	39
1.	Bewertungsgrundlagen	39
2.	Bewertungsentscheidung	39
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
2.2	Nutzenbewertung	39
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	40
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	41
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	46
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	47
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	47

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	49
5.1	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	49
5.2	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	78
5.3	Stellungnahme von Johnson & Johnson	82
5.4	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	93
5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) und der German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG).....	103
D.	Anlagen	122
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	122
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	131

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

Am 18. Juli 2025 hat Isatuximab die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 12. August 2025, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8

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

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

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 17. November 2025 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

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

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Isatuximab (Sarclisa) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.02.2026):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

¹ Allgemeine Methoden, Version 8.0 vom 19.12.2025. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

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

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

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

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen

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

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

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

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

- zu 1. Bezogen auf den Zulassungsstatus stehen zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, die Chemotherapeutika Carmustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Melphalan und Vincristin; der Proteasom-Inhibitor Bortezomib, der CD38-Antikörper Daratumumab, die immunmodulatorischen Substanzen Lenalidomid und Thalidomid sowie die Glucocorticoide Dexamethason, Prednisolon und Prednison zur Verfügung.
- zu 2. Grundsätzlich kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet die autologe sowie die allogene Stammzelltransplantation in Betracht.
- zu 3. Es liegen im Anwendungsgebiet des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms folgende Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (§ 35a SGB V) vor:
 - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Beschluss vom 15. Mai 2025)
 - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (Beschluss vom 20. August 2020)

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use):

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

Zudem liegt ein Beschluss vom 19.01.2017 zur Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand 17. Juni 2021) vor – Anlage II: Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind (Beschluss vom 19.01.2017):

- Autologe Mehrfachtransplantation (Tandemtransplantation) bei Multiplem Myelom
 - Allogene Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom in der Erstlinientherapie
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und

Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.

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

Aus der Recherche geht insgesamt eine umfängliche Evidenz aus systematischen Übersichtsarbeiten und relevanten Leitlinien zu Behandlungsoptionen für Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom hervor, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

Demnach werden die Patientinnen und Patienten vorab der autologen Stammzelltransplantation standardmäßig mit einer Induktionstherapie behandelt. Für diese wird in der vorliegenden Evidenz auf eine Drei- oder Vierfachkombination abgestellt, welche einen Proteasom-Inhibitor enthalten soll. Hierfür kommen die zugelassenen Kombinationen Bortezomib mit Thalidomid und Dexamethason (VTd) und Daratumumab mit Bortezomib und Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) infrage. Für die Kombinationstherapie Daratumumab mit Bortezomib und Thalidomid und Dexamethason hatte der G-BA mit Beschluss vom 20. August 2020 gegenüber Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Die beiden Kombinationstherapien D-VTd und VTd werden als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien für die Behandlungsphase der Induktionstherapie erachtet.

Weiterhin kommt die Kombination Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason als Induktionstherapie infrage. Letztere ist gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie angezeigt.

Bei der Kombination Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VRd) handelt es sich um eine weitere zugelassene Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. In der Nutzenbewertung zu Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason war ein Zusatznutzen nicht belegt (Beschluss vom 15. Mai 2025). Wie oben beschrieben, empfehlen die vorliegenden Leitlinien als Induktionstherapie eine Drei- oder Vierfachkombination. In der schriftlichen Äußerung der DGHO wird die Vierfachkombination bestehend aus Anti-CD38 Antikörper (Daratumumab oder Isatuximab) + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason als Standard in der Erstlinientherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen. Die Kombinationstherapie VRd wird als eine weitere Behandlungsoption für die Induktionstherapie in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

In den vorliegenden Leitlinien sowie in den Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren wird ebenfalls auf die Dreifachkombination bestehend aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason abgestellt. Im Rahmen eines abgeschlossenen Zulassungsverfahrens der European Medicines Agency (EMA) zu Lenalidomid (Revlimid) zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms

wurde jedoch festgestellt, dass für Erwachsene, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, auf Basis der vorgelegten Evidenz keine Schlussfolgerungen weder hinsichtlich einer Überlegenheit noch einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie gezogen werden können². Demgemäß wird die Kombinationstherapie aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Phase der Induktionstherapie bestimmt.

Im Anschluss an die Induktionstherapie folgt eine Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation. Für die Hochdosistherapie stellt Melphalan gemäß Leitlinien den Standard dar.

Eine konsolidierende antineoplastische Therapie im Anschluss an die autologe Stammzelltransplantation konnte bisher keinen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen und kann basierend auf der vorliegenden Evidenz nicht als Standard angesehen werden. Hierbei ist das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren. Lediglich bei Anwendung einer D-VTd- oder D-VRd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd bzw. D-VRd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab.

Das vorliegende zugelassene Anwendungsgebiet von Isatuximab bezieht sich ausschließlich auf die Induktionsbehandlung von Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. Das Therapiekonzept für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, umfasst neben der Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation, auch eine Erhaltungstherapie, für die aus den Leitlinien eindeutige Empfehlungen hervorgehen. Da die Erhaltungstherapie sowie die Konsolidierungstherapie nicht Teil der vorliegenden Zulassung von Isatuximab sind, werden diese nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

² European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Revlimid. 28 March 2019 URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0102-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

In der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden neben der Induktionstherapie auch auf die Konsolidierungstherapie sowie Erhaltungstherapie als Teil des gesamten Therapiekonzepts abgestellt.

Das vorliegende zugelassene Anwendungsgebiet von Isatuximab bezieht sich ausschließlich auf die Induktionsbehandlung von Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. Darauf bezugnehmend erhebt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme zur Nutzenbewertung den Einwand, dass die Erhaltungstherapie von der Zulassung von Isatuximab nicht umfasst sei, weshalb die Erhaltungstherapie auch nicht als ein Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage käme. Diesem Einwand folgend wird vom G-BA in der für den vorliegenden Beschluss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie die Erhaltungstherapie nicht aufgenommen. In diesem Zusammenhang wird in der Folge - ausgehend vom Wortlaut des zugelassenen Anwendungsgebiets von Isatuximab - auch die Konsolidierungstherapie nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab.

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

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

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Isatuximab wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung Ergebnisse der laufenden, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie GMMG-HD7 vorgelegt, die Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason vergleicht.

Insgesamt wurden 662 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert. Die Randomisierung für die Induktionsphase erfolgte stratifiziert nach Krankheitsstadium (Stadium I/II versus Stadium III versus nicht klassifiziert; gemäß International Staging System). Die Studie läuft seit dem 18.10.2018 ausschließlich an Studienzentren in Deutschland und ist bis März 2027 geplant.

Die Studienbehandlung gliedert sich in zwei Phasen: Teil 1 Induktion und Intensivierung sowie Teil 2 Erhaltung. Die Zulassung basiert auf Teil 1. Teil 2 läuft derzeit noch und ist nicht Bestandteil der Zulassung. Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen ausschließlich Daten aus Teil 1 der Studie vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen ist eine Betrachtung des gesamten Therapiekonzepts der Erstlinientherapie (Induktion, Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation, Konsolidierung und Erhaltung) erforderlich.

Als Induktionstherapie erhalten die Patientinnen und Patienten der Studie GMMG-HD7 nach der Randomisierung in beiden Studienarmen für 3 Zyklen (1 Zyklus entspricht 6 Wochen) eine Behandlung mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason. Im Interventionsarm erfolgt die

Behandlung zusätzlich in Kombination mit Isatuximab. Danach folgt eine Stammzellmobilisierung, eine Hochdosistherapie mit Melphalan und eine autologe Stammzelltransplantation. Vor der Erhaltungstherapie wurden alle Patientinnen und Patienten erneut randomisiert, entweder auf eine Kombinationstherapie mit Lenalidomid + Isatuximab oder eine Monotherapie mit Lenalidomid, jeweils verabreicht in einem 28-tägigen Zyklus bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten von nicht-akzeptabler Toxizität oder bis maximal 3 Jahren.

Primärer Endpunkt der Studie ist die minimale Resterkrankungs-(MRD)-Negativitätsrate und das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Es liegen insgesamt zwei Datenschnitte vor:

- 1. Datenschnitt vom 21.04.2021
- 2. Datenschnitt vom 31.01.2024

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird der letzte Datenschnitt vom 31.01.2024 herangezogen. Dieser Datenschnitt beinhaltet die finalen Daten des PFS nach der ersten Randomisierung (Teil 1 der Studie).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die in der Studie GMMG-HD7 im Vergleichsarm eingesetzte Induktionstherapie mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (VRd) entspricht keiner der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmten Optionen für die Induktionstherapie.

Bezüglich der Induktionstherapie mit VRd wurde im Rahmen eines abgeschlossenen Zulassungsverfahrens der EMA zu Lenalidomid (Revlimid) zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms festgestellt, dass für Erwachsene, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, auf Basis der vorgelegten Evidenz keine Schlussfolgerungen weder hinsichtlich einer Überlegenheit noch einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie gezogen werden können¹¹. Die EMA hat daher für VRd keine positive Empfehlung für eine Zulassung für Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, ausgesprochen bzw. die positive Empfehlung auf Patientinnen und Patienten, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, eingeschränkt. Im entsprechenden European Public Assessment Report (EPAR)¹¹ wurde diesbezüglich ausgeführt, dass sich die EMA erneut mit der Frage der Zulassung von VRd für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, befassen wird, sobald neue geeignete Evidenz zu dieser Fragestellung vorliegt. Seit dieser Entscheidung der EMA zum dargelegten Sachverhalt liegen jedoch keine geeigneten neuen Studien vor, die eine erneute Bewertung dieser Fragestellung ermöglichen. Demgemäß wird die Kombinationstherapie aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Phase der Induktionstherapie bestimmt.

Demgegenüber wurde von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren ausgeführt, dass VRd eine relevante Therapieoption in der Induktionstherapie darstellt und eine Induktionstherapie mit VRd auch dem deutschen Versorgungskontext entspricht.

Fazit:

Insgesamt entspricht die in der Studie GMMG-HD7 im Vergleichsarm durchgeführte Induktionstherapie mit VRd nicht der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie. Damit ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie GMMG-HD7 nicht umgesetzt und die Studie somit für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Ein

Zusatznutzen für Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

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

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:

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

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason hat der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, offene, randomisierte Studie GMMG-HD7 vorgelegt, in welcher Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (VRd) verglichen wird.

Die in der Studie GMMG-HD7 im Vergleichsarm eingesetzte Induktionstherapie mit VRd entspricht keiner der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmten Optionen für die Induktionstherapie.

Bezüglich der Induktionstherapie mit VRd wurde im Rahmen eines abgeschlossenen Zulassungsverfahrens der EMA zu Lenalidomid (Revlimid) zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms festgestellt, dass für Erwachsene, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, auf Basis der vorgelegten Evidenz keine Schlussfolgerungen weder hinsichtlich einer Überlegenheit noch einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie gezogen werden können. Demgemäß wurde die Induktionstherapie mit VRd vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Phase der Induktionstherapie bestimmt.

Zusammenfassend ist die Studie GMMG-HD7 für die Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Somit liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen Isatuximab in Kombination mit Bortezomib und Lenalidomid und Dexamethason in der Behandlung von

Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, nicht belegt ist.

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

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

Im vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossier liegt tendenziell eine Unterschätzung der als Ausgangsbasis herangezogenen vorläufigen Inzidenz von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation infrage kommen, für das Jahr 2022 vor.

Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Daratumumab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 15. Mai 2025). Hier liegt eine validere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Sarclisa (Wirkstoff: Isatuximab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Februar 2026):

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

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Dezember 2025). Für die Berechnung der Therapiekosten wird in der Regel der nach der Veröffentlichung der Nutzenbewertung nächstliegende aktualisierte Stand der Lauer-Taxe zugrunde gelegt.

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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

Stationäre Behandlungen

Einige Behandlungsoptionen werden stationär durchgeführt. Berechnungsgrundlage der stationären Kosten bilden die Fallpauschalenerlöse, die sich aus den Bewertungsrelationen der jeweiligen DRG (Diagnosis Related Group, diagnosebezogene Fallgruppierung) multipliziert mit dem Bundesbasisfallwert 2025 (4 394,22 €) ergeben. Des Weiteren wird der Pflegeerlös in den stationären Kosten berücksichtigt. Dieser ergibt sich aus der mittleren Verweildauer der betreffenden DRG multipliziert mit dem Pflegeentgeltwert § 15 Abs. 2a KHEntgG (ab dem 28. März 2024: 250 €) und der behandlungsspezifischen Pflegeerlösbewertungsrelation. Die Berechnung der Kosten der stationären Behandlungen wird im Folgenden auf Grundlage des DRG-Fallpauschalen-Katalogs 2025 und des Pflegeerlöskatalogs 2025, des Bundesbasisfallwerts des Jahres 2025 sowie des Pflegeentgeltwerts gemäß § 15 Absatz 2a KHEntgG vereinheitlicht, da der Bundesbasisfallwert für das Jahr 2026 zum Zeitpunkt der Kostenberechnung (15. Dezember 2025) noch nicht verfügbar war.

Behandlungsdauer:

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstagen/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason				
Isatuximab	<u>42-Tage-Zyklus:</u> <u>Zyklus 1:</u> Tag 1, 8, 15, 22 und 29 <u>Zyklus 2 – 3:</u> Tag 1, 15 und 29	3	5 (Zyklus 1) 3 (Zyklus 2 – 3)	11
Bortezomib	<u>42-Tage-Zyklus:</u> Tag 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32	3	8	24
Lenalidomid	An den Tagen 1 – 14 und 22 – 35 eines 42- Tage-Zyklus	3	28	84
Dexamethason p.o. /i.v. ³	An den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 22, 23, 25, 26, 29, 30, 32 und 33 eines 42- Tage-Zyklus	3	17	51
Hochdosischemotherapie und anschließende autologe Stammzelltransplantation				
Stammzellentnahme	einmalig		4,2 – 5,0 (mittlere Verweildauer)	4,2 – 5,0
Hochdosischemotherapie + autologe Stammzelltransplantation	einmalig		19 (mittlere Verweildauer)	19,0

³ An Tagen der Isatuximab-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis intravenös als Prämedikation angewendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd)				
Induktion				
Bortezomib	An den Tagen 1, 4, 8 und 11 eines 28-Tage-Zyklus	4 – 6	4	16 – 24
Thalidomid	Tag 1 – 28 eines 28-Tage-Zyklus	4 – 6	28	112 – 168
Dexamethason p.o.	An den Tagen 1, 2, 3, 4, 8, 9, 10 und 11 eines 28-Tage-Zyklus	4 – 6	8	32 – 48
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation				
Stammzellentnahme	einmalig		4,2 – 5,0 (mittlere Verweildauer)	4,2 – 5,0
Hochdosischemotherapie + autologe Stammzelltransplantation	einmalig		19,0 (mittlere Verweildauer)	19,0
Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie, infrage; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)				
Induktion				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 eines 21-Tage Zyklus	3 – 4	4	12 – 16
Cyclophosphamid	Tag 1 eines 21-Tage Zyklus	3 – 4	1	3 – 4
Dexamethason	An den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 eines 21-Tage Zyklus	3 – 4	8	24 – 32
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Stammzellentnahme	einmalig		4,2 – 5,0 (mittlere Verweildauer)	4,2 – 5,0
Hochdosischemotherapie + autologe Stammzelltransplantation	einmalig		19,0 (mittlere Verweildauer)	19,0
Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd)				
Induktion				
Daratumumab	28 -Tage Zyklus: <u>Zyklus 1 – 2</u> 1 x alle 7 Tage <u>Zyklus 3 – 4</u> 1 x alle 14 Tage	4	<u>Zyklus 1 – 2:</u> 4 <u>Zyklus 3 – 4:</u> 2	12
Bortezomib	Tag 1, 4, 8 und 11 eines 28 - Tage Zyklus	4	4	16
Thalidomid	Tag 1 – 28 eines 28- Tage-Zyklus	4	28	112
Dexamethason ⁴	<u>Zyklus 1 – 2:</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 <u>Zyklus 3 – 4:</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, und 16 eines 28 - Tage-Zyklus	4	4	16
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation				
Stammzellentnahme	einmalig		4,2 – 5,0 (mittlere Verweildauer)	4,2 – 5,0
Hochdosischemotherapie + autologe Stammzelltransplantation	einmalig		19,0 (mittlere Verweildauer)	19,0
Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VRd)				
Induktion				

⁴ An den Tagen der Daratumumab-Injektion wird die Dexamethason-Dosis als Prämedikation angewendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Daratumumab	<u>Zyklus 1 – 2</u> Tag 1, 8, 15 und 22 <u>Zyklus 3 – 4</u> Tag 1 und 15 eines 28 - Tage-Zyklus	4	<u>Zyklus 1 – 2:</u> 4 <u>Zyklus 3 – 4:</u> 2	12
Bortezomib	Tag 1, 4, 8 und 11 eines 28 -Tage Zyklus	4	4	16
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28- Tage-Zyklus	4	21	84
Dexamethason ⁵	An den Tagen 1 – 4 und 9 – 12 eines 28- Tage-Zyklus	4	7	28
Hochdosischemotherapie und anschließende autologe Stammzelltransplantation				
Stammzellentnahme	einmalig		4,2 – 5,0 (mittlere Verweildauer)	4,2 – 5,0
Hochdosischemotherapie + autologe Stammzelltransplantation	einmalig		19,0 (mittlere Verweildauer)	19,0

⁵ An den Tagen der Daratumumab-Gabe wird die Dexamethason-Dosis als Prämedikation angewendet.

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁶.

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

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason					
Induktion					
Isatuximab	10 mg/ kg	777 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	11	11 x 500 mg + 33 x 100 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	24	24 x 2,5 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	84	84 x 25 mg
Dexamethason p.o	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	40	40 x 20 mg
Dexamethason i.v.	20 mg	20 mg	5 x 4 mg	11	55 x 4 mg
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation					
	einmalig				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd)					
Induktion					
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	16 – 24	16 x 2,5 mg – 24 x 2,5 mg
Thalidomid	<u>Zyklus 1</u> Tag 1 – 14: 50 mg	<u>Zyklus 1</u> Tag 1 – 14: 50 mg	<u>Zyklus 1</u> Tag 1 – 14 1 x 50 mg	112 – 168	112 x 50 mg – 14 x 50 mg +

⁶ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	<u>Tag 15 – 28</u> 50 mg – 100 mg <u>Zyklus 2 – 6</u> 50 mg – 200 mg	<u>Tag 15 – 28</u> 50 mg – 100 mg <u>Zyklus 2 – 6</u> 50 mg – 200 mg	<u>Tag 15 – 28</u> 1 x 50 mg – 1 x 100 mg <u>Zyklus 2 – 6</u> 1 x 50 mg – 2 x 100 mg		294 x 100 mg
Dexamethason p.o.	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	32 – 48	32 x 40 mg – 48 x 40 mg
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation					
	einmalig				
Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie, infrage; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)					
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	12 – 16	12 x 2,5 mg – 16 x 2,5 mg
Cyclophosphamid	900 mg/m ² = 1 719 mg	1 719 mg	2 x 1 000 mg	3 – 4	6 x 1 000 mg – 8 x 1 000 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	24 – 32	24 x 40 mg – 32 x 40 mg
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation					
	einmalig				
Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd)					
Induktion					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	12	12 x 1 800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	16	16 x 2,5 mg
Thalidomid	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	112	112 x 100 mg
Dexamethason ⁴	<u>Zyklus 1 – 2</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 <u>und Zyklus</u> <u>3 – 4</u> Tag 1 und 2: 40 mg	40 mg	1 x 40 mg	10	10 x 40 mg
Dexamethason ⁴	<u>Zyklus 3 – 4</u> Tag 8, 9, 15, und 16: 20 mg	20 mg	1 x 20 mg	6	6 x 20 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation					
	einmalig				
Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VRd)					
Induktion					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	12	12 x 1 800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ² = 2,5 mg	2,5 mg	1 x 2,5 mg	16	16 x 2,5 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	84	84 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	28	28 x 40 mg
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation					
	einmalig				

Kosten:

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

Stationäre Behandlungen:

Be-rechnungs-jahr	DRG	Mitt-lere Ver-wei-lauer [d]	DRG-Bewer-tungs-relation (Haupt-abtei-lung)	Bundes-basisfall-wert	Pflege-erlös-bewer-tungs-relation	Pflege-entgelt-wert	Fallpau-schalenerlös	Pflegeerlös	Summe Fallpau-schalenerlös und Pflegeerlös
Zu bewertendes Arzneimittel									
Hochdosisschemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation									
Stammzellentnahme									
2025	A42C	4,2	0,809	4 394,22 €	0,843	250 €	3 554,92 €	885,15 €	4 440,07 €
oder									
2025	R61H	5,0	0,609	4 394,22€	0,8204	250 €	2 676,08 €	1 025,50 €	3 701,58 €
Stammzelltransplantation									
2025	A15D	19	3,823	4 394,22 €	1,0538	250 €	16 799,10 €	5 005,55 €	21 804,65 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie									
Hochdosisschemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation									
Stammzellentnahme									
2025	A42C	4,2	0,809	4 394,22 €	0,843	250 €	3 554,92 €	885,15 €	4 440,07 €
oder									
2025	R61H	5,0	0,609	4 394,22€	0,8204	250 €	2 676,08 €	1 025,50 €	3 701,58 €
Stammzelltransplantation									
2025	A15D	19	3,823	4 394,22 €	1,0538	250 €	16 799,10 €	5 005,55 €	21 804,65 €

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungs-größe	Kosten (Apotheken abgabe-preis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie-bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Isatuximab 100 mg	1 IFK	333,96 €	1,77 €	17,86 €	314,33 €
Isatuximab 500 mg	1 IFK	1 621,58 €	1,77 €	89,32 €	1 530,49 €
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,37 €	1,77 €	8,26 €	175,34 €
Dexamethason 20 mg ⁷	20 TAB	54,09 €	1,77 €	0,00 €	52,32 €
Dexamethason 4 mg ⁷	10 ILO	16,92 €	1,77 €	0,44 €	14,71 €
Lenalidomid 25 mg ⁷	63 HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Lenalidomid 25 mg ⁷	21 HKP	79,08 €	1,77 €	5,36 €	71,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Daratumumab 1 800 mg	1 ILO	5 809,87 €	1,77 €	0,00 €	5 808,10 €
Dexamethason 20 mg ⁷	10 TAB	32,42 €	1,77 €	0,00 €	30,65 €
Dexamethason 40 mg ⁷	10 TAB	46,29 €	1,77 €	0,00 €	44,52 €
Dexamethason 40 mg ⁷	20 TAB	81,59 €	1,77 €	0,00 €	79,82 €
Dexamethason 40 mg ⁷	50 TAB	188,03 €	1,77 €	0,00 €	186,26 €
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,37 €	1,77 €	8,26 €	175,34 €

⁷ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	145,55 €	1,77 €	7,43 €	136,35 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	1 PIJ	33,69 €	1,77 €	1,24 €	30,68 €
Lenalidomid 25 mg ⁷	63 HKP	117,32 €	1,77 €	8,38 €	107,17 €
Lenalidomid 25 mg ⁷	21 HKP	79,08 €	1,77 €	5,36 €	71,95 €
Thalidomid 50 mg	28 HKP	633,82 €	1,77 €	78,78 €	553,27 €
Thalidomid 100 mg	30 UTA	706,69 €	1,77 €	88,00 €	616,92 €

Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; TAB = Tabletten; UTA = Überzogene Tabletten

Stand Lauer-Steuer: 15. Dezember 2025

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen werden in Vertrieb befindliche Packungen mit dem Stand der Lauer-Steuer vom 15. September 2025 sowie Gebührenordnungspositionen (GOP) mit dem Stand des 3. Quartals 2025 des einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM 2025/Q3) zugrunde gelegt.

Screening auf Hepatitis-B-Virus (HBV)

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

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁸. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden.

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

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung.

⁸ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

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.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) (Induktion)							
<i>Prämedikation</i>							
Dexamethason 40 mg, p.o. ⁷	10 TAB x 40 mg	46,29 €	1,77 €	0,00 €	44,52 €	10	44,52 €
Dexamethason 20 mg, p.o. ⁷	10 TAB x 20 mg	32,42 €	1,77 €	0,00 €	30,65 €	2	30,65 €
Paracetamol 500 - 1 000 mg, p.o. ^{7,9}	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	12	3,15 € – 6,02 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		
Dimetinden 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO x 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	12	87,75 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd) (Induktion)							
<i>Prämedikation</i>							
Dexamethason 40 mg, p.o. ⁷	10 TAB x 40 mg	46,29 €	1,77 €	0,00 €	44,52 €	4	44,52 €
Dexamethason 20 mg, p.o. ⁷	10 TAB x 20 mg	32,42 €	1,77 €	0,00 €	30,65 €	8	30,65 €
Paracetamol 500 - 1 000 mg, p.o. ^{7,9}	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	12	3,15 € – 6,02 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		
Dimetinden 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO x 4 mg	26,24 €	1,77 €	6,92 €	17,55 €	12	87,75 €
Daratumumab Lenalidomid Thalidomid							
<i>HBV-Screening</i>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,06 €	1,0	5,06 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,43 €	1,0	5,43 €

⁹ 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 – 1 000 mg zurückgegriffen.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten							

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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

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

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher

beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

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

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

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

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

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

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

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

Benennung

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

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

Ausnahme von der Benennung

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

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

Rechtswirkungen der Benennung

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

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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

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

Referenzen:

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

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen beziehungsweise 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 29. Oktober 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. August 2025 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 12. August 2025 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Isatuximab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 13. August 2025 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Isatuximab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. November 2025 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 17. November 2025 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 8. Dezember 2025.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2026 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Februar 2026 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2026 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. Oktober 2024	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Ggf.: Unterausschuss Arzneimittel	12. August 2025	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	17. Dezember 2025	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2026	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	21. Januar 2026; 04. Februar 2026	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2026	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Februar 2026	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. Februar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Isatuximab

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

Vom 19. Februar 2026

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2026 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. Dezember 2025 (BAnz AT 27.02.2026 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Isatuximab gemäß dem Beschluss vom 7. August 2025 nach Nr. 5 folgende Angaben angefügt:

Isatuximab

Beschluss vom: 19. Februar 2026
In Kraft getreten am: 19. Februar 2026
BAnz AT 13.04.2026 B5

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Juli 2025):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Februar 2026):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹⁰

¹⁰ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A25-105), sofern nicht anders indiziert.

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

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

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

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

circa 1 750 bis 1 910 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: 11. Februar 2026):

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

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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inklusive Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zum Umgang mit den durch Isatuximab bedingten Risiken für Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen (indirekter

Antihumanglobulintest beziehungsweise indirekter Coombs-Test). Die durch Isatuximab induzierten Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen können für circa 6 Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fachpersonal die Patientinnen und Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis 6 Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason	
Induktion	
Isatuximab	27 208,28 €
Bortezomib	4 208,16 €
Lenalidomid	179,12 €
Dexamethason	192,90 €
Gesamt Induktion	31 788,46 €
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation	
Stammzellentnahme	3 701,58 € – 4 440,07 €
Hochdosistherapie mit Melphalan mit autologer Stammzelltransplantation	21 804,65 €
Gesamt	25 506,23 € – 26 244,72 €
Gesamt	
Induktion + Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation	57 294,69 € – 58 033,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd)	
Induktion	
Bortezomib	2 805,44 € – 4 208,16 €
Thalidomid	2 213,08 € – 8 382,28 €
Dexamethason	159,64 € – 186,26 €
Gesamt Induktion	5 178,16 € – 12 776,70 €
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation	
Stammzellentnahme	3 701,58 € – 4 440,07 €
Hochdosistherapie mit Melphalan mit autologer Stammzelltransplantation	21 804,65 €
Gesamt	25 506,23 € – 26 244,72 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Gesamt	
Induktion + Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation	30 684,39 € – 39 021,42 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	10,49 €
Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) [kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie, infrage; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie-]	
Induktion	
Bortezomib	2 104,08 € – 2 805,44 €
Cyclophosphamid	136,35 € – 197,71 €
Dexamethason	124,34 € – 159,64 €
Gesamt Induktion	2 364,77 € – 3 162,79 €
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation	
Stammzellentnahme	3 701,58 € – 4 440,07 €
Hochdosistherapie mit Melphalan mit autologer Stammzelltransplantation	21 804,65 €
Gesamt	25 506,23 € – 26 244,72 €
Gesamt	
Induktion + Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation	27 871,00 € – 29 407,51 €
Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd)	
Induktion	
Daratumumab	69 697,20 €
Bortezomib	2 805,44 €
Thalidomid	2 467,68 €
Dexamethason	75,17 €
Gesamt Induktion	75 045,49 €
Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation	
Stammzellentnahme	3 701,58 € – 4 440,07 €
Hochdosistherapie mit Melphalan mit autologer Stammzelltransplantation	21 804,65 €
Gesamt	25 506,23 € – 26 244,72 €
Gesamt	
Induktion + Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließende autologe Stammzelltransplantation	100 551,72 € – 101 290,21 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	225,73 € – 228,60 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd)	
Induktion	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Daratumumab	69 697,20 €
Bortezomib	2 805,44 €
Lenalidomid	179,12 €
Dexamethason	124,34 €
Gesamt Induktion	72 806,10 €
Hochdosischemotherapie und anschließende autologe Stammzelltransplantation	
Stammzellentnahme	3 701,58 € – 4 440,07 €
Hochdosistherapie mit Melphalan mit autologer Stammzelltransplantation	21 804,65 €
Gesamt	25 506,23 € – 26 244,72 €
Gesamt	
Induktion + Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation	98 312,33 € – 99 050,82 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	225,73 € – 228,60 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 2025)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel					
Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Induktion)					
Isatuximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	5 (Zyklus 1) 3 (Zyklus 2 – 3)	11,0	1 100 €
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	8	24,0	2 400 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) (Induktion)					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	16,0 – 24,0	1 600 € – 2 400 €
Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) (kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie, infrage; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) (Induktion)					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	12,0 – 16,0	1 200 € - 1 600 €
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	3,0 – 4,0	300 € – 400 €
Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) (Induktion)					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	16,0	1 600 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd) (Induktion)					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	16,0	1 600 €

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

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

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

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

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Februar 2026 in Kraft.

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

Berlin, den 19. Februar 2026

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 13.04.2026 B5

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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 12. August 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Isatuximab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 17. November 2025 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

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

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Isatuximab
- **Handelsname:** Sarclisa
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiples Myelom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
- **Vorgangsnummer:** 2025-08-15-D-1235

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.08.2025
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 17.11.2025
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 08.12.2025
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers

Modul 1

(PDF 600,16 kB)

Modul 2

(PDF 496,55 kB)

Modul 3

(PDF 1,49 MB)

Modul 4

(PDF 1,29 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,07 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Isatuximab (Sarclisa)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzell-transplantation geeignet sind

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

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

Stand der Information: August 2025

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 17.11.2025 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 731,02 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 238,71 kB)

Stellungnahmen

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1251/>

17.11.2025 - Seite 2 von 4

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 08.12.2025
 - Mündliche Anhörung: 12.01.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 05.01.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

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

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

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften 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 **08.12.2025** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Isatuximab - 2025-08-15-D-1235*). 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 beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

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

Die mündliche Anhörung am 12.01.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 05.01.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

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

[Verfahren vom 15.02.2025 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 12. Januar 2026 um 13:36Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	04.12.2025
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	08.12.2025
Johnson & Johnson	08.12.2025
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	08.12.2025
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group	09.12.2025

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						
Frau Dr. Atenhan	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Dr. Kienitz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Krefft	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Hainbuch	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Johnson & Johnson						
Frau Eckhard	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Smakula	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau MacDonald	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Pedretti	ja	nein	nein	nein	nein	ja
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group						
Herr Prof. Dr. Goldschmidt	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Knop	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Herr Prof. Dr. Mai	nein	ja	ja	ja	nein	nein

Herr Prof. Dr. Scheid	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	ja	ja	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	04. Dezember 2025
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)
<p>Zur besseren Lesbarkeit wird in dieser Stellungnahme auf die geschlechtsspezifische Formulierung (mit Ausnahme von Zitaten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Berichts Nr. 2134) verzichtet und das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.</p> <p>Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) nimmt im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung durch das IQWiG zu SARCLISA® (Isatuximab) für das folgende Anwendungsgebiet (AWG): „SARCLISA® ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.“</p> <p>Inhalt der Stellungnahme:</p> <p>Teil 1:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Zusammenfassung2. Therapeutischer Bedarf3. zVT<ol style="list-style-type: none">3.1. zVT-Festlegung durch G-BA3.2. VRd als Studienkomparator und zVT4. Fazit <p>Teil 2: Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Nutzenbewertung von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms (NDMM) bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet sind, basiert auf dem ersten Teil der Zulassungsstudie GMMG-HD7. Die GMMG-HD7-Studie besteht insgesamt aus zwei Teilen: Einer Induktionstherapie bestehend aus Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd) mit oder ohne Isatuximab in Teil 1 (Induktionsphase vor Hochdosistherapie und ASZT) und dem Vergleich der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid als Monotherapie oder in Kombination mit Isatuximab in Teil 2 (Erhaltungsphase nach ASZT). Der Effekt von Isatuximab in der Erhaltungstherapie wird aktuell noch in Teil 2 der GMMG-HD7-Studie geprüft, sodass über die Erhaltungstherapie zu diesem Zeitpunkt keine Aussage getroffen werden kann.</p> <p>Der Studienkomparator VRd ist aufgrund der fehlenden Zulassung in diesem AWG seitens der Europäischen Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency, EMA</i>) nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT), obwohl es sich um einen etablierten und in der klinischen Praxis breit genutzten Studienkomparator handelt. Folglich kann für Isatuximab aus Sicht von Sanofi trotz der statistischen Signifikanz und der darauf resultierenden hohen medizinischen Relevanz der Studienergebnisse lediglich aus rein formalen Gründen kein Zusatznutzen gegenüber der zVT abgeleitet werden. Die Ergebnisse von Teil 1 der GMMG-HD7 Studie gegenüber VRd sind im Dossier dargestellt.</p> <p>Weiterhin können nach Ansicht von Sanofi aufgrund aktueller Therapieempfehlungen der Leitlinien auf nationaler und internationaler Ebene für die Induktionstherapie lediglich die beiden Vierfachkombinationen Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason (D-VRd) und</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) Bestandteil der zVT sein. Die vom G-BA weiterhin in der zVT aufgenommenen Dreifachkombinationen Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason (VTd) und Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) erhalten in den Leitlinien aufgrund der in klinischen Studien bewiesenen Überlegenheit der genannten Vierfachkombinationen mit Anti-CD38-Antikörpern im vorliegenden AWG keine Empfehlung mehr.</p> <p>Die Erhaltungstherapie hingegen ist explizit nicht Bestandteil des AWG und darf dementsprechend auch nicht als Teil der zVT benannt werden.</p> <p>Zum Nachweis des medizinischen Nutzens von Isatuximab im AWG liegt mit Teil 1 der GMMG-HD7-Studie eine deutsche, laufende, prospektive, randomisierte, aktiv-kontrollierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie vor, in der Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd) gegenüber Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) verglichen wird. Der direkte Vergleich von Isa-VRd gegenüber VRd in der Induktionstherapie zeigt folgende bedeutsame Vorteile für Isa-VRd:</p> <ul style="list-style-type: none">• Mortalität: Kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben (<i>Overall Survival, OS</i>) ab der ersten Randomisierung zwischen den Behandlungsarmen. Der Median wurde in beiden Studienarmen noch nicht erreicht.• Morbidität:<ul style="list-style-type: none">○ Progression und Therapieansprechen: Eine deutlich verbesserte Wirksamkeit in Form einer klinisch relevanten und statistisch signifikanten Überlegenheit bzgl. der Rate an Patienten, die eine	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Negativität der Minimalen Resterkrankung (MRD-Negativität) bereits am Ende der Induktion erreichen, der Tiefe des Therapieansprechens (Rate an Patienten mit <i>Very Good Partial Response</i>, VGPR) sowie einer Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens (<i>Progression Free Survival</i>, PFS).</p> <ul style="list-style-type: none">○ Patientenberichtete Endpunkte: Es zeigt sich ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Isa-VRd in der insbesondere für das Multiple Myelom relevanten Domäne Fatigue des <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i> (EORTC QLQ-C30). Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung dieses Symptoms war unter Isa-VRd statistisch signifikant länger als unter VRd.● Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Ebenfalls zeigt sich in der Domäne Zukunftsperspektive des patientenberichteten Endpunkts <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20</i> (EORTC QLQ-MY20) unter Isa-VRd im Vergleich zu VRd ein patientenrelevanter Vorteil hinsichtlich der Verzögerung sowohl der ersten als auch der dauerhaften Verschlechterung.● Sicherheit und Verträglichkeit: Die Hinzunahme von Isatuximab zur Dreifachkombination während der Induktion führt nicht zu einem vermehrten Auftreten von schweren UE (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>, CTCAE Grad ≥ 3), SUE oder UE, die zu Therapieabbrüchen führen. Die Sicherheitsprofile der beiden Therapiearme sind vergleichbar.	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt zeigt die Isatuximab-Vierfachkombination im Vergleich zur Dreifachkombination bei den Wirksamkeitsendpunkten eine verbesserte Wirksamkeit mit statistisch signifikanten Vorteilen in der Morbidität und Lebensqualität. Zudem zeigt sich trotz des Vergleichs einer Vierfachkombination mit einer Dreifachkombination ein ausgeglichenes und gutes Verträglichkeitsprofil von Isa-VRd. Somit liegen bei der Wirksamkeit für Isa-VRd gegenüber VRd bereits sehr früh nach der Induktionsphase positive Effekte vor. Das Sicherheitsprofil des Induktionsschemas wird durch die Hinzunahme von Isatuximab nicht beeinträchtigt.</p> <p>2. Therapeutischer Bedarf</p> <p>Auch wenn für einzelne Patienten mittlerweile die Perspektive auf eine langfristige bis dauerhafte Remission durch das Erreichen einer MRD-Negativität und somit einer langfristigen Krankheitskontrolle besteht, gilt das Multiple Myelom weiterhin als nicht heilbar. Daher besteht weiterhin ein hoher Bedarf an neuen Therapieoptionen, die durch das Erreichen einer MRD-Negativität und eines tiefen und langanhaltenden Ansprechens zu einer Langzeitremission und somit zu einem längeren PFS und OS führen.</p> <p>Mit dem Anti-Cluster of Differentiation (CD)38-Antikörper Isatuximab steht eine neue, wirksame und gut verträgliche Therapie zur Induktionsbehandlung von Erwachsenen mit NDMM, die für eine ASZT geeignet sind, zur Verfügung. Der hohe Stellenwert von Isatuximab wird zudem durch die Aufnahme von Isa-VRd als Therapie der ersten Wahl in die aktuellen Empfehlungen der Onkopedia-Leitlinie von Oktober 2024 und der europäischen Leitlinie „<i>Practical guidelines in MM. Update 2025</i>“ der <i>European Hematology Association</i> (EHA) und des <i>European Myeloma Network</i> (EMN) (Onkopedia-Leitlinie und EHA-EMN-Leitlinie) bereits vor Erteilung der Zulassung deutlich (DGHO 2024; Dimopoulos 2025).</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Damit stellt Isatuximab als monoklonaler Anti-CD38-Antikörper in Kombination mit VRd eine neue, wirksame und gut verträgliche Therapieoption zur Induktionsbehandlung von Erwachsenen mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, dar und kann den bestehenden therapeutischen Bedarf decken.</p> <p>3. zVT 3.1. zVT-Festlegung durch G-BA</p> <p>Der G-BA hat die zVT am Tag der Dossiereinreichung, dem 12.08.2025, gegenüber der vorherigen Festlegung im Beratungsgespräch vom 31.10.2024 wie folgt angepasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> • eine Induktionstherapie bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> A. VTd oder VCd oder D-VTd oder D-VRd • gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation • gefolgt von einer Konsolidierungstherapie bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> B. D-VTd (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd) oder D-VRd (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VRd) • gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> C. Lenalidomid D. <p>Nach Ansicht von Sanofi sind in der Induktionstherapie ausschließlich die beiden Vierfachkombinationen D-VRd und D-VTd als zVT zu benennen, da diese gemäß der</p>	<p><u>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind; Induktionsbehandlung</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine <u>Induktionstherapie</u> bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) oder - Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) [kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien den aktuellen und allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im AWG widerspiegeln. Demgegenüber erhalten die Dreifachkombinationen Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason (VTd) und Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd) aufgrund der in klinischen Studien bewiesenen Überlegenheit der genannten Vierfachkombinationen mit Anti-CD38-Antikörpern im vorliegenden AWG keine Empfehlung mehr und werden nicht mehr in den Leitlinien erwähnt (DGHO 2024; Dimopoulos 2025).</p> <p>Das hier zu bewertende, von der EMA zugelassene AWG von Isatuximab umfasst ausschließlich die Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. Daher ist die Erhaltungstherapie explizit nicht Bestandteil des AWG und darf dementsprechend auch nicht als Teil der zVT benannt werden. Der Effekt von Isatuximab in der Erhaltungstherapie wird aktuell noch in Teil 2 der GMMG-HD7-Studie geprüft, sodass über die Erhaltungstherapie keine Aussage getroffen werden kann.</p> <p>3.2. VRd als Studienkomparator und zVT</p> <p>Im Rahmen der GMMG-HD7-Studie wurde Isa-VRd gegenüber der Dreifachkombination VRd untersucht. Aus Sicht von Sanofi ist der Studienkomparator der Zulassungsstudie lediglich aus rein formalen Gründen nicht Teil der zVT.</p> <p>VRd stellt einen in der klinischen Praxis etablierten und von Experten regelhaft verwendeten Studienkomparator im AWG dar, der nach wie vor in der EHA-EMN-Leitlinie als Therapieoption empfohlen wird, falls Vierfachkombinationen nicht verfügbar sind (Dimopoulos 2025; G-BA 2025a; Sonneveld 2024; Stadtmauer</p>	<p>peripheren Polyneuropathie, infrage; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie]</p> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) oder - Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VRd), <p>- gefolgt von einer <u>Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation</u></p> <p><u>Zu VRd:</u></p> <p>In den vorliegenden Leitlinien sowie in den Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren wird ebenfalls auf die Dreifachkombination bestehend aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason abgestellt. Im Rahmen eines abgeschlossenen Zulassungsverfahrens der European Medicines Agency (EMA) zu Lenalidomid (Revlimid) zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms wurde jedoch festgestellt, dass für Erwachsene, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, auf Basis der vorgelegten Evidenz keine Schlussfolgerungen weder</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2024). VRd zeigt im Vergleich zu den vom G-BA in der zVT aufgenommenen Bortezomib-Dreifachkombinationen eine hohe Wirksamkeit sowie ein positives Verträglichkeitsprofil, vor allem in Bezug auf Patienten mit einer Hochrisikozytogenetik oder einem Risiko für Polyneuropathie. Auch aktuell in Deutschland durchgeführte Zulassungsstudien verwenden VRd seit 10 Jahren standardmäßig als Vergleichstherapie. Dies verdeutlicht die Relevanz der Wirkstoffkombination im deutschen Versorgungskontext (G-BA 2025a; Mai 2024; Mai 2025).</p> <p>VRd kann jedoch aus formalen Gründen aufgrund der fehlenden Zulassung durch die EMA nicht als zVT für Erwachsene mit Multiplem Myelom, die für eine ASZT geeignet sind, benannt werden. Im Rahmen des abgeschlossenen Zulassungsverfahrens zu Lenalidomid (REVLIMID®) wurde festgestellt, dass auf Basis der vorhandenen Evidenz keine eindeutigen Schlussfolgerungen hinsichtlich einer Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit von VRd gegenüber der Standardtherapie für Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine ASZT geeignet sind, gezogen werden können (EMA 2019). Diese Einschätzung wurde zuletzt vom G-BA bestätigt (G-BA 2025b).</p> <p>4. Fazit</p> <p>Mit dem Anti-CD38-Antikörper Isatuximab steht eine neue, wirksame und gut verträgliche Induktionstherapie für Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen</p>	<p>hinsichtlich einer Überlegenheit noch einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie gezogen werden können. Demgemäß wird die Kombinationstherapie aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Phase der Induktionstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, zur Verfügung.</p> <p>Da VRd als Studienkomparator in der Induktionstherapie der Zulassungsstudie GMMG-HD7 aus den genannten, rein formalen Gründen nicht Teil der zVT ist, liegt trotz der statistischen Signifikanz und der daraus resultierenden hohen medizinischen Relevanz der Studienergebnisse keine geeignete Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zVT vor, sodass kein Zusatznutzen im AWG beansprucht werden kann. Abweichend vom G-BA sieht Sanofi als Bestandteil der zVT für die Induktionstherapie nur die Vierfachkombinationen D-VTd und D-VRd.</p> <p>Die Erhaltungstherapie ist nicht Bestandteil des AWG und darf somit nicht als Teil der zVT benannt werden. Die Feststellung eines Zusatznutzen von Isatuximab in der Erhaltungstherapie ist daher ebenfalls nicht Bestandteil des aktuellen Verfahrens.</p> <p>Zusammenfassend bestätigt sich der medizinische Nutzen von Isatuximab im AWG der Induktionsbehandlung des NDMM bei Erwachsenen, die für eine ASZT geeignet sind, in den Daten der GMMG-HD7-Studie und ist durch die Zulassung der Europäischen Kommission belegt (EC 2025). Der Stellenwert von Isatuximab wird zudem durch die Aufnahme von Isa-VRd in die aktuellen Empfehlungen der Leitlinien (Onkopedia-Leitlinie und EHA-EMN-Leitlinie) bereits vor Erteilung der Zulassung deutlich (DGHO 2024; Dimopoulos 2025).</p>	

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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.6 S. I.13	<p>Vierfach-Kombinationen als zVT in der Induktionstherapie</p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>„Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason“</p> <p>„Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason“</p> <p>Stellungnahme von Sanofi:</p> <p>Bevorzugt Vierfachkombinationen gemäß aktuellem Stand der medizinischen Erkenntnisse in der Induktionstherapie empfohlen</p> <p>Aus Sicht von Sanofi stellen die im Oktober 2024 aktualisierte Onkopedia-Leitlinie unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sowie die im Juli 2025 veröffentlichte Leitlinie der European Hematology Association (EHA) und des European Myeloma Network (EMN) den aktuellen und allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet dar.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur Herleitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>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 (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt eine schriftliche Äußerung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) vor.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1. aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Demnach werden gemäß der Onkopedia-Leitlinie in der Erstlinientherapie bei Erwachsenen mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom (NDMM), die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet sind, ausschließlich die Vierfachkombinationen Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd), Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd) oder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd), empfohlen. Die EHA-EMN-Leitlinie benennt hingegen als Therapien der ersten Wahl mit einem überlegenen Risiko-Nutzen-Profil nur Vierfachkombinationen bestehend aus Anti-CD38-Antikörpern in Kombination mit VRd (Isa-VRd und D-VRd). D-VTd stellt nachrangig eine weitere wirksame Therapieoption dar. Falls diese Vierfachkombinationen nicht verfügbar sind, kann alternativ VRd eingesetzt werden (DGHO 2024; Dimopoulos 2025).</p> <p>Die Dreifachkombinationen Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason (VTd) und Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason (VCd)</p>	<p>bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Aus der Recherche geht insgesamt eine umfängliche Evidenz aus systematischen Übersichtsarbeiten und relevanten Leitlinien zu Behandlungsoptionen für Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom hervor, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.</p> <p>Demnach werden die Patientinnen und Patienten vorab der autologen Stammzelltransplantation standardmäßig mit einer Induktionstherapie behandelt. Für diese wird in der vorliegenden Evidenz auf eine Drei- oder Vierfachkombination abgestellt, welche einen Proteasom-Inhibitor enthalten soll. Hierfür kommen die zugelassenen Kombinationen Bortezomib mit Thalidomid und Dexamethason (VTd) und Daratumumab mit Bortezomib und Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) infrage. Für die Kombinationstherapie Daratumumab mit Bortezomib und Thalidomid und Dexamethason hatte der G-BA mit Beschluss vom 20. August 2020 gegenüber Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt. Die beiden Kombinationstherapien D-VTd und VTd werden als gleichermaßen zweckmäßige Vergleichstherapien für die Behandlungsphase der Induktionstherapie erachtet.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erhalten hingegen aufgrund der in klinischen Studien bewiesenen Überlegenheit der genannten Vierfachkombinationen mit Anti-CD38-Antikörpern im vorliegenden AWG keine Empfehlung mehr (DGHO 2024; Dimopoulos 2025).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Als zVT in der Induktionstherapie sind ausschließlich die beiden Vierfachkombinationen D-VTd und D-VRd zu benennen.</p>	<p>Weiterhin kommt die Kombination Bortezomib, Cyclophosphamid und Dexamethason als Induktionstherapie infrage. Letztere ist gemäß Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie angezeigt.</p> <p>Bei der Kombination Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VRd) handelt es sich um eine weitere zugelassene Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. In der Nutzenbewertung zu Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason war ein Zusatznutzen nicht belegt (Beschluss vom 15. Mai 2025). Wie oben beschrieben, empfehlen die vorliegenden Leitlinien als Induktionstherapie eine Drei- oder Vierfachkombination. In der schriftlichen Äußerung der DGHO wird die Vierfachkombination bestehend aus Anti-CD38 Antikörper (Daratumumab oder Isatuximab) + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason als Standard in der Erstlinientherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen. Die Kombinationstherapie VRd wird als eine weitere Behandlungsoption für die Induktionstherapie in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>In den vorliegenden Leitlinien sowie in den Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren wird ebenfalls auf die</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Dreifachkombination bestehend aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason abgestellt. Im Rahmen eines abgeschlossenen Zulassungsverfahrens der European Medicines Agency (EMA) zu Lenalidomid (Revlimid) zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms wurde jedoch festgestellt, dass für Erwachsene, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, auf Basis der vorgelegten Evidenz keine Schlussfolgerungen weder hinsichtlich einer Überlegenheit noch einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie gezogen werden können¹¹. Demgemäß wird die Kombinationstherapie aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Phase der Induktionstherapie bestimmt.</p> <p>Im Anschluss an die Induktionstherapie folgt eine Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation. Für die Hochdosistherapie stellt Melphalan gemäß Leitlinien den Standard dar.</p> <p>Eine konsolidierende antineoplastische Therapie im Anschluss an die autologe Stammzelltransplantation konnte bisher keinen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens zeigen und kann basierend auf der</p>

¹¹ European Medicines Agency (EMA). Assessment report: Revlimid. 28 March 2019 URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0102-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorliegenden Evidenz nicht als Standard angesehen werden. Hierbei ist das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren. Lediglich bei Anwendung einer D-VTd- oder D-VRd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd bzw. D-VRd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab.</p> <p>Das vorliegende zugelassene Anwendungsgebiet von Isatuximab bezieht sich ausschließlich auf die Induktionsbehandlung von Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. Das Therapiekonzept für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, umfasst neben der Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation, auch eine Erhaltungstherapie, für die aus den Leitlinien eindeutige Empfehlungen hervorgehen. Da die Erhaltungstherapie sowie die Konsolidierungstherapie nicht Teil der vorliegenden Zulassung von Isatuximab sind, werden diese nicht in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. I.6</p> <p>S. I.13</p>	<p>Die Erhaltungstherapie ist nicht Bestandteil der zVT im AWG</p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>„Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason“</p> <p>„Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason“</p> <p>Stellungnahme von Sanofi:</p> <p>Das zu bewertende AWG von Isatuximab umfasst ausschließlich die Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.</p> <p>Gemäß 5. Kapitel § 5, Absatz 3 der Verfahrensordnung erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die die Voraussetzungen nach Absatz 2 nicht erfüllen, indikationsspezifisch im Vergleich zu der nach § 6 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten. Basis sind die arzneimittelrechtliche Zulassung, die behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden und die Bewertung von klinischen Studien</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>In der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden neben der Induktionstherapie auch auf die Konsolidierungstherapie sowie Erhaltungstherapie als Teil des gesamten Therapiekonzepts abgestellt.</p> <p>Das vorliegende zugelassene Anwendungsgebiet von Isatuximab bezieht sich ausschließlich auf die Induktionsbehandlung von Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. Darauf beziehend erhebt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme zur Nutzenbewertung den Einwand, dass die Erhaltungstherapie von der Zulassung von Isatuximab nicht umfasst sei, weshalb die Erhaltungstherapie auch nicht als ein Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage käme. Diesem Einwand folgend wird vom G-BA in der für den vorliegenden Beschluss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie die Erhaltungstherapie nicht aufgenommen. In diesem Zusammenhang wird in der Folge - ausgehend vom Wortlaut des zugelassenen Anwendungsgebiets von Isatuximab - auch die</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.</p> <p>Da die Erhaltungstherapie nicht Teil des zugelassenen AWG ist, ist die Erhaltungstherapie daher aus der zVT zu streichen.</p> <p>Der G-BA hat bereits in seinem Beschluss zum Verfahren zu „Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind“, die Phase der Erhaltungstherapie nicht als Teil der zVT benannt mit der Argumentation, dass „die Erhaltungstherapie nicht Teil der Zulassungserweiterung ist“ (G-BA 2025b). Aus Sicht von Sanofi liegt im AWG von Isatuximab die gleiche Situation vor, so dass die Erhaltungstherapie nicht als Teil der zVT zu benennen ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Erhaltungstherapie ist nicht Bestandteil der zVT im vorliegenden AWG der Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, und ist daher aus der zVT zu streichen.</p>	<p>Konsolidierungstherapie nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab.</p>

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)
S. I.10 S. I.20 S. I.17, Z. 14-17 S. I.18, Z. 2-7	<p>Der Zusatznutzen von Isatuximab ist nur für das Anwendungsgebiet der Induktionstherapie nicht belegt</p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>„Tabelle 3: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzen“</p> <p>„Tabelle 5: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens“</p> <p>„Zusammenfassend entsprechen Induktions- und Erhaltungstherapie im Vergleichsarm nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit liegen keine Daten zum Vergleich von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.“</p> <p>„Für die Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine ASZT geeignet ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>In der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden neben der Induktionstherapie auch auf die Konsolidierungstherapie sowie Erhaltungstherapie als Teil des gesamten Therapiekonzepts abgestellt.</p> <p>Das vorliegende zugelassene Anwendungsgebiet von Isatuximab bezieht sich ausschließlich auf die Induktionsbehandlung von Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. Darauf bezugnehmend erhebt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme zur Nutzenbewertung den Einwand, dass die Erhaltungstherapie von der Zulassung von Isatuximab nicht umfasst sei, weshalb die Erhaltungstherapie auch nicht als ein Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage käme. Diesem Einwand folgend wird vom G-BA in der für den vorliegenden Beschluss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie die Erhaltungstherapie nicht aufgenommen. In diesem Zusammenhang wird in der Folge - ausgehend vom Wortlaut des zugelassenen Anwendungsgebiets von Isatuximab - auch die</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</p> <p>Stellungnahme von Sanofi:</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason umfasst ausschließlich die Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.</p> <p>Gemäß 5. Kapitel § 5, Absatz 3 der Verfahrensordnung erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens für Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die die Voraussetzungen nach Absatz 2 nicht erfüllen, indikationsspezifisch im Vergleich zu der nach § 6 bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage von Unterlagen zum Nutzen des Arzneimittels in den zugelassenen Anwendungsgebieten. Basis sind die arzneimittelrechtliche Zulassung, die behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden und die Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin.</p> <p>Das zugelassene AWG basiert auf Teil 1 der GMMG-HD7-Studie und umfasst ausschließlich die Induktionsbehandlung des neu</p>	<p>Konsolidierungstherapie nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. Da die Erhaltungstherapie nicht Teil des zugelassenen AWG ist, hat der Nachweis eines Zusatznutzens indikationspezifisch ausschließlich für die Induktionsbehandlung zu erfolgen.</p> <p>Der Effekt von Isatuximab in der Erhaltungstherapie wird zudem aktuell noch in Teil 2 der GMMG-HD7-Studie geprüft, sodass über die Erhaltungstherapie keine Aussage getroffen werden kann. Folglich können in diesem Nutzenbewertungsverfahren auch keine Aussagen zum Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Isatuximab in der Erhaltungstherapie getroffen werden</p> <p>Der G-BA hat bereits in seinem Beschluss zum Verfahren zu „Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind“ klar die einzelnen Therapiesequenzen getrennt und bestätigt, dass die Nutzenbewertung strikt auf die zugelassene Therapiedauer/Teil 1 der Studie, also die Induktion, begrenzt wird: „Die Zulassung des neuen Anwendungsgebietes von Daratumumab bezieht sich ausschließlich auf die Induktionsphase vor der autologen Stammzelltransplantation bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom sowie auf die anschließende</p>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Konsolidierungsphase. Die Erhaltungsphase ist nicht Teil der Zulassungserweiterung. Demgemäß wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ausschließlich Teil 1 der Studie betrachtet“ (G-BA 2020).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der nicht belegte Zusatznutzen gilt für Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason ausschließlich in der Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. Die Erhaltungstherapie ist nicht Teil des aktuell zugelassenen Anwendungsgebiets und ist daher nicht Bestandteil des aktuellen Nutzenbewertungsverfahrens.</p>	
S. II.9, Z. 10-17	<p>Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation – Schritt 1</p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>„Zu Schritt 1: neu erkrankte Patientinnen und Patienten mit Plasmozytom und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) im Jahr 2022</p> <p>Es ist darauf hinzuweisen, dass generell die Daten des ZfKD für das Jahr 2022 noch als vorläufig anzusehen sind und mit einem Anstieg im 1-stelligen Prozentbereich zu rechnen ist [17].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für das Jahr 2025 wird in der vorliegenden Bewertung deshalb davon ausgegangen, dass die Fallzahl höher liegt als die vom pU zugrunde gelegte für das Jahr 2022 (n = 6514), da gemäß einer Datenbankabfrage des ZfKD des RKI (Stand: 05.09.2024) die Fallzahlen in den Jahren 2012 bis 2021 zwischen 6928 und 7658 lagen [17].“</p> <p>Stellungnahme von Sanofi:</p> <p>Die angegebene Fallzahl von 6.514 Neuerkrankungen mit ICD-10 C90 Diagnose im Jahr 2022 liegt aus Sicht von Sanofi in einer plausiblen Größenordnung und stellte zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung die letzten verfügbaren Fallzahlen dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht von Sanofi ist die angegebene Größenordnung von 6.514 Neuerkrankungen pro Jahr heranzuziehen. Somit ist die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit 1.514 bis 1.623 Patienten valide.</p>	<p>Im vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossier liegt tendenziell eine Unterschätzung der als Ausgangsbasis herangezogenen vorläufigen Inzidenz von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation infrage kommen, für das Jahr 2022 vor.</p> <p>Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Daratumumab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 15. Mai 2025). Hier liegt eine validere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.</p>
	<p>Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation - Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren</p> <p>Anmerkung des IQWiG:</p> <p>„Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.II.10, Z.3-13	<p>Im letztmaligen Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2024 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf Basis des zugehörigen Dossiers [19] eine Anzahl von ca. 1750 bis 1910 Patientinnen und Patienten angegeben [20]. Die Herleitung der GKV-Zielpopulation beruhte im Wesentlichen auf den gemeldeten Fallzahlen autologer Ersttransplantationen aus dem DRST-Jahresbericht 2023. In der entsprechenden Dossierbewertung wurden die ermittelten Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation (1752 bis 1913 Patientinnen und Patienten) als in der Größenordnung plausibel bewertet [21]. Diese werden bevorzugt gegenüber der vom pU vorgelegten Anzahl von 1514 bis 1623 Patientinnen und Patienten, da die letztgenannte Spanne – wie oben erläutert – eine tendenzielle Unterschätzung darstellt.“</p> <p>Stellungnahme von Sanofi:</p> <p>Die von Sanofi im Dossier dargelegte Vorgehensweise der Herleitung über einzelne Berechnungsschritte für die GKV-Zielpopulation wurde bereits in mehreren vorangehenden Nutzenbewertungsverfahren vom G-BA bestätigt (G-BA 2020, 2022).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Im vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Dossier liegt tendenziell eine Unterschätzung der als Ausgangsbasis herangezogenen vorläufigen Inzidenz von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation infrage kommen, für das Jahr 2022 vor.</p> <p>Um eine konsistente Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet zu gewährleisten, bezieht sich der G-BA auf die im Beschluss über die Nutzenbewertung von Daratumumab zugrunde gelegte Herleitung der Zielpopulation (Beschluss vom 15. Mai 2025). Hier liegt eine validere Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation vor, die trotz weiterhin bestehender Unsicherheiten herangezogen werden kann.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation mit 1.514 bis 1.623 Patienten ist valide.	
S. II.12, Z. 28 – S. II.13, Z. 6	<p>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)</p> <p>Anmerkung IQWiG:</p> <p>„Abweichend von der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie sieht der pU eine Erhaltungstherapie nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Er begründet dies damit, dass die zu bewertende Kombination (Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason) ausschließlich für die Induktionstherapie zugelassen sei. Daher liefert der pU weder für die zu bewertende Therapie noch für die zweckmäßige Vergleichstherapie Kostenangaben zur Erhaltungstherapie. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt, da die Fachinformation von Isatuximab [1] nach der Induktionstherapie eine Intensivierungsbehandlung (Hochdosischemotherapie und autoSZT), gefolgt von einer Erhaltungstherapie gemäß Behandlungsstandard vorsieht.</p> <p>Der pU sieht somit nur die Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autoSZT</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>In der ursprünglich bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden neben der Induktionstherapie auch auf die Konsolidierungstherapie sowie Erhaltungstherapie als Teil des gesamten Therapiekonzepts abgestellt.</p> <p>Das vorliegende zugelassene Anwendungsgebiet von Isatuximab bezieht sich ausschließlich auf die Induktionsbehandlung von Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind. Darauf bezugnehmend erhebt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme zur Nutzenbewertung den Einwand, dass die Erhaltungstherapie von der Zulassung von Isatuximab nicht umfasst sei, weshalb die Erhaltungstherapie auch nicht als ein Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage käme. Diesem Einwand folgend wird vom G-BA in der für den vorliegenden Beschluss festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie die Erhaltungstherapie nicht aufgenommen. In</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und ggf. Konsolidierungstherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie an.“</p> <p>Stellungnahme von Sanofi:</p> <p>Die Erhaltungstherapie ist nicht Bestandteil des Anwendungsgebiets. Es sind daher keine Kosten für die Erhaltungstherapie darzustellen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Es fallen keine Kosten für die Erhaltungstherapie an.</p>	<p>diesem Zusammenhang wird in der Folge - ausgehend vom Wortlaut des zugelassenen Anwendungsgebiets von Isatuximab - auch die Konsolidierungstherapie nicht als Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen für die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab.</p> <p><u>Zu Therapiekosten</u></p> <p>Es fallen keine Kosten für die Erhaltungstherapie an.</p>
S. II.13, Z. 6-9	<p>Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 D, Abschnitt 3.3)</p> <p>Anmerkung IQWiG:</p> <p>„Darüber hinaus beschränkt der pU die Auswahl der Wirkstoffe in der Induktionstherapie auf Vierfach-Kombinationstherapien (im Detail Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason oder Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason).“</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind;</u></p> <p><u>Induktionsbehandlung</u></p>

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)
	<p>Stellungnahme von Sanofi:</p> <p>Aus Sicht von Sanofi sind nur die Wirkstoffkombinationen Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VRd) oder Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VTd) Bestandteil der zVT in der Induktionstherapie. Daher wurden keine Kosten für die weiteren Wirkstoffe in der Induktionstherapie dargestellt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Wirkstoffkombinationen VTd und VCd sind keine Kosten anzugeben, da sie aus Sicht von Sanofi nicht Bestandteil der zVT für die Induktionstherapie sind.</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine <u>Induktionstherapie</u> bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) oder - Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) [kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie, infrage; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie] oder - Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) oder - Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VRd), - gefolgt von einer <u>Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation</u>

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2024. *Multiple 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: 21.11.2025.
2. Dimopoulos M. A., Terpos E., Boccadoro M. et al. 2025. *EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma*. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2025, S. 1759-4782.
3. European Commission (EC) 2025. *Commission implementing Decision of 18.7.2025 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2020)3659 final for "Sarclisa-isatuximab", a medical product for human use: Decision C(2025)5186*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250718166911/dec_166911_en.pdf, abgerufen am: 21.11.2025.
4. European Medicines Agency (EMA) 2019. *Assessment report Revlimid: EMA/232212/2019*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0102-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf, abgerufen am: 21.11.2025.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6794/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-522_TrG.pdf, abgerufen am: 21.11.2025.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-8362/2022-03-18_AM-RL-XII_Daratumumab_D-736_TrG.pdf, abgerufen am: 19.11.2025.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025a. *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Daratumumab (D-1138): Wortprotokoll*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1154/2025-04-07_Wortprotokoll_Daratumumab_D-1138.pdf, abgerufen am: 21.11.2025.

8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11487/2025-05-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-1138_TrG.pdf, abgerufen am: 21.11.2025.
9. Mai E. K., Bertsch U., Pozek E. et al. 2025. *Isatuximab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Part 1 Analysis of the GMMG-HD7 Trial*. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 43 (11), S. 1279–1288.
10. Mai E. K., Goldschmid H., Miah K. et al. 2024. *Elotuzumab, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone, and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (GMMG-HD6): results from a randomised, phase 3 trial* 11 (2), S. e101-e113.
11. Sonneveld P., Dimopoulos M. A., Boccadoro M. et al. 2024. *Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma*. *The New England journal of medicine* 390 (4), S. 301–313.
12. Stadtmauer E. A. 2024. *Antibody-Based Therapy for Transplantation-Eligible Patients with Multiple Myeloma*. *The New England journal of medicine* 390 (4), S. 368–369.

5.2 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	08.12.2025
Stellungnahme zu	Isatuximab (Sarclisa)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Charlottenstraße 59 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. November 2025 eine Nutzenbewertung zu Isatuximab (Sarclisa) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im neuen Anwendungsgebiet veröffentlicht.</p> <p>Isatuximab ist unter anderem zugelassen für erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Vielzahl an Therapieoptionen fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorlägen. Dies entspricht der Einschätzung des Herstellers.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar 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</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
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.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Literatur:

5.3 Stellungnahme von Johnson & Johnson

Datum	08.12.2025
Stellungnahme zu	Isatuximab Sarclisa®
Stellungnahme von	Johnson & Johnson

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berechtigung zur Stellungnahme:</p> <p>Johnson & Johnson nimmt im Folgenden Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) A25-105 vom 13.11.2025 (veröffentlicht auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschuss am 17.11.2025) zum Wirkstoff Isatuximab (Sarclisa®) in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd) für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind (Vorgangsnummer 2025-08-15-D-1235).</p> <p>Johnson & Johnson ist Zulassungsinhaber von Daratumumab (Darzalex®) indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist Johnson & Johnson berechtigt, eine Stellungnahme zu dem aktuellen Verfahren einzureichen.</p> <p>Johnson & Johnson nimmt zu folgendem Thema Stellung: VRd ist Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind; Induktionsbehandlung</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine <u>Induktionstherapie</u> bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) oder - Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) [kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie, infrage; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie] oder

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">- Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) oder- Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VRd), <p>- <u>gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation</u></p> <p><u>Zu VRd:</u></p> <p>In den vorliegenden Leitlinien sowie in den Ausführungen der klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren wird ebenfalls auf die Dreifachkombination bestehend aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason abgestellt. Im Rahmen eines abgeschlossenen Zulassungsverfahrens der European Medicines Agency (EMA) zu Lenalidomid (Revlimid) zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms wurde jedoch festgestellt, dass für Erwachsene, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, auf Basis der vorgelegten Evidenz keine Schlussfolgerungen weder hinsichtlich einer Überlegenheit noch einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie gezogen werden können. Demgemäß wird die Kombinationstherapie aus Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Phase der Induktionstherapie bestimmt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.7	<p>VRd ist Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><u>Zitat aus der Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am Tag der Einreichung des Dossiers durch den pU (12.08.2025) am 12.08.2025 gemäß der Darstellung in Tabelle 4 angepasst. Der pU bezieht sich bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in seinem Dossier maßgeblich auf ein Beratungsgespräch mit dem G-BA aus dem Jahr 2024 [2]. Der pU sieht abweichend vom zuvor genannten Beratungsgespräch nur die Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender ASZT und die Konsolidierungstherapie als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Eine Erhaltungstherapie sieht der pU nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst, da Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ausschließlich für die Induktionstherapie zugelassen sei. Darüber hinaus beschränkt der pU die Auswahl der Wirkstoffe in der Induktionstherapie auf Vierfach-Kombinationstherapien (im Detail Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason oder Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason). Diese Festlegung des pU stimmt nicht</i></p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 12.08.2025 überein.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die in Tabelle 4 der Nutzenbewertung genannte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) lautet wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none">• eine Induktionstherapie bestehend aus:<ul style="list-style-type: none">- Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) oder- Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) (nur für Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie) oder- Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) oder- Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VRd)• gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation• gefolgt von einer Konsolidierungstherapie bestehend aus:	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">- Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd) (Nur bei Anwendung einer D-VTd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.) oder- Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VRd) (Nur bei Anwendung einer D-VRd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VRd mit einer anschließenden Erhaltungstherapie mit Daratumumab + Lenalidomid im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.) <ul style="list-style-type: none">• gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus:<ul style="list-style-type: none">- Lenalidomid oder	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">- Daratumumab + Lenalidomid (nur bei Anwendung einer Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie mit D-VRd) <p>Gemäß dieser Liste enthält die zVT neben Vierfach- auch Dreifachkombinationen.</p> <p>Zusätzlich zur aktuellen Festlegung des G-BA ist aus Sicht von Johnson & Johnson auch VRd eine Behandlungsoption im Rahmen der zVT. Dies ist wie folgt begründet:</p> <ul style="list-style-type: none">• VRd ist auf Basis der Empfehlungen der aktuell gültigen Fassung der S3-Leitlinie (1) und der Onkopedia-Leitlinie (2) eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet• VRd zeigt eine überlegene Wirksamkeit und Sicherheit<ul style="list-style-type: none">▫ Die Daten einer integrativen Analyse europäischer Studien (GEM2012 und GEM2005 sowie IFM2009 und IFM2013-04) deuten auf eine bessere Wirksamkeit (tiefere Remissionsraten von VRd verglichen mit VTd) bei besserer Verträglichkeit hin (3)	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>▫ Eine große Kohortenstudie aus Norwegen hat eine Überlegenheit von VRd gegenüber VCd sowohl in Hinblick auf das Ansprechen als auch hinsichtlich des PFS und des Gesamtüberlebens gezeigt (4)</p> <p>In der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung zum Wirkstoff Daratumumab (Darzalex®) in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd) für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind (Vorgangsnummer 2024-12-01-D-1138) wurde von den klinischen Experten der Einsatz von VRd beschrieben (5):</p> <p><i>„Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): Wir haben in Deutschland viele Anträge gestellt. Ich erinnere mich an die Zeit von 2017/2018, als wir fast bei jedem erstdiagnostizierten Patient VRd beantragt haben, weil wir der Überzeugung waren, dass das die beste Induktionstherapie ist. Das wurde weltweit als häufigstes Induktionstherapieregime eingesetzt. Wir waren alle extrem überrascht, dass die Zulassung in der nichttransplantierbaren</i></p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Population kam. Das lag daran, dass in der transplantierbaren Patientenpopulation akademische Studien die Grundlage der Bewertung waren. Die haben dem irgendwie nicht standgehaltenen. Details kennen sicher manche besser als ich. Aber im Grunde war es das Beste, was es gab. Das hat jeder auf der Welt gemacht. Insofern ist es von klinischer Seite nachvollziehbar und richtig, dass das der Standardarm war.</i></p> <p>Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG): <i>Es gibt eine Studie der französischen Studiengruppe, die VRd gegen VTd geprüft hat. Die Studie hat den Endpunkt Ansprechen nach Induktion gehabt. Darauf war sie bewusst gepowert, weil im Kontext die Hochdosis-Therapie folgte. Da war VRd entsprechend der statistischen Hypothese, die hinter der Studie stand, signifikant VTd überlegen, und hinzu kam die bessere Verträglichkeit von VRd.</i></p> <p>Damit sollte VRd in der Liste der zVT aufgenommen werden, solange Dreifachkombinationen in Leitlinien vertreten sind und damit VRd aus klinischer Sicht notwendig ist.</p>	

Stellungnehmer: Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die höhere Wirksamkeit von VRd gegenüber VTd und VCd, sowie das im Vergleich günstigere Toxizitätsprofil führen im Versorgungsalltag zu einem regelhaften Vorzug von VRd gegenüber anderen Therapieoptionen innerhalb der zVT. Zusätzlich zur aktuellen Festlegung des G-BA ist VRd gemäß § 6 Absatz 2 AM-NutzenV eine Behandlungsoption im Rahmen der zVT.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Leitlinienprogramm Onkologie. *Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom. Langversion 1.0. 2022* [abgerufen am: 19.11.2025]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf.
2. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinie Multiples Myelom. Stand Oktober 2024. 2024* [abgerufen am: 19.11.2025]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
3. Rosiñol L, Hebraud B, Oriol A, Colin AL, Ríos Tamayo R, Hulin C, et al. *Integrated analysis of randomized controlled trials evaluating bortezomib + lenalidomide + dexamethasone or bortezomib + thalidomide + dexamethasone induction in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma*. *Front Oncol.* 2023;13:1197340.
4. Nørgaard JN, Moore KLF, Slørdahl TS, Vik A, Tvedt THA, Schjesvold F. *VRD versus VCD as induction therapy before autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a nationwide population-based study*. *Blood Cancer J.* 2024;14(1):60.
5. G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses. hier: Daratumumab (D-1138). Stenografisches Wortprotokoll. 2025* [abgerufen am: 19.11.2025]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1154/2025-04-07_Wortprotokoll_Daratumumab_D-1138.pdf.

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

Datum	08.12.2025
Stellungnahme zu	Isatuximab/Sarclisa® Vorgangsnummer: 2025-08-15-D-1235
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im neu zugelassenen Anwendungsgebiet ist Isatuximab (Sarclisa®) in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (IsaVRd) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet ist.¹ Im Rahmen des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens 2025-08-15-D-1235 wurde die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 17.11.2025 veröffentlicht.²</p> <p>Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass ein Zusatznutzen von Isatuximab im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht belegt ist, da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt. Die in der Studie GMMG-HD7 durchgeführte Induktions- und Erhaltungstherapie entspricht laut IQWiG nicht der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Daher ist die Studie GMMG-HD7 aus Sicht des IQWiG nicht geeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber der festgelegten zVT abzuleiten.</p> <p>Mit Lenalidomid (Revlimid®), Pomalidomid (Imnovid®) und Elotuzumab (Empliciti®) verdrängt BMS relevante Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet des Multiplen Myeloms. Da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die Therapie des Multiplen Myeloms von allgemeiner Bedeutung sind, möchte BMS die Möglichkeit nutzen, zur Nutzenbewertung von Isatuximab Stellung zu nehmen.</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.18	<p>Anmerkung: Ergebnisse zum Zusatznutzen</p> <p><i>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine ASZT geeignet ist, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</i></p> <p><u>Stellungnahme BMS:</u></p> <p>In Anbetracht des Studiendesigns und der gewählten Endpunkte erscheint die Studie GMMG-HD7 prinzipiell für die Nutzenbewertung geeignet. Für den Fall, dass der G-BA die Studie in der Nutzenbewertung berücksichtigen sollte, sollten aus Sicht von BMS auch die Ergebnisse zu den Morbiditätseindpunkten Progressionsfreies Überleben (PFS), Ansprechen sowie minimale Resterkrankung (MRD) in die Nutzenbewertung einfließen.</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebiets für den Wirkstoff Isatuximab:</p> <p>„Isatuximab ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.“</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine <u>Induktionstherapie</u> bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) oder - Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) [kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer

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)
	<p>Die Progressionsfreiheit gilt neben der Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit als wesentliches Therapieziel beim Multiplen Myelom, gerade da für die Mehrheit der Patient:innen die Therapien nicht kurativ sind. Nach Überzeugung von BMS handelt es sich bei diesem Endpunkt in der Indikation Multiples Myelom um einen zentralen Endpunkt, der in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden sollte.</p> <p>Im gesamten Feld der Onkologie wird das PFS in klinischen Studien als wesentlicher Endpunkt verwendet und von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als relevant angesehen.³⁻⁵</p> <p>Wird die Progression der Myelom-Erkrankung entsprechend den IMWG-Kriterien festgestellt, erhöht dies im Allgemeinen das Risiko für eine symptomatische Erkrankung und damit einhergehender Endorganschäden entsprechend den CRAB-Kriterien (Calcium, Renal, Anemia, Bone).^{6,7} Diese beinhalten osteolytische Knochenkrankungen mit einhergehenden Schmerzen und/oder Frakturen, Hyperkalzämie mit Folgen wie Übelkeit, Herzrhythmusstörungen, Somnolenz und Koma, sowie myelominduzierte Nierenschädigung aufgrund des akkumulierenden M-Proteins und Anämie als Konsequenz der</p>	<p>peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie, infrage; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie]</p> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> - Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) oder - Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VRd), - gefolgt von einer <u>Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation</u> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason hat der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, offene, randomisierte Studie GMMG-HD7 vorgelegt, in welcher Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (VRd) verglichen wird.</p> <p>Die in der Studie GMMG-HD7 im Vergleichsarm eingesetzte Induktionstherapie mit VRd entspricht keiner der in der</p>

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)
	<p>durch die Knochenmarksinfiltration und weitere pathologische Prozesse gestörten Hämatopoese, Schädigungen die nachweislich Einschränkungen für die Lebensqualität der Patient:innen bedeuten.⁸ Entsprechend ist nach einem Progress, d.h. dem Versagen der Vortherapie, eine weitere neue Therapie, die zu einer raschen Symptomkontrolle und der Rückbildung von Komplikationen führt, angezeigt. Die Feststellung einer Krankheitsprogression stellt für viele Patient:innen mit Multiplem Myelom ein psychisch sehr belastendes Ereignis mit direkt spürbaren Folgen für den Alltag und starken Ängsten dar.⁹</p> <p>Eine Progression hat oftmals statistisch signifikante, negative Auswirkungen auf die Lebensqualität von Patient:innen mit Multiplem Myelom. Dementsprechend gibt es Studien, die einen positiven psychologischen Einfluss eines verlängerten PFS auf die Lebensqualität bzw. den Gesundheitszustand berichten.^{9,10} Des Weiteren wurde in einer Metaanalyse von 153 Studien gezeigt, dass beim Multiplen Myelom das PFS mit dem Gesamtüberleben korreliert. Ein Monat PFS-Verlängerung übersetzte sich demnach im Mittel in einen Gewinn von 2,5 Monaten Gesamtüberleben.¹¹ Eine Progression der Erkrankung zieht im Allgemeinen, insbesondere</p>	<p>zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmten Optionen für die Induktionstherapie.</p> <p>Bezüglich der Induktionstherapie mit VRd wurde im Rahmen eines abgeschlossenen Zulassungsverfahrens der EMA zu Lenalidomid (Revlimid) zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms festgestellt, dass für Erwachsene, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, auf Basis der vorgelegten Evidenz keine Schlussfolgerungen weder hinsichtlich einer Überlegenheit noch einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie gezogen werden können. Demgemäß wurde die Induktionstherapie mit VRd vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Phase der Induktionstherapie bestimmt.</p> <p>Zusammenfassend ist die Studie GMMG-HD7 für die Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Somit liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen Isatuximab in Kombination mit Bortezomib und Lenalidomid und Dexamethason in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wenn die vorhergehende progressionsfreie Zeit kurz war, eine Therapieänderung nach sich.¹² Ein Therapiewechsel geht mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für Patient:innen einher und mit zunehmenden Therapielinien sinkt die Lebensqualität weiter.¹³</p> <p><u>Ansprechen</u></p> <p>Nach Überzeugung von BMS handelt es sich auch beim Ansprechen, und insbesondere bei der kompletten Remission (CR) und der Langzeitremission, um einen patientenrelevanten Endpunkt in der Indikation des Multiplen Myeloms. Das unmittelbare Ziel der Behandlung des Myeloms ist die schnelle Reduktion der Tumorlast durch das Erreichen eines bestmöglichen Ansprechens mit rascher Symptomkontrolle und der Normalisierung Myelom-bedingter Komplikationen.¹⁴ Eine Langzeitremission, verbunden mit einer für den Patienten oder die Patientin spürbaren Abnahme von Krankheitssymptomen, ist für die Nutzenbewertung grundsätzlich patientenrelevant. Das Erreichen einer CR ist für Patient:innen im Anwendungsgebiet eines der Hauptziele der Therapie und ist bezogen auf das vorliegende</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anwendungsgebiet ein wichtiger Prognosefaktor für ein verlängertes Gesamtüberleben auch unabhängig vom Alter. ¹⁴⁻²¹</p> <p><u>MRD-Negativität</u></p> <p>Darüber hinaus betrachtet BMS in der Indikation des Multiplen Myeloms die MRD-Negativität als einen sehr wichtigen Endpunkt, der bei der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte. Den für das progressionsfreie Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) wichtigen prognostischen Stellenwert des MRD-Status konnten verschiedene Metaanalysen, zuletzt von Munshi et al. aus dem Jahr 2020, bestätigen.²² Dies wird ebenfalls in der S3-Leitlinie berücksichtigt.²³</p> <p>Angesichts der zunehmenden Chronifizierung der Erkrankung und der abnehmenden Verfügbarkeit reifer OS- oder PFS-Ergebnisse zum Zeitpunkt der Zulassung von neuen Arzneimitteln wird MRD-Negativität als Endpunkt auch von den Zulassungsbehörden verstärkt diskutiert. Die US-amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) hat die MRD-Negativität im Jahr 2024 als relevanten Endpunkt für die beschleunigte Zulassung von neuen Arzneimitteln akzeptiert.²⁴ Im Sommer dieses Jahres signalisierte auch die europäische Arzneimittelagentur (EMA) in einer Beratung mit dem Expertengremium International</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Independent Team for Endpoint Approval of Myeloma Minimal Residual Disease (i2TEAMM), dass zukünftig der Endpunkt CR mit MRD-Negativität als Endpunkt zur Unterstützung einer bedingten Arzneimittelzulassung in Betracht gezogen werden könnte, während die Verpflichtung, einen langfristigen Nutzen im PFS oder OS nachzuweisen, bestehen bleibt.²⁵</p> <p>BMS würde es begrüßen, wenn die für die medizinischen Experten und Zulassungsbehörden zunehmende Relevanz des Endpunkts MRD-Negativität auch im Rahmen der Nutzenbewertung gewürdigt wird.</p>	

Literaturverzeichnis

- ¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-sarclisa-ii-35_en.pdf, online abgerufen am 01.12.2025
- ² https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9069/2025-11-17_Nutzenbewertung-IQWiG_Isatuximab_D-1235.pdf, online abgerufen am 01.12.2025
- ³ 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
- ⁴ European Medicines Agency (EMA). 2023. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products. 18 November 2023. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-anticancer-medicinal-products-revision-6_en.pdf, abgerufen am 01.12.2025
- ⁵ 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 01.12.2025
- ⁶ Kumar S., Paiva B., Anderson K. C. et al. 2016. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology* 17 (8), S. e328-e346.
- ⁷ Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., Palumbo A. et al. 2014. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 2014; 15: e538–48.
- ⁸ Abedinpour, F., Ostermann, H. & Fischer, N. 2012. Klinik. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
- ⁹ Schmidt, U. & Jungcurt, A. 2013. Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte. *Market Access & Health Policy*, 19-20.
- ¹⁰ Herschbach P., Keller M., Knight L. et al. 2004. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *British journal of cancer* 91 (3), S. 504–511.
- ¹¹ Felix, J., Aragao, F., Almeida, J. M. et al. 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 Engelhard M, Ihorst G., Singh M. et al. 2020. Real-World Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Myeloma From Germany. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, Vol. 21, No. 2, e160-75, 2020.
- ¹⁴ <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, online abgerufen am 01.12.2025
- ¹⁵ Anderson K. C., Kyle R. A., Rajkumar S. V. et al. 2008. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia* 22 (2), S. 231–239.
- ¹⁶ Chanan-Khan A. A. und Giralt S. 2010. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (15), S. 2612–2624.
- ¹⁷ Harousseau J.-L., Dimopoulos M. A., Wang M. 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), S. 1738–1744.
- ¹⁸ Lahuerta J.-J., Paiva B., Vidriales M.-B. et al. 2017. Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 35 (25), S. 2900–2910.
- ¹⁹ Lonial S. und Anderson K. C. 2014. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia* 28 (2), S. 258–268.

- ²⁰ Niesvizky R., Richardson P. G., Rajkumar S. V. 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. *British journal of haematology* 143 (1), S. 46–53.
- ²¹ Straka C., Oduncu F. S. und Dietzfelbinger H. 2017. Kapitel: Therapeutisches Konzept, S.91-93, in: Tumorzentrum München (Hrsg.) *MANUAL Multiples Myelom – Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*, 5. Aufl. W. Zuckschwerdt Verlag, München.
- ²² Munshi, N. C., Avet-Loiseau, H., Anderson, K. C, et al. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood Adv.* 2020 Dec 8;4(23):5988-5999.
- ²³ https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf, online abgerufen am 01.12.2025.
- ²⁴ Food and Drug Administration (FDA). 2024. April 12, 2024 Meeting of the Oncologic Drugs Advisory Committee – Transcript. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/april-12-2024-meeting-oncologic-drugs-advisory-committee-meeting-announcement-04122024>, abgerufen am 18.11.2025.
- ²⁵ International Myeloma Foundation. 2025. The International Myeloma Foundation Proudly Announces EMA-CHMP Positive Qualification Advice to i2TEAMM Novel Biomarker Procedure Application on the Use of MRDnegCR as an Intermediate Early Endpoint for Conditional Market Approval in Myeloma Clinical Trials. Verfügbar unter: <https://www.globenewswire.com/news-release/2025/07/02/3109171/0/en/The-International-Myeloma-Foundation-Proudly-Announces-EMA-CHMP-Positive-Qualification-Advice-to-i2TEAMM-Novel-Biomarker-Procedure-Application-on-the-Use-of-MRDnegCR-as-an-Intermed.html>, abgerufen am 18.11.2025.

5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) und der German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)

Datum	8. Dezember 2025
Stellungnahme zu	Isatuximab
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> <i>DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom</i> GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Dieses Verfahren betrifft die Anwendung von Isatuximab (Sarclisa®) in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms (MM) bei Patientinnen und Patienten (Pat.), die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet (autoSZT) sind. Isatuximab ist jetzt auch zugelassen in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Isatuximab</p> <table border="1" data-bbox="163 778 1359 1396"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 778 797 954" rowspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</th> <th colspan="2" data-bbox="797 778 1070 863">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2" data-bbox="1070 778 1359 863">IQWiG</th> </tr> <tr> <th data-bbox="797 863 925 954">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="925 863 1070 954">Ergebnissicherheit</th> <th data-bbox="1070 863 1198 954">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="1198 863 1359 954">Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="163 954 797 1396"> Induktionstherapie <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason • Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason • Daratumumab / Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason (DaraVTd) • Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (DaraVRd) Hochdosistherapie <ul style="list-style-type: none"> • mit Melphalan, gefolgt von autologer Stammzelltransplantation Konsolidierung <ul style="list-style-type: none"> • DaraVTd oder DaraVRd </td> <td data-bbox="797 954 925 1396" style="color: red; text-align: center;">nicht belegt</td> <td data-bbox="925 954 1070 1396" style="text-align: center;">-</td> <td data-bbox="1070 954 1198 1396" style="color: red; text-align: center;">nicht belegt</td> <td data-bbox="1198 954 1359 1396" style="text-align: center;">-</td> </tr> </tbody> </table>	Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Induktionstherapie <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason • Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason • Daratumumab / Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason (DaraVTd) • Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (DaraVRd) Hochdosistherapie <ul style="list-style-type: none"> • mit Melphalan, gefolgt von autologer Stammzelltransplantation Konsolidierung <ul style="list-style-type: none"> • DaraVTd oder DaraVRd 	nicht belegt	-	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG											
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit											
Induktionstherapie <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason • Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason • Daratumumab / Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason (DaraVTd) • Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (DaraVRd) Hochdosistherapie <ul style="list-style-type: none"> • mit Melphalan, gefolgt von autologer Stammzelltransplantation Konsolidierung <ul style="list-style-type: none"> • DaraVTd oder DaraVRd 	nicht belegt	-	nicht belegt	-											

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Erhaltung <ul style="list-style-type: none"> • Lenalidomid • Daratumumab / Lenalidomid (nach DaraVRd) 					
Unsere Anmerkungen sind: <ul style="list-style-type: none"> • Die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie entspricht den früheren Empfehlungen der Fachgesellschaften. Es fehlt die Kombination aus Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason, sie wurde in dieser Indikation regelhaft in Deutschland eingesetzt. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist die in Deutschland durchgeführte, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie GMMG-HD7 zum Vergleich der Kombination von Isatuximab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (IsaVRd) gegenüber Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRd). • Die Kombinationstherapie mit Isatuximab führte zur Steigerung der Rate an Komplettremissionen, zur Erhöhung der Rate von Pat. ohne nachweisbare minimale Resterkrankung (MRD) und zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht signifikant verlängert, allerdings ist die bisherige Rate an Ereignissen sehr niedrig. • Die Rate schwerer, unerwünschter Ereignisse wurde durch die Kombination mit Isatuximab nicht signifikant gesteigert. 					

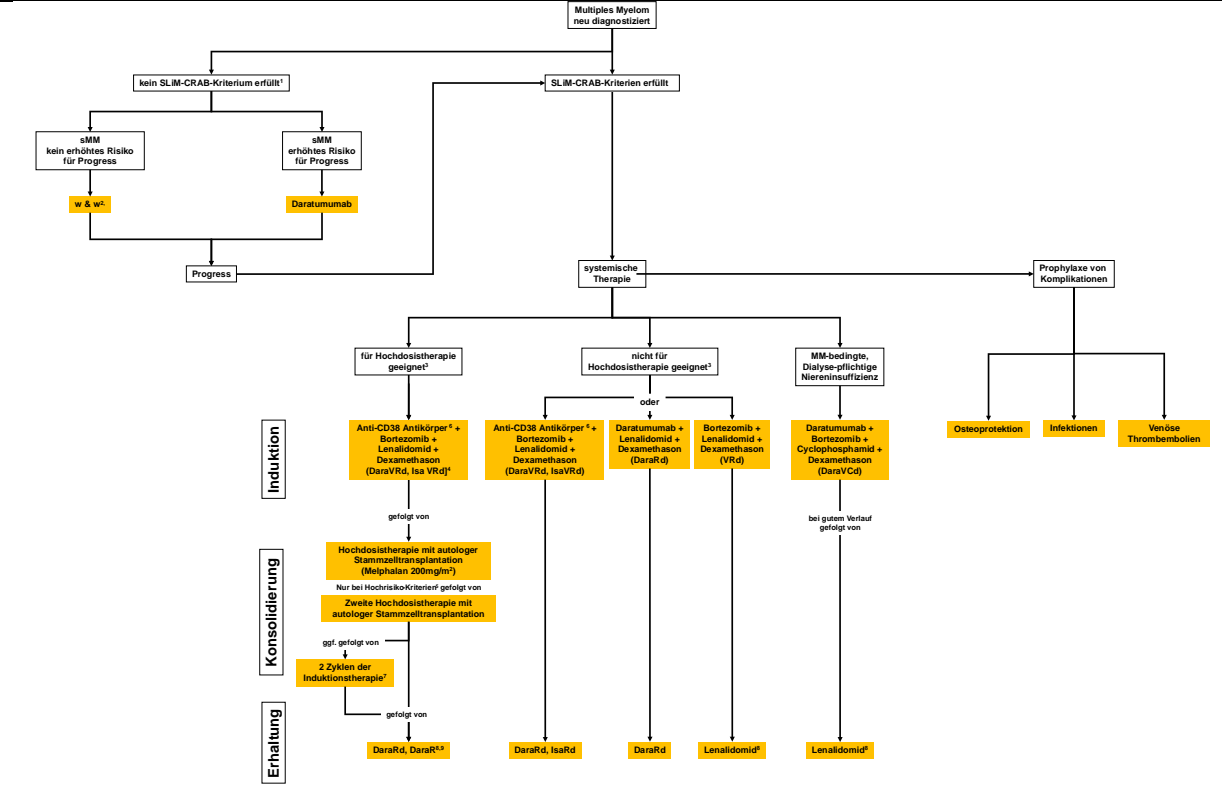
Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-MCBS:H bei Arzneimitteln mit nicht-kurativem Therapieanspruch erhält Isatuximab auf der Skala von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) diese Bewertung: 1 • Das Dossier ist sehr schmal und fokussiert auf wenige, selektierte Daten. <p>Die Daten von GMMG-HD7 bestätigen die Kombination von einem Anti-CD38 mit Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason als derzeit wirksamste Erstlinientherapie MRD-Negativität [8] in der initialen Therapie von Pat. mit behandlungspflichtigem MM, die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>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.</p> <p>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 [1-3]. Jährlich werden ungefähr 3.700 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 3.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Eine Therapie ist bei Pat. mit Multiplem Myelom bei Vorliegen manifester Endorganschäden (CRAB) oder bei Erfüllung der sog. SLiM Kriterien der <i>International Myeloma Working Group (IMWG)</i> indiziert [6]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Rückbildung myelombedingter Komplikationen [1-3]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation führt auch in der Ära neuer Arzneimittel in der Erstlinientherapie zu einer Erhöhung der Rate kompletter Remissionen, zu einer Verbesserung der Ansprechtiefe und zu einer längeren progressionsfreien Überlebenszeit gegenüber einer ausschließlichen medikamentösen Therapie. Die progressionsfreie Überlebenszeit ist länger nach Hochdosistherapie in der Erst- als in der Rezidivtherapie.</p> <p>Ein aktueller Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.</p> <p>Abbildung 1: Algorithmus für die Erstlinientherapie [1]</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---



Isatuximab ist ein weiterer monoklonaler Antikörper gegen CD38. CD38 ist auf allen Plasmazellen und auf vielen anderen hämatopoetischen Zellen nachweisbar. Das Glykoprotein spielt eine Rolle in der Regulation der Calciumströme und der Signalübertragung von lymphatischen und myeloischen Zellen.

Die Ergebnisse der Studie GMMG-HD7 zu Isatuximab in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Tabelle 2: Isatuximab in der Erstlinientherapie von Pat. mit Multiplem Myelom, die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>MRD Negativität² (OR³)</th> <th>PFÜ⁴ (Monate) (HR³)</th> <th>ÜL⁵ (Monate) (HR³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>GMMG-HD7 [4, 5], Dossier</td> <td>Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason</td> <td>Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason + Isatuximab</td> <td>662</td> <td>47,7 vs 66,2⁸ 2,13 p < 0,0001</td> <td>n. e. vs n. e.⁸ 0,70 p = 0,0184</td> <td>n. e. vs n. e. 1,13 p = 0,548</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ N – Anzahl Pat.; ² MRD – stringent Complete 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. – nicht erreicht;</p>							Erstautor / Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	MRD Negativität ² (OR ³)	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)	GMMG-HD7 [4, 5], Dossier	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason + Isatuximab	662	47,7 vs 66,2 ⁸ 2,13 p < 0,0001	n. e. vs n. e. ⁸ 0,70 p = 0,0184	n. e. vs n. e. 1,13 p = 0,548	
Erstautor / Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	MRD Negativität ² (OR ³)	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)															
GMMG-HD7 [4, 5], Dossier	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason + Isatuximab	662	47,7 vs 66,2 ⁸ 2,13 p < 0,0001	n. e. vs n. e. ⁸ 0,70 p = 0,0184	n. e. vs n. e. 1,13 p = 0,548															

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)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Isatuximab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA mehrere Induktionstherapien festgelegt. Diese entsprechen dem Stand des Wissens und der Versorgungssituation. Allerdings werden auch die Kombinationen Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRd) und Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (DaraVRd) in der Versorgung eingesetzt. Die Wahl der Erstlinientherapie richtet sich auch nach der Komorbidität und dem Nebenwirkungsspektrum der jeweiligen Kombination.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Daratumumab / Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (DaraVCd) bei Myelom-bedingter Niereninsuffizienz <p>Melphalan und Thalidomid werden aufgrund des ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses derzeit nicht mehr empfohlen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind; Induktionsbehandlung</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine <u>Induktionstherapie</u> bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) oder

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)
		<ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) [kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie, infrage; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie] oder - Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) oder - Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VRd), - gefolgt von einer <u>Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation</u>

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)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>GMMG-HD7 ist eine offene, randomisierte, multizentrische, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Die Studie wurde in Deutschland durchgeführt. Sie bestand aus einer Induktion einschl. Stammzellmobilisierung, Hochdosis-Melphalan-Therapie und autoSZT, gefolgt von Erhaltungstherapie.</p> <p>Die Studie beinhaltete zwei Randomisierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Teil 1: Induktion mit Isa-VRd oder VRd - Teil 2: Erhaltung mit Lenalidomid oder Isa-Lenalidomid <p>Der zweite Datenschnitt erfolgte am 31. Januar 2024.</p> <p>Die Studie wurde in einem Peer Review Journal publiziert [4, 5].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Drei-Jahres-Überlebensraten lagen bei 88% (IsaVRd) und 89% (VRd). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

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)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit ab erster Randomisierung war ein sekundärer Endpunkt der GMMG-HD7 Studie. Der Median war in beiden Armen nicht erreicht. Im Vergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Isatuximab-Arms (HR 0,70; p=0,0184).</p>	
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die MRD-Negativitätsrate nach der Induktionstherapie auf dem Niveau von 10^{-5} war der erste, koprimäre Studienendpunkt von GMMG-HD7. Sie wurde durch Isatuximab signifikant gesteigert von 35,6 % im Kontroll- auf 50,1% im Isatuximab-Arm ($p < 0,001$).</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20 erfasst. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Zukunftsperspektive (HR 0,56) zugunsten des experimentellen Studienarms.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse traten im Isatuximab-Arm mit 63,6 vs 61,3% etwas häufiger auf als in der Kontrolle. Eine vollständige Darstellung fehlt im Dossier. Daten sind transparent in der Publikation aufgeführt, siehe Tabelle 3.</p> <p><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [5]</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																																																																															
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>																																																																																																																																																																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">Isatuximab group (n=330)</th> <th colspan="3">Control group (n=328)</th> </tr> <tr> <th>Grade 1 or 2*</th> <th>Grade 3</th> <th>Grade 4</th> <th>Grade 3 or 4</th> <th>Grade 1 or 2*</th> <th>Grade 3</th> <th>Grade 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Any adverse event†</td> <td>152 (46%)</td> <td>184 (56%)</td> <td>70 (21%)</td> <td>208 (63%)</td> <td>132 (40%)</td> <td>180 (55%)</td> <td>48 (15%)</td> </tr> <tr> <td>Investigations (SOC)‡</td> <td>0</td> <td>49 (15%)</td> <td>30 (9%)</td> <td>79 (24%)</td> <td>1 (<1%)</td> <td>48 (15%)</td> <td>29 (9%)</td> </tr> <tr> <td>Blood and lymphatic system disorders (SOC)</td> <td>0</td> <td>58 (18%)</td> <td>27 (8%)</td> <td>85 (26%)</td> <td>0</td> <td>44 (13%)</td> <td>11 (3%)</td> </tr> <tr> <td>Infections and infestations (SOC)</td> <td>44 (13%)</td> <td>36 (11%)</td> <td>4 (1%)</td> <td>40 (12%)</td> <td>43 (13%)</td> <td>29 (9%)</td> <td>3 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Nervous system disorders (SOC)</td> <td>69 (21%)</td> <td>32 (10%)</td> <td>1 (<1%)</td> <td>33 (10%)</td> <td>80 (24%)</td> <td>26 (8%)</td> <td>1 (<1%)</td> </tr> <tr> <td>Gastrointestinal disorders (SOC)</td> <td>7 (2%)</td> <td>22 (7%)</td> <td>5 (2%)</td> <td>27 (8%)</td> <td>6 (2%)</td> <td>28 (9%)</td> <td>2 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Metabolism and nutrition disorders (SOC)</td> <td>0</td> <td>8 (2%)</td> <td>4 (1%)</td> <td>12 (4%)</td> <td>0</td> <td>21 (6%)</td> <td>5 (2%)</td> </tr> <tr> <td>Cardiac disorders (SOC)</td> <td>5 (2%)</td> <td>12 (4%)</td> <td>1 (<1%)</td> <td>13 (4%)</td> <td>2 (1%)</td> <td>5 (2%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Specific haematological adverse events§</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Leukocytopenia</td> <td>0</td> <td>19 (6%)</td> <td>8 (2%)</td> <td>27 (8%)</td> <td>0</td> <td>10 (3%)</td> <td>3 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>0</td> <td>51 (15%)</td> <td>27 (8%)</td> <td>77 (23%)</td> <td>0</td> <td>18 (5%)</td> <td>6 (2%)</td> </tr> <tr> <td>Lymphopenia</td> <td>0</td> <td>35 (11%)</td> <td>13 (4%)</td> <td>48 (15%)</td> <td>0</td> <td>38 (12%)</td> <td>27 (8%)</td> </tr> <tr> <td>Anaemia</td> <td>0</td> <td>13 (4%)</td> <td>0</td> <td>13 (4%)</td> <td>0</td> <td>18 (5%)</td> <td>2 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia</td> <td>1 (<1%)</td> <td>13 (4%)</td> <td>8 (2%)</td> <td>21 (6%)</td> <td>0</td> <td>9 (3%)</td> <td>6 (2%)</td> </tr> <tr> <td>Specific non-haematological adverse events§</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Peripheral neuropathy</td> <td>68 (21%)</td> <td>21 (6%)</td> <td>1 (<1%)</td> <td>22 (7%)</td> <td>80 (24%)</td> <td>24 (7%)</td> <td>1 (<1%)</td> </tr> <tr> <td>Thromboembolic events</td> <td>14 (4%)</td> <td>8 (2%)</td> <td>0</td> <td>8 (2%)</td> <td>10 (3%)</td> <td>4 (1%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Infusion-related reactions¶</td> <td>39 (12%)</td> <td>2 (<1%)</td> <td>1 (<1%)</td> <td>3 (1%)</td> <td>..</td> <td>..</td> <td>..</td> </tr> <tr> <td>Serious adverse events†</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Any serious adverse event</td> <td>32 (10%)</td> <td>78 (24%)</td> <td>23 (7%)</td> <td>92 (28%)</td> <td>40 (12%)</td> <td>85 (26%)</td> <td>12 (4%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Data are presented as n (%). Multiple adverse events, including serious adverse events, are only counted once on a per-patient basis. Occurrence in more than 5% of the safety population, disorders. SOC=System organ class. *Only grade 2 adverse events were included for specific SOC categories (cardiac disorders and infections and infestations) and specific adverse event terms (thromboembolic events, and infusion-related reactions), or grade 1 or 2 serious adverse events. †According to the protocol, adverse events of grade 3 or higher were recorded using the Na Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 5.0), despite the specific SOC categories (cardiac disorders, infections and infestations) and specific adverse event terms (polyneuropathy, thromboembolic events, and infusion-related reactions) recorded already as grade 2. All serious adverse events were recorded independent of grade. ‡SOC considered as investigations on or other test results, or both. §Specific haematological and non-haematological events are presented by selecting multiple primary terms from MedDRA independent of the absolute frequency of reactions of CTCAE grade 2 or higher in the isatuximab plus lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone group (42 [13%]).</p> <p>Table 3: Most common adverse events in the safety population</p>		Isatuximab group (n=330)				Control group (n=328)			Grade 1 or 2*	Grade 3	Grade 4	Grade 3 or 4	Grade 1 or 2*	Grade 3	Grade 4	Any adverse event†	152 (46%)	184 (56%)	70 (21%)	208 (63%)	132 (40%)	180 (55%)	48 (15%)	Investigations (SOC)‡	0	49 (15%)	30 (9%)	79 (24%)	1 (<1%)	48 (15%)	29 (9%)	Blood and lymphatic system disorders (SOC)	0	58 (18%)	27 (8%)	85 (26%)	0	44 (13%)	11 (3%)	Infections and infestations (SOC)	44 (13%)	36 (11%)	4 (1%)	40 (12%)	43 (13%)	29 (9%)	3 (1%)	Nervous system disorders (SOC)	69 (21%)	32 (10%)	1 (<1%)	33 (10%)	80 (24%)	26 (8%)	1 (<1%)	Gastrointestinal disorders (SOC)	7 (2%)	22 (7%)	5 (2%)	27 (8%)	6 (2%)	28 (9%)	2 (1%)	Metabolism and nutrition disorders (SOC)	0	8 (2%)	4 (1%)	12 (4%)	0	21 (6%)	5 (2%)	Cardiac disorders (SOC)	5 (2%)	12 (4%)	1 (<1%)	13 (4%)	2 (1%)	5 (2%)	0	Specific haematological adverse events§								Leukocytopenia	0	19 (6%)	8 (2%)	27 (8%)	0	10 (3%)	3 (1%)	Neutropenia	0	51 (15%)	27 (8%)	77 (23%)	0	18 (5%)	6 (2%)	Lymphopenia	0	35 (11%)	13 (4%)	48 (15%)	0	38 (12%)	27 (8%)	Anaemia	0	13 (4%)	0	13 (4%)	0	18 (5%)	2 (1%)	Thrombocytopenia	1 (<1%)	13 (4%)	8 (2%)	21 (6%)	0	9 (3%)	6 (2%)	Specific non-haematological adverse events§								Peripheral neuropathy	68 (21%)	21 (6%)	1 (<1%)	22 (7%)	80 (24%)	24 (7%)	1 (<1%)	Thromboembolic events	14 (4%)	8 (2%)	0	8 (2%)	10 (3%)	4 (1%)	0	Infusion-related reactions¶	39 (12%)	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)	Serious adverse events†								Any serious adverse event	32 (10%)	78 (24%)	23 (7%)	92 (28%)	40 (12%)	85 (26%)	12 (4%)	
	Isatuximab group (n=330)				Control group (n=328)																																																																																																																																																																												
	Grade 1 or 2*	Grade 3	Grade 4	Grade 3 or 4	Grade 1 or 2*	Grade 3	Grade 4																																																																																																																																																																										
Any adverse event†	152 (46%)	184 (56%)	70 (21%)	208 (63%)	132 (40%)	180 (55%)	48 (15%)																																																																																																																																																																										
Investigations (SOC)‡	0	49 (15%)	30 (9%)	79 (24%)	1 (<1%)	48 (15%)	29 (9%)																																																																																																																																																																										
Blood and lymphatic system disorders (SOC)	0	58 (18%)	27 (8%)	85 (26%)	0	44 (13%)	11 (3%)																																																																																																																																																																										
Infections and infestations (SOC)	44 (13%)	36 (11%)	4 (1%)	40 (12%)	43 (13%)	29 (9%)	3 (1%)																																																																																																																																																																										
Nervous system disorders (SOC)	69 (21%)	32 (10%)	1 (<1%)	33 (10%)	80 (24%)	26 (8%)	1 (<1%)																																																																																																																																																																										
Gastrointestinal disorders (SOC)	7 (2%)	22 (7%)	5 (2%)	27 (8%)	6 (2%)	28 (9%)	2 (1%)																																																																																																																																																																										
Metabolism and nutrition disorders (SOC)	0	8 (2%)	4 (1%)	12 (4%)	0	21 (6%)	5 (2%)																																																																																																																																																																										
Cardiac disorders (SOC)	5 (2%)	12 (4%)	1 (<1%)	13 (4%)	2 (1%)	5 (2%)	0																																																																																																																																																																										
Specific haematological adverse events§																																																																																																																																																																																	
Leukocytopenia	0	19 (6%)	8 (2%)	27 (8%)	0	10 (3%)	3 (1%)																																																																																																																																																																										
Neutropenia	0	51 (15%)	27 (8%)	77 (23%)	0	18 (5%)	6 (2%)																																																																																																																																																																										
Lymphopenia	0	35 (11%)	13 (4%)	48 (15%)	0	38 (12%)	27 (8%)																																																																																																																																																																										
Anaemia	0	13 (4%)	0	13 (4%)	0	18 (5%)	2 (1%)																																																																																																																																																																										
Thrombocytopenia	1 (<1%)	13 (4%)	8 (2%)	21 (6%)	0	9 (3%)	6 (2%)																																																																																																																																																																										
Specific non-haematological adverse events§																																																																																																																																																																																	
Peripheral neuropathy	68 (21%)	21 (6%)	1 (<1%)	22 (7%)	80 (24%)	24 (7%)	1 (<1%)																																																																																																																																																																										
Thromboembolic events	14 (4%)	8 (2%)	0	8 (2%)	10 (3%)	4 (1%)	0																																																																																																																																																																										
Infusion-related reactions¶	39 (12%)	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)																																																																																																																																																																										
Serious adverse events†																																																																																																																																																																																	
Any serious adverse event	32 (10%)	78 (24%)	23 (7%)	92 (28%)	40 (12%)	85 (26%)	12 (4%)																																																																																																																																																																										

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)
	Etwas erhöht waren vor allem die Raten an Neutropenie, Infektionen und Thrombozytopenie. Die Rate an Therapieabbrüchen lag bei 3,0% im IsaVRd-Arm vs 4,3% im VRd-Arm.	
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG fokussiert auf den fehlenden Vergleich mit der ZVT. Der Bericht wurde ohne fachärztliche Expertise erstellt.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Isatuximab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for Hematological Malignancies (ESMO-MCBS:H). Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [6].</p> <p>ESMO-MCBS:H für Isatuximab (GMMG-HD7) 1</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Kombinationstherapie</p> <p>Isatuximab wird in dieser Kombination nicht regelhaft mit ‚neuen‘ Arzneimitteln kombiniert.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>7. Diskussion</p> <p>Dies ist eine weitere Studie zum Einsatz eines Anti-CD38 Antikörpers in der Erstlinientherapie des MM. In Kombination mit der etablierten Kombination Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason führte Isatuximab zur Steigerung der Rate MRD-negativer Remissionen, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Im Kontext der aktuellen Nutzenbewertung sind insbesondere die folgenden Punkte zu diskutieren</p> <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die Kombination Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason war der bisherige Standard für diese Indikation in Deutschland. Es ist bedauerlich, dass diese Kombination aus formalen Gründen nicht als Basis dieser Nutzenbewertung herangezogen wurde.</p> <p><u>Dossier</u></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Kurzfassung der Bewertung</u></p> <p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebiets für den Wirkstoff Isatuximab:</p> <p>„Isatuximab ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.“</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA bestimmt:</p>

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)
	<p>Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist ein Nicht-Dossier. Es ist begrenzt auf wenige Daten und zusammenfassende Aussagen. Dieses Format erweckt den Eindruck der selektiven Präsentation von Daten, die das neue Arzneimittel in positivem Lichte erscheinen lassen. Das ist insbesondere ärgerlich, da alle erforderlichen Daten über die federführende, deutsche Studiengruppe zur Verfügung stehen.</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Kritisch ist die Bewertung der Endpunkte. Aufgrund der deutlich verbesserten Prognose von Pat. mit neu diagnostiziertem MM ist die Gesamtüberlebenszeit inzwischen ein schwieriger Endpunkt geworden. Die Akzeptanz des Endpunktes ‚progressionsfreies Überleben‘ durch die Zulassungsbehörden ermöglicht den Zugang zu neuen, sicheren und wirksamen Arzneimitteln.</p> <p>Von besonderer Relevanz ist aktuell die MRD-Rate. Sie ist ein gut standardisierter Parameter der Wirksamkeit geworden. Darüber hinaus hat sie sich jetzt auch zu einem Instrument der Therapiesteuerung entwickelt. Bei Pat. mit stabiler MRD-Negativität ist ein Stopp der Erhaltungstherapie möglich – ohne Einbußen in der Langzeitwirksamkeit der eingesetzten Arzneimittel.</p> <p>Die Daten von GMMG-HD7 bestätigen die Kombination von einem Anti-CD38 mit Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason als derzeit wirksamste Erstlinientherapie in der initialen Therapie</p>	<ul style="list-style-type: none"> - eine <u>Induktionstherapie</u> bestehend aus: <ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) oder - Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd) [kommt nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie, infrage; vgl. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie] oder - Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) oder - Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VRd),

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)
	<p>von Pat. mit behandlungspflichtigem MM, die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind.</p>	<p>- gefolgt von einer <u>Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason hat der pharmazeutische Unternehmer die noch laufende, offene, randomisierte Studie GMMG-HD7 vorgelegt, in welcher Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (VRd) verglichen wird.</p> <p>Die in der Studie GMMG-HD7 im Vergleichsarm eingesetzte Induktionstherapie mit VRd entspricht keiner der in der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmten Optionen für die Induktionstherapie.</p> <p>Bezüglich der Induktionstherapie mit VRd wurde im Rahmen eines abgeschlossenen Zulassungsverfahrens der EMA zu Lenalidomid (Revlimid) zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms festgestellt, dass für Erwachsene, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, auf Basis der vorgelegten Evidenz keine Schlussfolgerungen weder hinsichtlich einer</p>

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)
		<p>Überlegenheit noch einer Nicht-Unterlegenheit gegenüber der Standardtherapie gezogen werden können. Demgemäß wurde die Induktionstherapie mit VRd vom G-BA nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Phase der Induktionstherapie bestimmt.</p> <p>Zusammenfassend ist die Studie GMMG-HD7 für die Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Somit liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen, weshalb ein Zusatznutzen Isatuximab in Kombination mit Bortezomib und Lenalidomid und Dexamethason in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, nicht belegt ist.</p>

Literaturverzeichnis

1. Kortüm M et al.: Multiples Myelom, Onkopedia 2024, Publikation 10/2024
2. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
3. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M et al.: EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol 22:680-700, 2025. DOI: [10.1038/s41571-025-01041-x](https://doi.org/10.1038/s41571-025-01041-x)
4. Goldschmidt H, Mai EK, Bertsch U et al.: Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol 9:e810-821, 2022. DOI:[10.1016/S2352-3026\(22\)00263-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00263-0)
5. Mai EK, Bertsch U, Pozek E et al.: Isatuximab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Part 1 Analysis of the GMMG-HD7 Trial. J Clin Oncol 43:1279-1288, 2025. DOI: [10.1200/JCO-24-02266](https://doi.org/10.1200/JCO-24-02266)
6. [ESMO-MCBS:H Scorecards | ESMO](#)

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 12. Januar 2026

von 13:36 Uhr bis 14:05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Atenhan

Frau Hainbuch

Herr Dr. Kienitz

Frau Dr. Krefft

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Scheid

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)**:

Herr Prof. Dr. Knop

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

Herr Prof. Dr. Goldschmidt

Herr PD Dr. Mai

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

Frau Eckhard

Frau Smakula

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

Frau Pedretti

Frau MacDonald

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:36 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Zunächst ein gutes neues Jahr für Sie alle. Entschuldigen Sie bitte, wir sind ein wenig in der Zeit hinten an. Die vorherigen Anhörungen haben länger gedauert. Wir fahren mit der vierten Anhörung fort und beschäftigen uns jetzt mit Isatuximab zur Behandlung des Multiplen Myeloms in der Erstlinie ASZT-geeignete Patientinnen und Patienten. Wir haben ein neues Anwendungsgebiet des Wirkstoffes.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. November des vergangenen Jahres, zu der wir Stellungnahmen bekommen haben vom pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland, als Fachgesellschaften von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und der German-speaking Myeloma Multicenter Group in einer gemeinsamen Stellungnahme, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller und von weiteren pharmazeutischen Unternehmen, namentlich Bristol-Myers Squibb und Johnson & Johnson.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Daran hat sich gegenüber dem vorangegangenen Jahr nichts geändert. Für den pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland müssten anwesend sein Frau Dr. Atenhan, Frau Hainbuch, Herr Dr. Kienitz und Frau Dr. Krefft, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann – Fragezeichen, er hatte sich teilweise entschuldigt, weil er unterwegs ist – und Herr Professor Dr. Scheid, für die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom Herr Professor Dr. Knop, für die German-speaking Myeloma Multicenter Group Herr Professor Dr. Goldschmidt und Herr PD Dr. Mai, für Johnson & Johnson Frau Eckhard und Frau Smakula, für Bristol-Myers Squibb Frau Pedretti und Frau MacDonald sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

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

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

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

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Danke, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, heute die Nutzenbewertung von Isatuximab zur Induktionsbehandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, mit Ihnen erörtern und auf offene Fragen eingehen zu können. Vor meinen weiteren Ausführungen möchte ich Ihnen zunächst das heute anwesende Team von Sanofi vorstellen: Frau Dr. Anya Krefft war die Hauptverantwortliche für die Erstellung des Nutzendossiers. Frau Dr. Anne Atenhan ist ebenfalls zuständig für den Bereich Market Access, und der Bereich Medizin wird durch Frau Saskia Hainbuch vertreten. Mein Name ist Dr. Carsten Kienitz, und ich bin Teamleiter im Bereich Evidenzbasierte Medizin mit den Schwerpunkten onkologische und seltene Erkrankungen.

Als erstes möchte ich auf das Thema der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu sprechen kommen. Das heute zur Diskussion stehende Anwendungsgebiet von Isatuximab umfasst gemäß Fachinformation und wie eingangs erwähnt ausschließlich die Induktionsbehandlung

des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.

Die im Rahmen einer Stammzelltransplantation übliche nachfolgende Erhaltungstherapie ist somit explizit nicht Bestandteil des vorliegenden Anwendungsgebiets und kann somit auch nicht Gegenstand der aktuellen Nutzenbewertung sein. Daraus wiederum folgt unmittelbar, dass die Erhaltungstherapie auch nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht kommt.

Hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasste Induktionstherapie wurden vom G-BA die Drei- und Vierfachkombinationen VTd, VCd, Dara-VTd und Dara-VRd festgelegt. Nach Ansicht von Sanofi sind in der Induktionstherapie jedoch ausschließlich die beiden Vierfachkombinationen Dara-VRd und Dara-VTd als zVT zu benennen, da diese gemäß der gültigen nationalen Onkologia-Leitlinie sowie der internationalen EHA-EMN-Leitlinie den aktuellen und allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im Anwendungsgebiet widerspiegeln. Die Dreifachkombinationen VTd und VCd werden in beiden Leitlinien nicht mehr als Option genannt, da die Überlegenheit der Vierfachkombination mit Anti-CD38-Antikörpern in klassischen Studien belegt ist.

Als Nächstes möchte ich nun auf die zulassungsbegründende prospektive randomisierte Phase-III-Studie GMMG-HD7 eingehen. Diese Studie besteht aus zwei separaten Teilen, wobei Teil 1 die Grundlage für die regulatorische Zulassung von Isatuximab in der Induktionstherapie bildete. In diesem Studienteil wurde die Vierfachkombination Isa-VRd direkt mit der Dreifachkombination VRd verglichen. Demgegenüber wird die Wirksamkeit von Isatuximab in der Erhaltungstherapie nach erfolgter Stammzelltransplantation erst noch in Teil 2 der GMMG-HD7-Studie untersucht, sodass hierzu aktuell keine Daten verfügbar sind und dementsprechend auch keine Zulassung vorliegt.

An dieser Stelle möchte ich noch einige Erläuterungen zum Vergleichsarm von Teil 1 der GMMG-HD7-Studie abgeben. Der Studienkomparator VRd stellt einen in der klinischen Praxis etablierten und von Experten regelhaft verwendeten Studienkomparator im Anwendungsgebiet dar, der nach wie vor in der bereits zitierten europäischen Leitlinie als Therapieoption empfohlen wird, falls Vierfachkombinationen nicht verfügbar sind. Allerdings ist VRd aufgrund der fehlenden Zulassung nicht Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus diesem Grund kann trotz statistisch signifikanter Vorteile für die Vierfachkombination Isa-VRd im Vergleich zu VRd aus lediglich rein formalen Gründen kein Zusatznutzen abgeleitet werden, obwohl die Studienergebnisse eine hohe medizinische Relevanz besitzen.

Damit komme ich zu den angesprochenen Ergebnissen der GMMG-HD7-Studie. Diese weisen hinsichtlich der Induktionstherapie durchweg Vorteile für die Vierfachkombination Isa-VRd auf. In der Endpunktkategorie Morbidität ließ sich eine deutlich verbesserte Wirksamkeit mit statistisch signifikanten Vorteilen für mehrere Endpunkte nachweisen. So zeigte sich unter Isa-VRd eine Überlegenheit hinsichtlich der Rate an Patienten, die eine MRD-Negativität bereits am Ende der Induktion erreichen, der Tiefe des Therapieansprechens sowie eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Auch bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Symptomatik zeigte sich unter Isa-VRd ein signifikanter, patientenrelevanter Vorteil für den Endpunkt Fatigue, erhoben über den EORTC QLQ-C30.

Weiterhin konnte sowohl hinsichtlich der Zeit bis zur ersten als auch bis zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität ein signifikanter, patientenrelevanter Vorteil für den Endpunkt Zukunftsperspektive als Domäne des EORTC QLQ-MY20 demonstriert werden. Abschließend zeigte sich, dass die Hinzunahme von Isatuximab zur Dreifachkombination VRd während der Induktionsphase gut verträglich war und nicht zu einem vermehrten Auftreten relevanter unerwünschter Ereignisse führte.

Ergänzend zu der gerade dargelegten guten Wirksamkeit und Verträglichkeit von Isa-VRd möchte ich einen weiteren praktischen Vorteil der Induktionstherapie mit Isatuximab hervorheben: Im Vergleich zu anderen Anti-CD38-Antikörper-Therapien kann bei ebenfalls sehr guter Wirksamkeit die Zeit bis zur Erhaltungstherapie spürbar verkürzt werden, da in diesem Fall nach der autologen Stammzelltransplantation keine Konsolidierung erforderlich ist. Dadurch führt die Verwendung von Isa-VRd zu einem kompakteren Therapieregime, was sowohl für Behandler als auch Patienten angenehm ist.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass das Multiple Myelom trotz großer therapeutischer Fortschritte weiterhin in der Regel nicht heilbar ist. Umso wichtiger ist das Erreichen übergeordneter Therapieziele. Dazu gehören ein möglichst langes Gesamtüberleben, eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, die Erzielung von MRD-Negativität sowie eines tiefen und langanhaltenden Therapieansprechens.

Die Ergebnisse der GMMG-HD7-Studie belegen, dass durch die Induktionstherapie mit Isa-VRd viele dieser Therapieziele erreicht werden. Der entsprechend hohe Stellenwert von Isa-VRd im vorliegenden Anwendungsgebiet spiegelt sich auch in aktuellen Leitlinienempfehlungen wider. So wurde Isa-VRd bereits vor der Zulassung in die Onkopedia-Leitlinie vom Oktober 2024 aufgenommen, und auch in der neuen europäischen Leitlinie ist Isa-VRd mit einem Evidenzgrad 1a als Therapie der ersten Wahl zur Induktionsbehandlung für das neu diagnostizierte Multiple Myelom empfohlen.

Damit komme ich zum Ende meiner Ausführungen und halte fest: Die gute Wirksamkeit und Verträglichkeit und damit auch der medizinische Nutzen von Isa-VRd in der Induktionstherapie des Multiplen Myeloms wurden durch die Ergebnisse von Teil 1 der GMMG-HD7-Studie eindrucksvoll belegt. Mit der auf diesen Daten fußenden Zulassung von Isa-VRd durch die Europäische Kommission steht eine weitere Therapieoption für die betroffenen Patienten zur Verfügung, der ein hoher Stellenwert in der Behandlung des Multiplen Myeloms zukommt. – Damit bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit und stehe mit meinem Team für Ihre Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kienitz, für diese Einführung. – Meine erste Frage zur zVT geht an die Kliniker. Wir haben in der vorliegenden Studie, und das hat Herr Kienitz gerade gesagt, die VRd-Kombi als Komparator. Wir kennen das aus den Diskussionen zum Nutzenbewertungsverfahren zu Daratumumab im letzten Jahr. Damals haben wir intensiv diskutiert, dass diese Kombination nicht Bestandteil unserer zVT ist. Sie weisen jetzt in Ihrer schriftlichen Stellungnahme erneut darauf hin, dass Sie diese Kombi, also VRd, als Bestandteil der zVT sehen, weisen aber zugleich und darüber hinaus auch auf die hohe Wirksamkeit der neuen Kombination mit dem Anti-CD38-Antikörper hin. Vor diesem Hintergrund noch einmal das, was wir bei Dara hier schon durchdiskutiert haben: Welchen Stellenwert messen Sie heutzutage der Kombination mit VRd noch zu? Welchen Anteil hat VRd in der aktuellen Versorgung? Kann man das in irgendeiner Form quantifizieren? Das geht an die klinischen Experten. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Knop, bitte.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): VRd als Dreifachkombination hat keinen Stellenwert mehr, weil die problematisch zu applizierenden Substanzen nicht die Antikörper sind, sondern kumulativ Bortezomib mit seiner Neurotoxizität und Lenalidomid mit potenzieller Knochenmark- und zum Beispiel kutaner Toxizität. Den Antikörper schafft man immer zu applizieren. Insofern, würde ich sagen, verzichtet man eher auf eine der beiden anderen Substanzen als auf den Antikörper. Von daher ist eine Anti-CD38-enthaltende Therapie definitiv gesetzt.

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

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Wir haben in Deutschland diese sehr günstige Konstellation, dass wir in der Primärtherapie bei fast allen Myelom-Patienten einen CD38-Antikörper nutzen können. Wenn man weltweit schaut, ist das in vielen Ländern aus

finanziellen Dingen nicht gegeben. VRd ist sicherlich aus der Zulassungssituation nicht mehr als Substanz, die hochwertig ist, sondern als Generika, die preislich günstig sind. Aber das ist meine Botschaft zum Ganzen. Wir haben sicherlich eine Art Luxusproblem oder eine Sachlage in Deutschland, dass der Antikörper gegeben und bezahlt wird.

Die zweite Konstellation: Ich halte das weiterhin für eine sehr gute Kombination, wobei es bei diesen Kombinationen auch Modifikationen gibt, dass zum Beispiel das Bortezomib anders dosiert oder zeitlich anders gegeben wird als im Zulassungstext.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Goldschmidt. – Möchte noch jemand etwas dazu sagen? – Das sehe ich nicht. Gibt es weitere Fragen? – Frau Schiller vom GKV-SV, dann Frau Pitura von der KBV. Frau Schiller, bitte.

Frau Dr. Schiller: Ich möchte gleich an diese zVT-Frage anschließen. Mich interessiert, wie sich das mit den Dreifachkombinationen in den Augen der Kliniker perspektivisch verhält, da zukünftig auch Daratumumab-vorbehandelte Patienten in die Erstlinie kommen können.

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

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Ich habe die Frage nicht ganz verstanden. Meiner Ansicht nach reden wir davon, dass in der Erstlinie in der Regel in Deutschland mit einem Anti-CD38-Antikörper behandelt wird, sodass es erst eine Zweitlinientherapie ist, wenn letztendlich ein Progress vorliegt oder die Therapie nicht vertragen wird. Habe ich Sie falsch verstanden?

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

Frau Dr. Schiller: Entschuldigen Sie bitte. Vielleicht muss ich das noch einmal klarstellen. Meine Frage bezieht sich darauf, dass Daratumumab jetzt auch für das Smouldering Myelom zugelassen ist. Deshalb haben wir uns die Frage gestellt, wie sich das potenziell auf die Erstlinientherapie auswirkt, wenn man einen Patienten in die Erstlinie fürs Multiple Myelom bekommt, der schon mit Daratumumab vorbehandelt wurde und was das mit dem Einsatz der Anti-CD38-Antikörper hier in dieser Konstellation macht.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Entschuldigung, dass ich Sie nicht richtig verstanden habe. Sie reden konkret über das Smouldering Myelom? Das ist eine schwierige Diskussion, die zu führen ist, insbesondere für junge Patienten, bei denen durchaus auch während der Therapie mit Daratumumab Progress auftreten kann. Das ist eine Frage, die, glaube ich, heute nicht endgültig geklärt werden kann.

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

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Um das zu ergänzen: Ich glaube, das ist eine Sub-Subgruppen-Diskussion. Wir werden nicht flächendeckend alle Patienten mit Smouldering Myelom behandeln. Das ist eine Option, die wir in Einzelfällen einsetzen. Die meisten Patienten, die diese Behandlung bekommen, werden nach Ende der Therapie progredient werden. Das heißt, da sehe ich durchaus ausreichend Auswaschzeit, um erneut erfolgreich mit einem CD38-Antikörper behandeln zu können.

Die Sorgenkinder sind berechtigt zu adressieren. Das sind die Patienten mit einer frühen Progression in der laufenden Therapie, die ich behandle. Das sind sicherlich Patienten mit einem wahrscheinlich biologischen Hochrisiko ohnehin. Aber das ist, glaube ich, eine sehr kleine Patientenzahl. Deshalb, glaube ich, werden wir damit nicht die Wirksamkeit der Quadrapeltherapie in der Firstline-Therapie in klassischer Weise kompromittieren.

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

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Vielleicht noch eine kurze Zuspitzung, indem ich beiden Vorrednern zustimme: Die meisten Patientinnen und Patienten, die wir mit behandlungsbedürftiger Erkrankung in die Finger bekommen, erwischt man nicht zum Zeitpunkt der SMM-Diagnose, sondern die kommen dann, wenn sie einen klaren

Behandlungsbedarf haben, nicht vorbehandelt und gehen dann direkt in die Vierfachkombination.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Knop. – Ich sehe heftiges Nicken bei den Vorrednern. Frau Schiller, haben Sie eine weitere Frage?

Frau Dr. Schiller: Vielen Dank dafür. Die andere Frage bezieht sich auf den Parameter MRD-Negativität. Uns interessiert, wie das in der Versorgung zur Therapiesteuerung gehandhabt und ob das regelmäßig überprüft wird. Gibt es eine einheitliche validierte Vorgehensweise, mit welcher Methodik das in der Versorgung angewendet wird? In welchen Abständen? Inwieweit ist das als Entscheidungskriterium für einen Stopp der Erhaltungstherapie etabliert? Gibt es konkrete Daten? In der Stellungnahme wurde geschrieben, dass sich hierdurch keine Einbußen in der Langzeitwirksamkeit zeigen. Gibt es dazu schon konkrete Daten? Vielen Dank. Die Frage geht auch an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer meldet sich? Ansonsten sind Sie wieder dran, Herr Goldschmidt. Sie haben eine verdächtige Augenbrauenbewegung beim ersten Teil der Frage gemacht. Ich habe Sie im Blick.

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Das ist eine sehr komplexe Frage, die jetzt aufgeworfen worden ist. Für Deutschland sprechend ist die Durchflusszytometrie Standard für die MRD-Diagnostik. Es gibt eine zweite Methode, die NGS-basiert ist, die aber aus Kostengründen in Deutschland nicht sehr weit verbreitet ist, und der Situation, dass man eine Ausgangsprobe des Knochenmarks braucht, um den Verlauf zu untersuchen. Mit der Durchflusszytometrie geht es auch ohne primäre Knochenmarkprobe. Das ist ein gewisser Vorteil, wobei man anerkennen muss, dass die sequenzbasierte Methode sensitiver als die Durchflusszytometrie ist.

Wenn Sie fragen, welche Konsequenzen die Kliniker ziehen, dann gibt es eine zugelassene Konsequenz in Deutschland, dass man die Erhaltungstherapie mit Daratumumab und Lenalidomid bei Patienten, die MRD-negativ sind, stoppen und das nach drei Jahren analysieren kann. Es ist sicherlich die Zukunft, dass man solche Dauertherapien aus Kostengründen, aus Toxizitätsgründen beenden kann. Ich glaube, hier gibt es in Deutschland noch viel Arbeit, um voranzukommen.

Was man aus meiner Sicht nutzen kann, was nicht durch Zulassungsdinge gesegnet ist, ist, dass man für Patienten zum Beispiel außerhalb der Dara-Lenalidomid-Erhaltungstherapie bei einer schlechten Verträglichkeit eine Knochenmarkpunktion durchführen kann. Bei Lenalidomid zum Beispiel, wenn dort ein Low-Risk-Patient mit MRD-Negativität ist, tut man sich als Kliniker leichter, eine Therapiepause einzulegen oder ganz abzusetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Goldschmidt. – Gibt es dazu von den anderen Experten Ergänzungen? – Das sehe ich nicht. Frau Schiller, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Schiller: Ja, herzlichen Dank.

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

Frau Pitura: Meine Frage richtet sich auch an die Kliniker und betrifft den Einsatz von Thalidomid. Sie haben sich in der Stellungnahme dazu geäußert und geschrieben, dass Melphalan und Thalidomid aufgrund des ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses derzeit nicht mehr empfohlen werden. Wir hatten das Thema letztes Jahr bei Daratumumab bereits besprochen. Da haben Sie sich zum Stellenwert geäußert und mitgeteilt, dass es zunehmend aus der täglichen Versorgung verschwindet. Ich möchte trotzdem gerne noch einmal nachfragen, damit wir es im Protokoll haben, wie Sie den Stellenwert bewerten, da wir jetzt noch zwei Kombinationsbehandlungen mit Thalidomid in der zVT haben. Das sind Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason und Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason. Wie ist da der Stellenwert?

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

Herr Prof. Dr. Goldschmidt (GMMG): Dazu fühle ich mich sehr berufen. Ich habe seit zehn Jahren keine Thalidomid-Therapie mehr durchgeführt, weil die Toxizität und die Wirksamkeit in keinem guten Verhältnis sind. Ähnlich sieht es beim Melphalan aus, weil insbesondere die Myelotoxizität vom Melphalan sehr schwerwiegend ist. In der Praxis, wenn man Alkylans braucht, würde ich das Cyclophosphamid aus Toxizitäts- und Ansprechraten favorisieren. Wie gesagt, die Vergleichstherapie mit Thalidomid und Melphalan halte ich für nicht mehr aktuell.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Goldschmidt. – Ergänzungen von den anderen Experten? – Ich sehe keine Wortmeldung, im Gegenteil, man nickt. Frau Pitura, haben Sie eine weitere Frage?

Frau Pitura: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Holtkamp, Patientenvertretung, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Frage zum Stellenwert dieser Vierfachkombination. Es gibt jetzt zwei Anti-CD38-Antikörper in Kombination mit VRd. Wie schätzen die Kliniker den Stellenwert im Vergleich ein? Ist etwas vorzugswürdig, oder nach welchen Kriterien entscheiden Sie, was eingesetzt wird?

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

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Ich würde sagen, den ganz großen Unterschied gibt es nicht. Es gibt Unterschiede in der günstigen Beeinflussbarkeit, mutmaßlich in der günstigen Beeinflussbarkeit bei gewissen Risikokonstellationen. Wenn man das zytogenetisch definiert, hat man den Eindruck, dass Isatuximab bei manchen dieser Subgruppen besser wirksam sein könnte als Daratumumab. Isatuximab steht nur intravenös zur Verfügung. Bei Daratumumab hat man die Möglichkeit, schon jetzt auf subkutan zu wechseln. Es gibt ein wenig die Möglichkeit, das nach eigenem Gusto zu tun. Sicherlich kann man im täglichen Gespür kleine Differenzen herausarbeiten, wenn man die Entität sehr intensiv betreut hat. Jeder von uns hat seine Erfahrungen, die dann auch zu Bauchentscheidungen herangezogen werden können. Ich würde sagen, wenn man es mitteln soll, sind beide Kombinationen sehr gut wirksam, mittlerweile sehr gut verträglich im Alltag angekommen. Es gibt für Subgruppen von Patienten Gründe, die für das eine und für das andere sprechen.

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

Herr Prof. Dr. Scheid (DGHO): Ich denke, das Timing spielt eine große Rolle. Wir haben mit dem Konzept Isatuximab eine sehr kompakte Induktionsbehandlung, die dann in die Hochdosistherapie mündet und eine Mono-Erhaltungstherapie nach sich zieht. Ich habe hier die Therapieblöcke klar abgegrenzt und zeitlich dicht verfügbar. Wenn wir auf das Daratumumab gehen, müssen wir eine Konsolidierungstherapie mitdenken. Wir müssen dann überlegen, ob wir eine Erhaltung mit zwei Substanzen machen. Das ist mehr ein zeitlich gestrecktes Konzept. Das wird auch in der Diskussion bei der CLL heute eine große Rolle spielen. Wie ist das Timing von Therapien? Sind die zeitlich begrenzt oder ganz ausgedehnt? Das wäre der Aspekt, den ich noch ergänzen möchte. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Scheid. – Frau Holtkamp, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Holtkamp: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Herr Kienitz, ich gebe Ihnen noch einmal das Wort für eine Zusammenfassung, wenn Sie möchten. Bitte schön.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich möchte gerne kurz wiederholen: Wir haben im Eingangsstatement darauf hingewiesen, dass Isatuximab in der

Kombination mit VRd eine sehr wirksame und sichere Therapie ist, die auch ein kompaktes Therapieregime ermöglicht, wie Herr Professor Scheid gerade ausgeführt hat. Insofern reiht sich, denke ich, Isatuximab in der Kombination mit VRd in die Vierfachkombinationen, die, wie wir heute gehört haben, inzwischen Therapiestandard sind, sehr gut und nahtlos ein und bildet damit eine sehr sinnvolle und gute Ergänzung zu dem Armamentarium, das wir aktuell für diese Patienten zur Verfügung haben.

Daher sind wir nach wie vor davon überzeugt, dass Isatuximab in der Kombination mit VRd einen großen Nutzen für die Patienten mit sich bringt, auch wenn wir im Dossier aus den bekannten Gründen formal keinen Zusatznutzen direkt ableiten konnten. Aber wie gesagt, wir sehen einen großen Nutzen und einen wichtigen Stellenwert von Isatuximab in dem Setting, über das wir heute diskutiert haben. Das wäre die Zusammenfassung von meiner Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die Kliniker dafür, dass Sie uns die Fragen beantwortet haben. Wir werden das insgesamt diskutieren. Damit beende ich diese Anhörung, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag, wobei wir teilweise noch Personenidentität bei den nächsten Dara-Anhörungen haben. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:05 Uhr



2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

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

Vorgang: 2025-B-178-z Isatuximab

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

Isatuximab

[Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

- Autologe Stammzelltransplantation
- Allogene Stammzelltransplantation

3. Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen (§ 35a SGB V):

- Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason) Beschluss vom 15. Mai 2025
- Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason) Beschluss vom 20. August 2020

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use):

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

Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Stand: 4. Juni 2025)

Anlage II: Methoden, deren Bewertungsverfahren ausgesetzt sind (Beschluss vom 19.01.2017)

- Autologe Mehrfachtransplantation (Tandemtransplantation) bei Multiplem Myelom Beschluss gültig bis 31. Dezember 2026

	<ul style="list-style-type: none"> - Allogene Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom in der Erstlinientherapie Beschluss gültig bis 31. Dezember 2026 <p>Regelungen gemäß § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 2 SGB V für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser:</p> <p style="padding-left: 40px;">5. Allogene Stammzelltransplantation bei Erwachsenen</p>
<p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Isatuximab L01FC02 Sarclisa	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> Isatuximab ist indiziert: <ul style="list-style-type: none"> – in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiples Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.“
Chemotherapien	
Carmustin L01AD01 Carmustin-ratiopharm (generisch)	Carmustin-ratiopharm ist allein oder in Kombination mit anderen antineoplastischen Mitteln und/oder anderen therapeutischen Maßnahmen (Strahlentherapie, chirurgischer Eingriff) bei folgenden bösartigen Neubildungen wirksam: [...] Multiples Myelom (in Kombination mit Glukokortikoiden wie z. B. Prednisolon)
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: [...] Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: [...] Fortgeschrittenes multiples Myelom. Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Melphalan L01AA03 Alkeran (generisch)	Multiples Myelom (Plasmozytom)
Vincristin L01CA02	Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: [...] multiplem Myelom

Vincristinsulfat-Teva	
Weitere antineoplastische Arzneimittel	
Bortezomib L01XX32 Velcade (generisch)	VELCADE ist in Kombination mit Dexamethason oder mit Dexamethason und Thalidomid für die Induktionsbehandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation geeignet sind.
Daratumumab L01XC24 Darzalex	DARZALEX ist indiziert: [...] in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom. [...] in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.
Lenalidomid L04AX04 Revlimid	Revlimid als Monotherapie ist indiziert für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom nach einer autologen Stammzelltransplantation.
Thalidomid L04AX02 Thalidomide Celgene	Thalidomide Celgene in Kombination mit Melphalan und Prednison ist indiziert für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom ab einem Alter von ≥ 65 Jahren bzw. Patienten, für die eine hochdosierte Chemotherapie nicht in Frage kommt.
Immunstimulanzien	
Interferon alfa-2b L03A B05 IntronA	Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50%ige Reduktion des Myelomproteins). Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa-2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen.
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT (generisch)	Onkologie: - Palliativtherapie maligner Tumoren - Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata Palliativtherapie maligner Tumoren – Prophylaxe und Therapie von postoperativem oder Zytostatika-induziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata

<p>Prednisolon H02AB06 Decortin H (generisch)</p>	<p>Hämatologie/Onkologie: [...] - akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom – Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednisolon kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.</p>
<p>Prednison H02AB07 Decortin (generisch)</p>	<p>Hämatologie/Onkologie: [...] - akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom - Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednison kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.</p>

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2025-B-178-z (Beratung nach § 35a SGB V)
Isatuximab**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 24. Juli 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	7
3.3 Leitlinien.....	22
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	38
Referenzen	40

Abkürzungsverzeichnis

ASCT	Autologous stem cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CR	Complete response
CRD	Cyclophosphamid, Revlimid [Lenalidomid], Dexamethason
CrI	credibility interval
CTD	Cyclophosphamid, Thalidomid, Dexamethason
Dara-RD	Daratumumab, Lenalidomid, Dexamethason
Dara-VMP	Daratumumab, Bortezomib, Melphalan, Prednison
DBI	Daratumumab-based induction therapy
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HDT	High-dose therapy
HiR	high risk
HR	Hazard Ratio
IMiD	immunomodulatory drugs
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	International Staging System
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MM	Multiple myeloma
NDMM	Newly diagnosed multiple myeloma
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NTEMM	non-transplant eligible MM
OR	Odds Ratio
OS	Overall Survival
PFS	Progression-free survival
PI	proteasome inhibitor
RD	Lenalidomid plus Dexamethason
RR	Relatives Risiko
sCR	were stringent complete response

SDT	standard- dose therapy
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TEMM	transplant eligible MM
TRIP	Turn Research into Practice Database
VMP+D	Bortezomib, Melphalan, Prednison + Daratumumab
VRD	Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason
VTD	Bortezomib, Thalidomid, Dexamethason
VTMP	Bortezomib, Thalidomid, Melphalan, Prednison
WHO	World Health Organization

1 Indikation

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

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

2 Systematische Recherche

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

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 14.03.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 780 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Vor Fertigstellung der Synopse wurde am 24.07.2025 die Aktualität eingeschlossener Leitlinien geprüft, es wurde eine aktualisierte Leitlinie [5] identifiziert.

Basierend darauf, wurden insgesamt acht Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine CR identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Wang YC et al., 2025 [8].

Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone versus bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: a systemic review and meta-analysis.

Fragestellung

To compare the treatment response in patients with transplant-eligible NDMM undergoing VTD and VRD induction. We also evaluated the incidence of hematological and non-hematological AEs between these two patient groups.

Methodik

Population:

- NDMM patients

Intervention/ Komparator:

- VTD and VRD

Endpunkte:

- ORR, safety

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, MEDLINE, Embase, and the Cochrane Database on August 23, 2024.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration Risk of Bias Assessment Tool version 2.0 (RoB-2)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 15 selected studies, six investigated the VTD regimen (five phase III trials and one phase II trial), and nine evaluated the VRD regimen (six phase III trials and three phase II trials)

Charakteristika der Population/Studien & Qualität der Studien:

Table 1. Trials included in this meta-analysis: (A) VTD regimen, (B) VRD regimen.

Regimen	Reference	Phase	Velcade	Thalidomide	Dexamethasone	Cycles (n)	
(A) VTD	Cavo et al. [13]	III	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11	200 mg/d	40 mg days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	3	
	Moreau et al. [14]	III	1 mg/m ² days 1, 4, 8, 11	100 mg/d	40 mg days 1–4, 9–12	4	
	Ludwig et al. [15]	II	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11	100 mg/d	40 mg days 1–4, 9–12	4	
	Rosiñol et al. [16]	III	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11	200 mg/d	40 mg days 1–4, 9–12	6	
	Moreau et al. [17]	III	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11	100 mg/d	40 mg days 1–4, 9–12	4	
	Moreau et al. [18]	III	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11	100 mg/d	40 mg days 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22	2	
	(B) VRD	Kumar et al. [19]	II	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11	25 mg days 1–14	40 mg days 1, 8, 15	6*
		Attal et al. [20]	III	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11	25 mg days 1–14	20 mg days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	3
Durie et al. [21]		III	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11	25 mg days 1–14	20 mg days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	8	
Rosiñol et al. [22]		III	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11	25 mg days 1–21	40 mg days 1–4, 9–12	6	
Kumar et al. [23]		III	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11	25 mg days 1–14	20 mg days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	12	
Goldschmidt et al. [24]		III	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32 (42, cycle)	25 mg days 1–14, 22–35	20 mg days 1–2, 4–5, 8–9, 11–12, 15, 22–23, 25–26, 29–30, 32–33	3	
Voorhees et al. [25]		II	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11 (21, cycle)	25 mg days 1–14	20 mg days 1, 2, 8, 9, 15, 16	4	
Richardson et al. [1]		III	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11 (21, cycle)	25 mg days 1–14	20/10 mg days 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12	8	
Luoma et al. [10]		II	1.3 mg/m ² days 1, 4, 8, 11 (21, cycle)	25 mg days 1–14	20 mg days 1–14	3	

Notes: *Median. VTD: velcade, thalidomide, and dexamethasone; VRD: velcade, lenalidomide, and dexamethasone.

Table 2. Patient characteristics, median follow-up times, and responses: (a) VTD regimen, (b) VRD regimen.

Regimen	Reference	Age, years [range/IQR]	Patients (n)	ISS stage		Follow-up (months)*	ORR (%)	CR/nCR (%)	≥VGPR (%)	PR (%)
				I	III					
(A) VTD	Cavo et al. [13]	58 [52–62]	236	45	55	36	93	31	62	31
	Moreau et al. [14]	58	100	31	67	30	88	31	49	39
	Rosiñol et al. [16]	56	130	NA	NA	35	85	35	60	25
	Ludwig et al. [15]	57 [35–65]	49	24	76	33	100	51	69	31
	Moreau et al. [17]	59 [34–65]	170	38	131	NA	92	13	66	26
	Moreau et al. [18]	58 [26–65]	542	228	314	NA	NA	NA	NA	NA
(B) VRD	Kumar et al. [19]	60 [42–75]	42	16	26	20	71	7	32	39
	Attal et al. [20]	59 [29–66]	350	60	290	36	NA	NA	NA	NA
	Durie et al. [21]	63 [56–70]	241	NA	NA	55	NA	NA	NA	NA
	Rosiñol et al. [22]	58 [31–65]	458	179	273	24.2	83	33	67	16
	Kumar et al. [23]	NA	542	NA	NA	34.4	84	15	65	19
	Goldschmidt et al. [24]	60 [54–65]	329	149	180	4	84	37	61	23
	Voorhees et al. [25]	61 [54–66]	103	50	51	27.5	91	13	56	35
	Richardson et al. [1]	57 [25–66]*	357	178	49	76.0	95	42	80	15
Luoma et al. [10]	63 [40–70]*	80	21	15	27	85	15	50	35	

Notes: *Median. VTD: velcade, thalidomide, dexamethasone; VRD: velcade, lenalidomide, dexamethasone; ISS, international staging system; ORR, overall response rate; CR, complete response; nCR, near complete response; VGPR, very good partial response; PR, partial response; NA, not available.

Studienergebnisse:

- The VTD group showed an overall response rate (ORR) of 93%, while the VRD group had an ORR of 86%.
- The very good partial response (VGPR) rates were 61% in the VTD group and 60% in the VRD one. The auto-HSCT rate was higher in the VTD group, averaging 93% compared to 70% in the VRD one.
- The incidence of grade 3 or 4 hematological AEs was 31% for VTD and 33% for VRD. The rates of grade 3 or 4 infection-related AEs were 9% in the VTD group and 14% in the VRD one. The incidence of grade 3 or 4 thrombotic AEs was 4% for VTD and 3% for VRD.

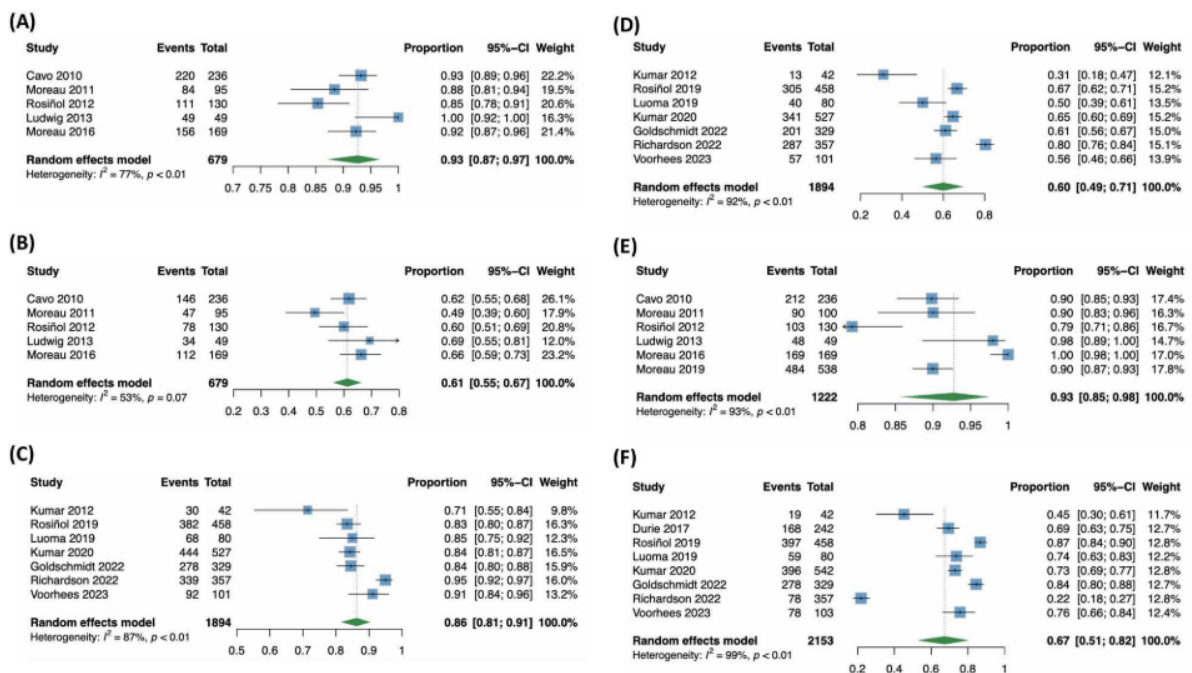


Figure 2. Forest Plots of (a) The overall response rate (ORR) in the VTD group; (b) the achievement of very good partial response (VGPR) or better in the VTD group; (c) the ORR in the VRD group; (d) the achievement of VGPR or better in the VRD group; (e) the autologous hematopoietic stem cell transplant (Auto-HSCT) rate in the VTD group; and (f) the Auto-HSCT rate in the VRD group.

Fazit der Autoren

This meta-analysis demonstrated that VTD and VRD induction were similarly effective for patients with transplant-eligible NDMM in terms of ORR and the rate of achieving VGPR or better. Notably, the patients who received VTD induction had a significantly higher chance of undergoing auto-HSCT than those who received VRD induction. Since auto-HSCT still provides a PFS benefit to patients with NDMM in the era of novel agents [1], VTD may represent an ideal induction backbone in the context of transplant-eligible NDMM – as was demonstrated in one study that used a quadruplet induction regimen with an anti-CD38 monoclonal antibody (daratumumab) administered alongside VTD [2]. Notably, compared to quadruplet induction using daratumumab and VRD [3], hematological AEs seemed substantially lower in the VTD approach. However, RCTs comparing the safety and efficacy of VTD and VRD induction are needed to identify the most appropriate regimen for patients with transplant-eligible NDMM.

Souto Filho JTD et al., 2025 [7].

Daratumumab-based quadruplet versus triplet induction regimens in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to compare daratumumab-based quadruplet versus triplet induction regimens in the frontline treatment of TE-NDMM patients.

Methodik

Population:

- TE-NDMM patients

Intervention:

- daratumumab-based quadruplet induction regimens
- daratumumab with bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (D-VRD) or daratumumab with bortezomib, thalidomide and dexamethasone (D-VTD)

Komparator:

- triplet induction regimens
- proteasome inhibitor (PI), an immunomodulatory agent (IMiD) and corticosteroids
- bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (VRD) or bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD)

Endpunkte:

- OS and PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase, and Cochrane Library databases from inception to June 2024

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's "Risk-of-bias tool; Cochrane's "Risk of bias in non-randomized studies of interventions" (ROBINS-I); GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 4 studies were included in the SR and MA

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Baseline characteristics of each study included in the meta-analysis.

Study Name	Study Design	Treatment	N	Age (years, median)	Male (%)	ISS			High risk cytogenetic (%)	Follow-up (months)	HR for OS (95% CI)	HR for PFS (95% CI)
						I (%)	II (%)	III (%)				
CASSIOPEIA (Moreau et al.) [4–6]	Phase 3 RCT	D-VTD	543	59	58.2	38.0	47.0	15.0	15.0	80.1	0.55 (0.42–0.73)	0.61 (0.52–0.72)
		VTD	542	58	58.9	42.0	43.0	15.0	16.0	80.1		
GRIFFIN (Voorhees et al.) [7, 8]	Phase 2 RCT	D-VRD	104	59	56.0	47.0	38.0	13.0	16.0	49.6	0.90 (0.31–2.56)	0.45 (0.21–0.95)
		VRD	103	61	58.0	49.0	36.0	14.0	14.0	49.6		
PERSEUS (Sonneveld et al.) [9]	Phase 3 RCT	D-VRD	355	61	59.4	52.4	32.1	15.5	21.4	47.5	0.73 (0.47–1.14)	0.42 (0.30–0.59)
		VRD	354	59	57.9	50.4	35.4	14.2	22.0	47.5		
Joseph et al. [20, 21]	NRCS-RWD	D-VRD	326	62	55.5	49.6	30.2	20.2	15.4	19.1	0.53 (0.27–1.04)	0.34 (0.17–0.68)
		VRD	1000	61	54.6	45.8	30.8	23.4	17.8	88.4		

The cytogenetic risk was assessed using fluorescence in situ hybridization; high risk was defined as the presence of del(17p), t(4;14), or t(14;16). CI indicates confidence interval, D-VRD, daratumumab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone, D-VTD, daratumumab, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone, HR, hazard ratio, ISS, International Staging System, N, number of patients, NRCS-RWD, non-randomized controlled study based on real world data, OS, overall survival, PFS, progression-free survival, RCT, randomized controlled trial, VRD, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone, and VTD, bortezomib, thalidomide, and dexamethasone.

Qualität der Studien:

- Three of the included studies showed a low risk of bias, according to the RoB 2 tool, whereas one showed a moderate risk, according to the ROBINS-I.

Studienergebnisse:

Daratumumab-based quadruplet regimens significantly improved both OS (pooled HR 0.60; 95% CI 0.48–0.75; $P < 0.00001$; $I^2 = 0\%$) and PFS (pooled HR 0.49; 95% CI 0.37–0.65; $P <$

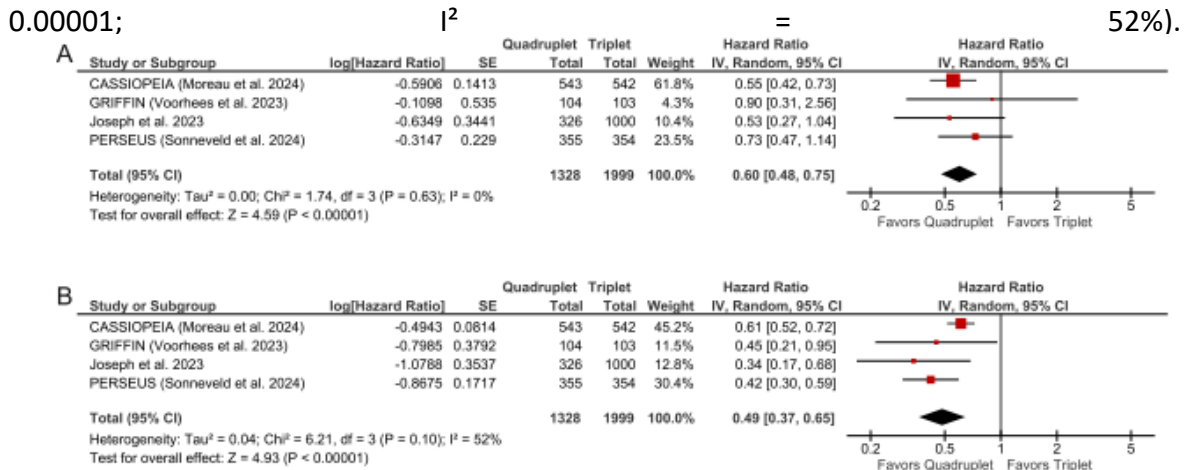


Fig. 1 Meta-analysis comparing survival outcomes between daratumumab-based quadruplet and triplet induction regimens in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients. A Forest plot of HR for OS; B Forest plot of HR for PFS.

- A per-protocol subgroup analysis comparing D-VRD to VRD further confirmed these benefits, with significant improvements in both OS (pooled HR 0.68; 95% CI 0.48–0.97; P = 0.03; I² = 0%) and PFS (pooled HR 0.41; 95% CI 0.31–0.54; P < 0.00001; I² = 0%).

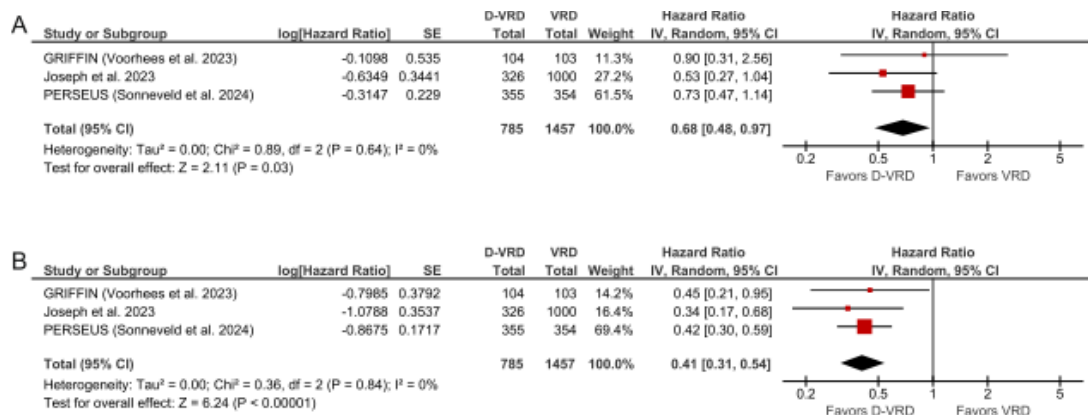


Fig. 3 Meta-analysis comparing survival outcomes between D-VRD and VRD in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma patients. A Forest plot of HR for OS; B Forest plot of HR for PFS.

Fazit der Autoren

In conclusion, this MA consolidates evidence that daratumumab-based quadruplet regimens significantly improve the overall survival in the frontline treatment of TE-NDMM, compared to traditional triplet regimens. These results provide valuable guidance for selecting optimal first-line treatments, especially in the absence of long-term follow-up data from ongoing randomized trials.

Osama M et al., 2025 [6].

Efficacy and safety of anti-CD38 monoclonal antibodies-based therapy versus standard therapy in newly diagnosed multiple myeloma patients: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

How do anti-CD38 mAbs plus PI/IMiDs compare with other standard therapies in terms of efficacy, safety, and overall survival rates for patients with NDMM?

Methodik

Population:

- NDMM patients

Intervention:

- anti-CD38-based therapy

Komparator:

- standard therapy (siehe Ergebnisteil)

Endpunkte:

- minimal residual disease (MRD) status, PFS, stringent complete response (sCR), complete response (CR), overall response, MRD negative status regardless of response, and very good partial response (VGPR), VGPR or better; hematological adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews, and ClinicalTrials.gov, which cover publications up to July 18, 2024

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane “risk of bias” tool (RoB 2.0); GRADE

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 studies; 5272 patients, with 2712 receiving anti-CD38 mAb based therapy and 2560 receiving standard therapy

Qualität der Studien:

- Three of the included studies showed some concern for bias. This bias risk was caused by the domains of deviations from the intended intervention and outcome measurement. The remaining eight studies were assessed to be at a low risk of bias.

Studienergebnisse:

- anti-CD38 mAbs significantly improved patient outcomes:
 - More patients achieved MRD negativity (lower cancer levels) and had longer PFS compared to those on standard therapy.
 - For TE patients, anti-CD38 mAbs improved MRD by 52% and PFS by 57%.
 - TIE patients saw even greater benefits, with a 249% increase in MRD negativity and a 45% improvement in PFS

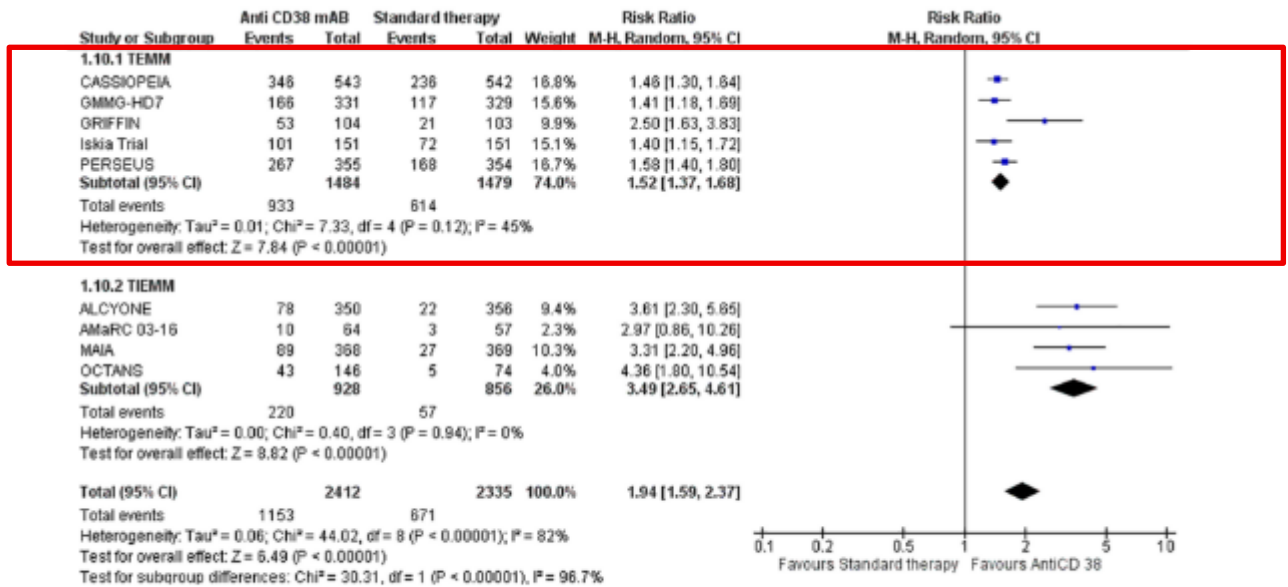


Figure 2. Forest plots of the PFS.
PFS, progression-free survival.

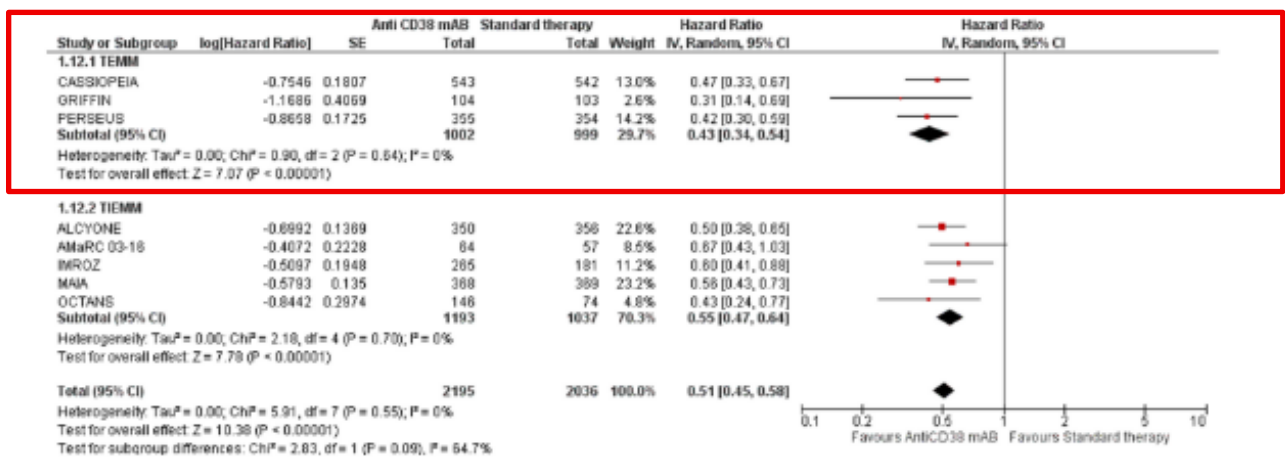


Figure 3. Forest plot of the MRD negative status.
MRD, minimal residual disease.

Fazit der Autoren

In conclusion, studies have shown that treatment regimens targeting CD38 greatly enhance positive outcomes, such as achieving MRD negativity and improving PFS, while also reducing the occurrence of certain adverse events in patients with NDMM. This is particularly beneficial for people with typical risk profiles and those in the early stages of the illness.

Amitai I et al., 2024 [1].

Role of Autologous Transplant in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Treated with Novel Triplets: A Systematic Review and Meta-Analysis.

Fragestellung

synthesis of available evidence might help us to assess the impact of upfront ASCT on outcomes as well as to evaluate the risk for second primary malignancies (SPMs) in the era of triplet therapy induction.

Methodik

Population:

- NDMM patients

Intervention:

- upfront ASCT

Komparator:

- triplet-alone approach

Endpunkte:

- PFS, OS, AEs

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed on April 2023, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), published in The Cochrane Library and the following conference proceedings till April 2023

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 trials, conducted between 2010–2018, including 1,737 patients
- Two trials evaluated bortezomib plus lenalidomide (VRd) induction and the third study tested carfilzomib plus lenalidomide (KRd) induction. Maintenance was given in all trials to both arms.

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1. Baseline characteristics and details of included studies

Study	Induction regimen	Treatment arms	Maintenance	Patients, N	Median age (range)	Sex, male, N (%)	High-risk cytogenetic, definition	High-risk cytogenetic, N (%)	Median follow-up, months
Attal 2017 (IFM 2009)	VRd X3	ASCT + VRd X2 vs. VRd X5	Lenalidomide (1y)	350	60 (30–66)	214 (61%)	t(4;14) or t(14;16) translocation or del17p	46/259	44
				350	59 (29–66)	208 (59%)		44/256	
Gay 2021 (FORTE)	KRd X4	ASCT + KRd X4 vs. KRd x8	Lenalidomide (until progression) +/- carfilzomib (2y)	158	57 (52–62)	87 (55%)	del(17p), t(4;14), t(14;16) +/- 1q gain	46/158; 80/158 (+1q)	50.9
				157	57 (51–62)	88 (56%)		38/157; 68/157 (+1q)	
Richardson 2022 (DETERMINATION)	VRd X3	ASCT + VRd X2 vs. VRd X5	Lenalidomide (until progression)	365	55 (30–65)	215 (58.9%)	t(4;14) or t(14;16) translocation or del17p	66/340	76
				357	57 (25–66)	202 (56.6%)		66/334	

ASCT, autologous stem cell transplantation; VRd, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone; KRd, carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone.

Qualität der Studien:

- All three trials were judged as low risk of selection bias in terms of randomization generation and allocation concealment. Blinding of patients and personnel was not done

in all trials. All trials were judged as low risk of attrition bias, and at low risk of selective outcome reporting bias as clinically important outcomes including overall survival were well addressed.

Studienergebnisse:

- No difference in OS between the arms; the pooled OS in all patients and those with high-risk cytogenetics was hazard ratio (HR) 1.03 (95% CI, 0.85–1.26; I² = 0%; 1,737 patients, 3 trials) and 0.85 (95% CI, 0.59–1.23; I² = 0%; 222 patients, 2 trials), respectively.
- The pooled PFS for upfront ASCT versus triplet-alone was significantly improved in all the patients and in the high-risk cytogenetics subgroup, HR 0.67 (95% CI 0.59–0.76; I² = 0%; 1,737 patients, 3 trials) and HR 0.59 (95% CI: 0.44–0.7; I² = 0%; 306 patients, 3 trials), respectively.
- The risk of any grade 3–4 adverse events was higher in the upfront ASCT arm versus triplet-alone approach (relative risk = 1.17 [95% CI, 1.12–1.23; 1,737 patients]).
- The risk of secondary malignancies was reported in all three trials and was comparable between both arms.
- Two trials reported on secondary myeloid neoplasms, which were significantly higher among upfront ASCT arm versus triplet-alone approach, OR 9.7 (1.8–52.25, I² = 0%, 1,422 patients).

Fazit der Autoren

Although upfront ASCT approach, in the era of triplet therapy, resulted in a significantly longer PFS among all patients, this did not translate into a survival benefit, regardless of cytogenetic risk. Upfront ASCT was associated with an increased rate of secondary myeloid neoplasms. In the current plethora of innovative therapies, the role of upfront ASCT is debatable.

Lin CM et al., 2023 [4].

Treatment benefit of upfront autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

to clarify the roles of upfront HDT/ASCT for MM patients. Further meta-regression was also performed to explain the heterogeneity among the included studies.

Methodik

Population:

- newly diagnosed MM patients

Intervention/Komparator:

- ASCT with no ASCT

Endpunkte:

- post-ASCT/consolidation complete response (CR) rate, PFS or OS

Recherche/Suchzeitraum:

- 2012–2023
- Embase, Cochrane Library, and PubMed (MEDLINE)

Qualitätsbewertung der Studien:

- The revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB2) [10] and the Cochrane risk of bias tool for nonrandomized studies (ROBINS-I)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 RCTs
- 15 observational studies

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1 Characteristics of the studies included in the meta-analysis

Studies	Number of patients (ASCT/No-ASCT)	Median or mean age (years)	ISS III (%)	High-risk genetics (%)	Median follow-up (months)	Male (%)	Enrollment periods \geq 2012 (%)	Induction (PI %)(IMiD %)(PI + IMiD %)(Triplet %)	Consolidation (ASCT/No-ASCT)	Maintenance	Outcomes
RCTs											
Palumbo et al., 2014 [16]	273 (141/132)	57	23.6	28.8	51.2	59	2007 ~ 2009 (0)	RD (0) (100) (0) (0)	M200/MPR	R	CR, PFS, OS
Gay et al., 2015 [17]	256 (127/129)	56.5	29	21.8	52	46.9	2009 ~ 2011 (0)	RD (0) (100) (0) (0)	M200/CRD	R	CR, PFS, OS
Attal et al., 2017 [18]	700 (350/350)	59.5	18	12.8	44	60.3	2010 ~ 2012 (33.3)	RVD (100) (100) (100) (100)	M200/RVD	R	CR, PFS, OS
Cavo et al., 2020 [19]	1197 (702/495)	58	20.1	25	60.3	57.7	2011 ~ 2014 (75)	CVD (100) (0) (0) (100)	(M200/VMP) \rightarrow RVD (37.5%)	R	CR, PFS, OS
Gay et al., 2021 [20]	315 (158/157)	57	17.1	47	50.9	55.6	2015 ~ 2017 (100)	KRD (100) (100) (100) (100)	M200/KRD	KR or R	CR, PFS, OS
Richardson et al., 2022 [36]	722 (365/357)	56	13.3	18.3	76	57.8	2010 ~ 2018 (77.8)	RVD (100) (100) (100) (100)	M200/RVD	R	CR, PFS, OS
Yong et al., 2023 [37]	218(109/109)	59	19	20	40.2	59	After 2015 (100)	KCD (100) (0) (0) (100)	M (high dose)/KCD	K	CR, PFS
Observational studies											
Wildes et al., 2015 [21]	146 (62/84)	68	NA	NA	48.4	52.7	2000 ~ 2010 (0)	T, R, V, or others (24.9%) (49.9%) (NA) (NA)	M200/NA	None, T, R, V, or others	OS
Biran et al., 2016 [22]	431 (90/341)	62	23.4	4.9	NA	55.9	2004 ~ 2006 (0)	RD (0) (100) (0) (0)	NA	NA	OS
Cohen et al., 2018 [23]	60 (34/26)	62	35	100	17	20	2008 ~ 2016 (55.6)	V, CVD, or others (88) (NA) (NA) (\geq 72)	NA	NA	PFS, OS
Hajek et al., 2018 [24]	2446 (710/1736) for OS 2442 (709/1733) for PFS 977 (236/741) for CR	67	35.8	NA	22.2	53.3	2007 ~ 2014 (37.5)	V, K, R, T, or others (48.2) (45.3) (4.9) (NA)	NA	NA	CR, PFS, OS
Remes et al., 2018 [25]	275 (114/161)	66	NA	NA	25	43	2009 ~ 2013 (40)	R, T, V, or Pom (25%) (75%) (NA) (NA)	NA	NA	TTNT (PFS), OS
Rosenberg et al., 2019 [26]	5309 (2125/3184)	61.5	NA	NA	98.5	55	1998 ~ 2012 (6.7)	N/A	NA	NA	OS
Belotti et al., 2020 [27]	131 (85/46)	70.7	34	10	27	50.4	2013 ~ 2017 (100)	V(T)D, CVD, or others (97.7) (61.1) (61.1) (94.7)	M200/NA	NA	CR, PFS

Table 1 (continued)

Studies	Number of patients (ASCT/ No-ASCT)	Median or mean age (years)	ISS III (%)	High-risk genetics (%)	Median follow-up (months)	Male (%)	Enrollment periods \geq 2012 (%)	Induction (PI %) (IMiD %) (PI + IMiD %) (Triplet %)	Consolidation (ASCT/ No-ASCT)	Maintenance	Outcomes
Czyz et al., 2020 [28]	97 (29/68)	63	35	100	33	56.7	2011~2017 (85.7)	(V)CTD or MTD (49) (61.9) (19,6) (100) (NA)	NA	NA	OS
Goldman-Mazur et al., 2020 [29]	230 (82/148)	62	48.4	NA	NA	40.2	2005~2018 (50)	PI, IMiD, or others (80.5) (51.8) (37.5) (NA)	NA	NA	PFS, OS
Kaur et al., 2021 [30]	939 (378/561)	65.6	15.5	20.5	NA	48.9	2000~2017 (33.3)	CVD or others (66 ^e) (66 ^e) (39.7) (\geq 39.7)	NA	NA	OS
Lemieux et al., 2021 [31]	79 (38/41)	71	26.6	89.9	40	64.6	2010~2019 (80)	PI, IMiD, or others (88.6) (64.6) (59.5) (82.3)	NA	NA	PFS, OS
Abello et al., 2022 [32]	872 (252/620)	67	35.1	NA	18	52.9	2018~2020 (100)	CVD, VTD, or others (79.2) (30.8) (24) (74.4)	NA	NA	OS
Bai et al., 2022 [33]	42 (25/17)	69	47.6	NA	NA	57.1	2010~2018 (77.8)	VTD (100) (100) (100) (100)	M200/NA	NA	CR, OS
Cho et al., 2022 [34]	210 (54/156)	67	19.5	9	34.5	51.4	2011~2018 (87.5)	VMP, KMP, VTD, or CVD (80) (45.7) (25.7) (\geq 80)	NA	NA	PFS, OS
Pawlyn et al., 2022 [35]	770 (404/366)	67	25.3	44.1	NA	61.2	2013~2017 (100)	CTD or CRD (0) (100) (0) (100)	NA	R \pm Vor	PFS, OS

RCT Randomized controlled trial, ASCT Autologous stem-cell transplantation, ISS International staging system, R lenalidomide, V Bortezomib, D Dexamethasone, C Cyclophosphamide, K Carfilzomib, T Thalidomide, M Melphalan 100 mg/m², M200 Melphalan 200 mg/m², P Prednisone, Pom Pomalidomide, Vor Vorinostat, PI Protease inhibitor, IMiD Immunomodulatory agent, CR Complete response, PFS Progression-free survival, TTNT Time to next treatment, OS Overall survival, NA Not applicable, e Estimated by equal division of the kinds of the regimens

Qualität der Studien:

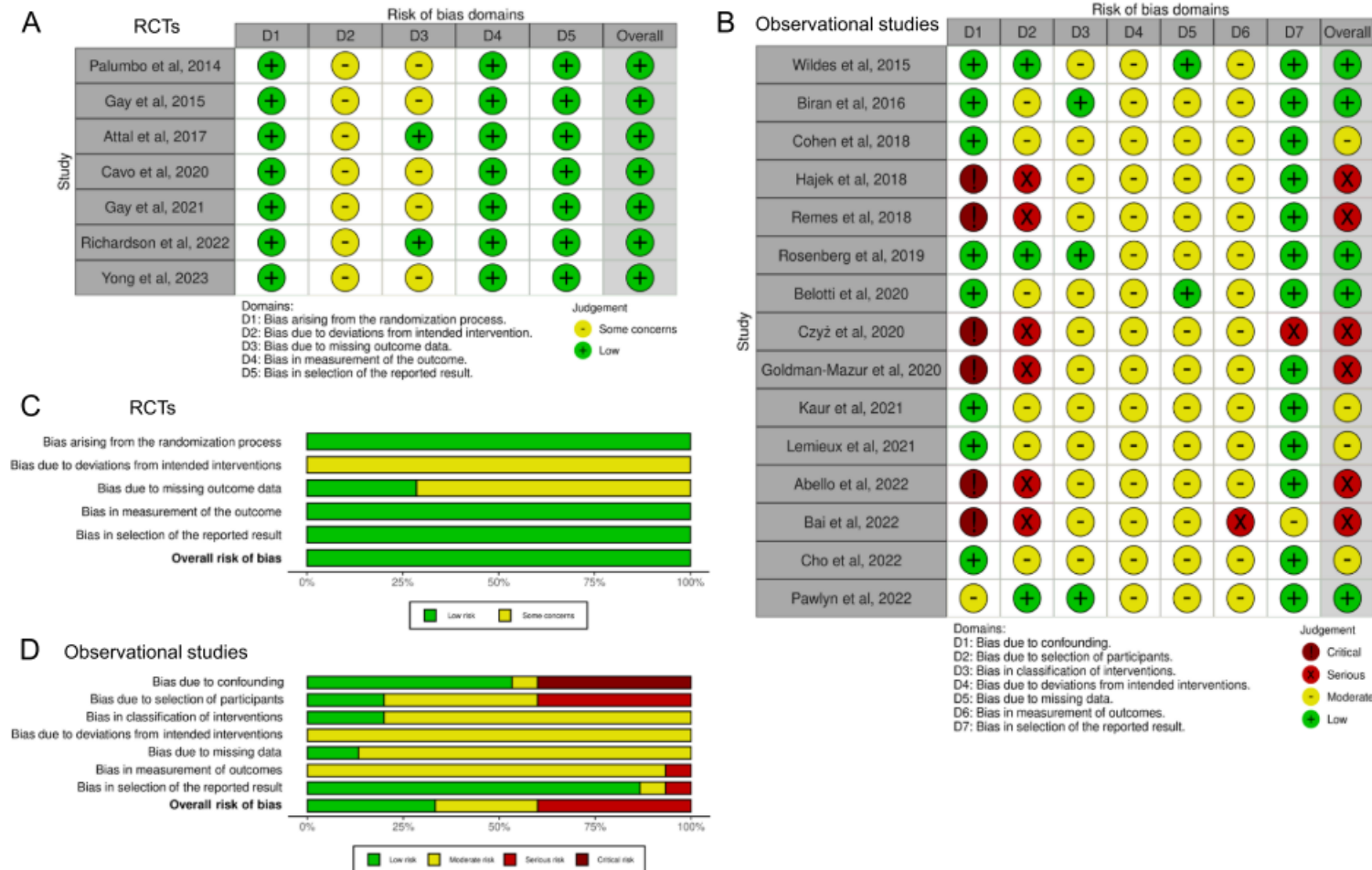
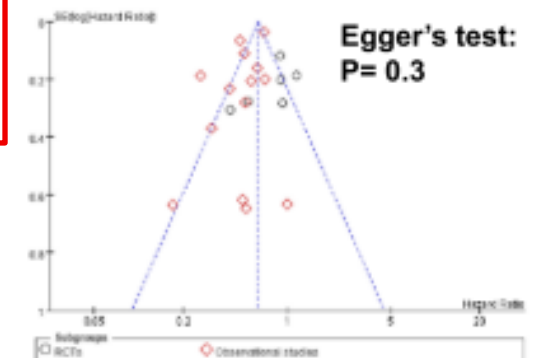
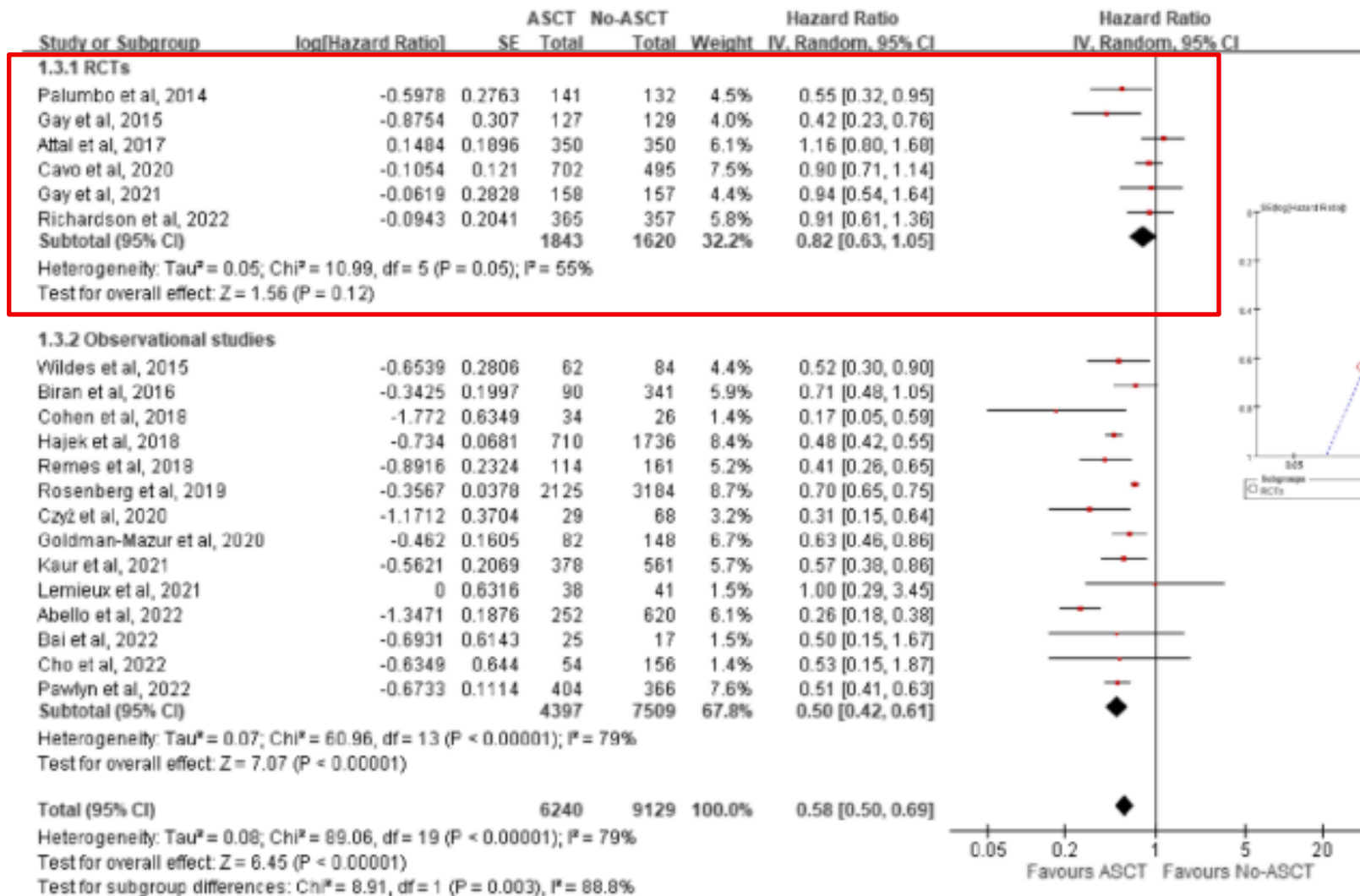


Fig. 2 Risk-of-bias assessment. **A, C.** The revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB2) of the RCT studies included in the meta-analysis; **B, D.** The Cochrane risk of bias tool for non-randomized studies (ROBINS-I) of the observational studies in the meta-analysis. RCT, randomized controlled trial

Studienergebnisse:

C. HR for OS



Fazit der Autoren

Our analysis revealed that upfront ASCT has CR, PFS, and OS benefits. Older age, increased percentage of people with ISS stage III or high-risk genetic features, decreased PI or combined PI/IMiD utilization, and decreased follow-up duration or percentage of males are related to a greater survival advantage with ASCT, which probably accounts for the discrepancy between PFS and OS in the previous meta-analyses. In brief, upfront ASCT remains a beneficial treatment for newly diagnosed MM patients in the era of novel agents. Its advantage is particularly pronounced in high-risk MM populations, such as elderly individuals, males, those with ISS stage III, and those with high-risk genetic features; however, it is attenuated with PI or combined PI/IMiD utilization, leading to divergent survival outcomes.

Kommentare zum Review

SR enthält sowohl RCTs als auch nicht-randomisierte Studien. Mangels besserer Studien und aufgrund der teilweise getrennten Auswertung nach Studientyp wurde das SR trotzdem eingeschlossen.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [2,3].

Siehe auch: Leitlinienprogramm Onkologie (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)), 2022 {Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Langversion. / Version 1.0 – Februar 2022

Zielsetzung/Fragestellung

Therapie des MM.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Letzte Recherche: 05.04.2019

LoE/GoR

Tabelle 3: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

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

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 5: Konsensstärke

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

Empfehlungen

13.10	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Fitte Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten, insbesondere ohne kardiopulmonale Begleiterkrankungen <i>sollten</i> eine Induktionstherapie mit dem Ziel einer Hochdosistherapie erhalten.
	Starker Konsens

Hintergrund:

Auch im Zeitalter der neuen Substanzen ist eine Hochdosistherapie im Anschluss an die Induktionstherapie weiter die Therapie der Wahl für geeignete Patienten, mit einem signifikanten Vorteil hinsichtlich Remissionsstatus und PFS, sowie in mehreren Studien auch für das Gesamtüberleben.

In einer Studie von Gay et al. wurde eine Konsolidierung bestehend aus 6 Zyklen RCD mit einer Hochdosistherapie mit Melphalan 200mg/m² gefolgt von einer Lenalidomidhaltigen Erhaltungstherapie verglichen. Das PFS (28,6 vs 43,3 Monate; HR 2,51, p<0,001) und 4-Jahresüberleben (73% vs. 86%; HR 2,40, p=0,004) war signifikant besser für Patienten, die eine Hochdosis erhalten hatten [268]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch in einer Studie von Palumbo et al. in der eine Konsolidierung mit MPR mit einer Hochdosis verglichen wurde [271]. In der EMN02/HO-95-Studie fand sich ein positiver Effekt der Hochdosis auf das PFS auch für eine bortezomibhaltige Induktionstherapie [267].

Attal et al. zeigten in der IFM-2009 Studie den Vorteil einer Hochdosistherapie hinsichtlich PFS auch für eine Induktionstherapie mit einer Bortezomib/Lenalidomid-Kombination und Lenalidomid-Erhaltungstherapie. Hinsichtlich des Gesamtüberlebens ergab sich allerdings bisher kein signifikanter Unterschied [272].

Metaanalysen zeigen ebenfalls einen Vorteil für das PFS sowie einen Trend für ein verbessertes Gesamtüberleben. So fand eine Metaanalyse von Dhakal et al., in der 4 Studien verglichen wurden ein signifikant verbessertes PFS (HR 0,55 [95%CI 0,41-0,74]; p = 0,004) und einen Trend für ein verbessertes OS (HR 0,76 [95%CI 0,42-1,36]; p=0,20) [273]. Ein ähnliches Ergebnis fand sich auch in einer Metaanalyse von Su et al. [269].

Auch die aktuelle EMN02/HOVON-95-Studie, die die autologe Stammzelltransplantation mit einer Konsolidierung mit VMP verglich, zeigte einen deutlichen Vorteil für die Durchführung einer Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation hinsichtlich des PFS (medianes PFS mit Hochdosistherapie 56,7 Monate [95%CI 49,3–64,5] vs. 41,9 Monate bei Konsolidierung mit VMP [95%CI 37,5–46,9]; HR 0,73 [95%CI 0,62–0,85]; p=0,0001). Die Unterschiede hinsichtlich des Gesamtüberlebens waren aber über alle Patienten gesehen statistisch nicht signifikant (5-Jahres OS 75,1% in der Transplantationsgruppe vs. 71,6% in der VMP-Gruppe (HR 0,90 [95%CI 0,71–1,13]; angepasstes p=0,35) [270].

Alle Patienten, die potentiell für eine Hochdosis in Frage kommen, sollen daher in einem Transplantationszentrum zur Prüfung der Transplantationsfähigkeit vorgestellt werden.

Therapiefortführung nach Erreichen eines Ansprechens

13.25	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Stammzellsammlung <i>sollte</i> nach 4 bis 6 Zyklen Induktionstherapie erfolgen.
GRADE ⊕⊕⊕⊕	[317]; [318]; [319] Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse / Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens
13.26	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Hochdosis <i>soll</i> mit Melphalan 200 mg/m ² KOF erfolgen.
	Starker Konsens
13.27	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Abhängig von Komorbidität, Alter und Allgemeinzustand des Patienten <i>kann</i> eine Dosisreduktion auf 140 mg/m ² erfolgen.
	Starker Konsens
13.28	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Hochdosistherapie <i>sollte</i> unabhängig vom Ansprechen in der Induktionstherapie erfolgen.
GRADE ⊕⊕⊕⊕	[338]; [318]; [339]; [340]; [113] Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben / Unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

13.29	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten, die unter Induktionstherapie progredient sind, <i>kann</i> , sofern zeitlich und unter Berücksichtigung der Endorganschädigung vertretbar, ebenfalls eine Hochdosistherapie angeboten werden.
	Starker Konsens
13.30	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Hochrisikopatienten (Hochrisikozytogenetik oder Stadium R-ISS III) <i>kann</i> eine Tandemtransplantation angeboten werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕	[270]; [343] Gesamtüberleben / Progressionsfreies Überleben, Unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens
13.31	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Patienten, die nach der ersten Hochdosistherapie keine fast komplette Remission, aber eine Verbesserung des Ansprechens erreicht haben, <i>kann</i> eine Tandemtransplantation angeboten werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕	[344]; [345]; [343] Gesamtüberleben / Progressionsfreies Überleben, Unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens
13.32	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die zweite Transplantation <i>sollte</i> vor Progress und innerhalb von 6 Monaten nach der ersten Transplantation erfolgen.
	Starker Konsens
13.33	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Nicht transplantierbare Patienten <i>sollen</i> eine kontinuierliche Therapie erhalten.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[363]; [364]; [365]; [366]; [367] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität
	Starker Konsens

13.34	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine allogene Stammzelltransplantation in der Erstlinientherapie <i>soll</i> beim Multiplen Myelom nicht routinemäßig erfolgen
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[368]; [369]; [370]; [371]; [372]; [373] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse / Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens
13.35	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Jungen Patienten mit Hochrisikomyelom (Hochrisikozytogenetik oder Plasmazelleukämie) <i>kann</i> als Teil der Erstlinientherapie eine allogene Stammzelltransplantation angeboten werden.
	Starker Konsens

Induktionstherapie:

13.38	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Allen Patienten <i>soll</i> die Teilnahme an einer klinischen Studie angeboten werden.
	Starker Konsens
13.39	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten, die für eine Hochdosistherapie in Frage kommen, <i>sollen</i> eine Induktionstherapie im Rahmen eines Hochdosiskonzepts erhalten.
GRADE ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[383]; [384]; [271]; [272] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens
13.40	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten, bei denen eine Hochdosistherapie nicht ausgeschlossen ist, <i>soll</i> Melphalan in der Induktionstherapie vermieden werden.
	Starker Konsens

13.41	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Eine langfristige Induktionstherapie vor Stammzellsammlung, (> 4-6 Zyklen) <i>soll</i> ebenfalls vermieden werden, insbesondere wenn diese Lenalidomid oder andere immunmodulierende Substanzen enthält
	Starker Konsens
13.42	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Induktionstherapie vor geplanter autologer Stammzelltransplantation <i>soll</i> einen Proteasominhibitor enthalten. Bortezomib ist arzneimittelrechtlich zugelassen in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason (VTd) und Daratumumab, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) (Stand 09/2021).
GRADE	[393]; [394]; [395]; [396]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊖⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse (periphere Neuropathie)
	Lebensqualität: Not reported
	Konsens

Hintergrund:

In einer Metaanalyse von drei Phase III Studien (IFM2005-01 (VD vs. Vincristin-AD), HOVON65/GMMG HD4 (PAD vs. Vincristin-AD, PETHEMA GEM05MENOS65 (VTD vs. TD), GIMEMA MM-BO2005 (VTD vs. TD)), in denen hochdosisfähige Patienten eingeschlossen wurden, konnte in allen Studien und über alle Subgruppen hinweg ein klarer Vorteil für die Verwendung von Bortezomib hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden (Bortezomib Medianes PFS 35,9 Monate [95% CI 32,8-39,2] vs. 28,6 Monate [95%CI 26,4-31,7]; HR 0,75 [95%CI 0,65–0,85]; p<0.001) und des Gesamtüberlebens (HR 0,81 [95%CI 0,66-0,99]; p=0,0402). Patienten, die Bortezomib erhielten, hatten eine höhere Rate an Polyneuropathien (33% vs. 16%, Grad ≥ 3 : 6% vs. 1%) und Thrombopenien [395]. Diese Ergebnisse sind im Einklang mit den Ergebnissen einer weiteren Metaanalyse von Nooka et al. [393]. Zwei Metaanalysen über alle Patientengruppen (sowohl transplantationsfähig als auch nicht-transplantationsfähig), fanden ebenfalls einen Vorteil von bortezomibhaltigen Therapien gegenüber Therapien ohne Bortezomib, insbesondere hinsichtlich des OS [396], [394].

Hochrisikopatienten scheinen von einer bortezomibhaltigen Therapie besonders zu profitieren. So war in der GMMG-HD4/HOVON-65-Studie bei Patienten mit Deletion 17p sowohl das progressionsfreie Überleben nach 3 Jahren (27% vs. 16%, p=0,03) als auch das Gesamtüberleben nach 3 Jahren (69% vs. 17%, p=0,014) deutlich verbessert [399], [400].

Die Induktionstherapie vor geplanter Stammzellsammlung soll daher einen Proteasominhibitor beinhalten. Bortezomib ist in dieser Verwendung am besten geprüft. In einem direkten Vergleich bei nicht transplantationsfähigen Patienten zeigte sich jedoch kein Vorteil von Carfilzomib in Kombination mit Melphalan und Dexamethason gegenüber Bortezomib/Melphalan/Dexamethason hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (22,3 vs. 22,1 Monate, HR 0.906 [95%CI 0.75-1.10]; p =0,159) [397]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in vorläufigen Ergebnissen der ENDURANCE-Studie, in der sich ebenfalls kein Unterschied zwischen KRd und RVD zeigte (PFS 34,6 vs. 34,4 Monate HR 1,04 [95%CI 0.8-1.3]; p=0.74) [398]. Zu beachten ist, dass Carfilzomib und Bortezomib in beiden Studien unterschiedliche Nebenwirkungsprofile aufwiesen. Carfilzomib führte zu erhöhten Raten an renaler und kardiopulmonaler Toxizität, während Bortezomib zu erhöhten Raten an Polyneuropathie führte. Im Vergleich zwischen verschiedenen Carfilzomib-basierten Schemata scheint aber KRd hinsichtlich der ORR deutlich wirksamer zu sein als KCD oder KTD [401]

Referenzen aus Leitlinien:

393. Nooka, A. K., Kaufman, J. L., Behera, M., Langston, A., Waller, E. K., Flowers, C. R., et.al. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: a meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. *Cancer*, 2013. 119(23): p. 4119-28., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24005889>
394. Scott, K., Hayden, P. J., Will, A., Wheatley, K., Coyne, I., Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 4: p. CD010816., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27096326>
395. Sonneveld, P., Goldschmidt, H., Rosinol, L., Blade, J., Lahuerta, J. J., Cavo, M., et.al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol*, 2013. 31(26): p. 3279-87., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23897961>
396. Zou, Y., Lin, M., Sheng, Z., Niu, S., Bortezomib and lenalidomide as front-line therapy for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*, 2014. 55(9): p. 2024-31., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24067138>

13.43	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Patienten ohne schwerwiegende Komorbiditäten, die potentiell transplantationsfähig sind, sollen als Induktionstherapie eine Drei- oder Vierfachkombination erhalten.
GRADE	[402]; [403]; [404]; [405]; [358]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊖⊖	Unerwünschte Ereignisse (periphere Neuropathie)
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Hintergrund:

Therapieschemata mit 3 Substanzen waren in verschiedenen Studien gegenüber Schemata, die nur 2 Substanzen enthielten, überlegen [402], [404], [405], [403], [358]. Kombinationen, die neben Bortezomib und Imid noch ein klassisches Chemotherapeutikum enthalten, z.B. Bortezomib/Thalidomid/Cyclophosphamid/ Dexamethason oder Bortezomib/Lenalidomid/Cyclophosphamid/Dexamethason, zeigten in kleineren Versuchen ein deutlich erhöhtes Nebenwirkungsprofil bei vergleichbarer Wirksamkeit, so dass eine Vierfachkombination mit klassischen Chemotherapeutika nicht sinnvoll erscheint [412], [415].

Zum Erreichen eines noch besseren Ansprechens in der Induktion werden aktuell Kombinationen von RVD oder KRd mit einem monoklonalen Antikörper, wie dem anti-SLAMF-7-Antikörper Elotuzumab oder einem der anti-CD-38-Antikörper Daratumumab oder Isatuximab untersucht. Hier wird bei vergleichbarem Nebenwirkungsprofil ein besseres Ansprechen erwartet. Endgültige Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus größeren Phase III-Studien (z.B. HD-6, HD-7, DSMMXVII, IsaKia) an transplantationsfähigen Patienten stehen aber noch aus. Daten der Phase II Griffin Studie zeigen ein tieferes Ansprechen der Kombination Dara-RVD vs. RVD (sCR-Rate nach einem medianen Followup von 22,1 Monaten 62,6 vs. 45,4%, p=0,0177) [406], ebenso wie in der CASSIOPEIA-Studie die die Induktion mit Daratumumab/Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason untersuchte. Hier zeigte sich auch ein besseres progressionsfreies Überleben (PFS nach 18 Monaten 93% [95%CI 90–95] in der D-VTd-Gruppe vs. 85% [95%CI 81–88] im Kontrollarm) [358].

Transplantationsfähige Patienten ohne Komorbiditäten, die eine intensive Therapie verhindern, sollen daher eine Drei- oder Vierfachtherapie erhalten. Dafür stehen die folgenden Schemata zur Verfügung (s. auch Tabelle 16):

Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason (VCD) war in Deutschland über mehrere Jahre das Standardschema das in beiden großen Studiengruppen verwendet wurde. Die Kombination erreicht hohe Ansprechraten, ist besser verträglich als PAD und war in einer retrospektiven Analyse mehrerer Studien sowohl RD als auch RCD überlegen [418], [411], [416], [409].

Die Therapie mit Bortezomib/Thalidomid/Dexamethason (VTD) kombiniert ein Medikament aus der Gruppe der immunmodulierenden Substanzen (Imide) mit Bortezomib und Dexamethason. In einer Studie der französischen Myelomstudien-Gruppe war VTD im direkten Vergleich bezüglich des Ansprechens leicht besser als VCD (92,3% vs. 82,4%; $p=0,01$, Unterschied 8,9%, [95%CI 2%-16%]). Im VCD-Arm wurde eine erhöhte Rate an hämatologischen Nebenwirkungen beobachtet, während im VTD-Arm eine erhöhte Rate an Polyneuropathie auffiel [405], [417]. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen mehrerer Meta-Analysen [403], [414].

Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason (RVD bzw. VRD) kombiniert Bortezomib mit dem nebenwirkungsärmeren und potenteren Lenalidomid anstelle von Thalidomid. Die Sicherheit und Wirksamkeit konnten in einer Reihe von Studien und retrospektiven Analysen gezeigt werden [419], [420], [272], [408], [410]. In einer Phase-II-Studie (EVOLUTION-Trial) war RVD hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht signifikant besser oder schlechter als ein VCD-Schema [413]. Diese Studie war jedoch nicht auf einen direkten Vergleich ausgelegt so dass nur begrenzte Schlüsse gezogen werden können. Weiterhin wurden die Patienten nicht primär transplantiert, so dass nur eine eingeschränkte Aussage über transplantationsfähige Patienten getroffen werden kann. Retrospektive Analysen kommen zu keinem übereinstimmenden Bild. Während zwei amerikanische Analysen keinen signifikanten Vorteil für RVD fanden [413], [407], zeigte sich in einer schwedischen Analyse ein deutlicher Vorteil für RVD sowohl hinsichtlich Ansprechraten als auch PFS und sogar OS. (ORR 98% vs. 88%, $p<0,001$, 18-Monate-PFS 88% vs. 63%, OS 95% vs. 89 %, $p=0,048$) [421], [410].

Als Kombination einer immunmodulierenden Substanz mit einem Proteasominhibitor ist RVD eine Empfehlung der ersten Wahl in der ASCO-Guideline [136]. RVD ist in dieser Indikation in mehreren Ländern (u.a. USA und Spanien) als Erstlinientherapie für transplantationsfähige Patienten zugelassen. In Deutschland ist RVD bei transplantationsfähigen Patienten nicht zur Erstlinientherapie zugelassen, so dass die Behandlung hiermit nur im Rahmen von Studien erfolgen kann. Carfilzomib ist ebenfalls nicht in der Erstlinientherapie zugelassen.

Referenzen aus Leitlinien:

358. Moreau, P., Attal, M., Hulin, C., Arnulf, B., Belhadj, K., Benboubker, L., et.al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet*, 2019. 394(10192): p. 29-38., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31171419>
402. Cavo, Michele, Perrone, Giulia, Buttignol, Silvia, Calabrese, Elisabetta, Galli, Monica, Bringhen, Sara, et.al. Bortezomib-Thalidomide-Dexamethasone Compared with Thalidomide-Dexamethasone as Induction and Consolidation Therapy Before and After Double Autologous Transplantation In Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Results From a Randomized Phase 3 Study. *Blood*, 2010. 116(21): p. 42-42., <https://doi.org/10.1182/blood.V116.21.42.42>
403. Huang, H., Zhou, L., Peng, L., Fu, W., Zhang, C., Hou, J., Bortezomib-thalidomide-based regimens improved clinical outcomes without increasing toxicity as induction treatment for untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Leuk Res*, 2014. 38(9): p. 1048-54., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25052306>
404. Moreau, P., Avet-Loiseau, H., Facon, T., Attal, M., Tiab, M., Hulin, C., et.al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 2011. 118(22): p. 5752-8; quiz 5982., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21849487>
405. Rosiñol, Laura, Oriol, Albert, Teruel, Ana Isabel, Hernández, Dolores, López-Jiménez, Javier, de la Rubia, Javier, et.al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*, 2012. 120(8): p. 1589-1596., <https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-408922>

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

Erhaltungstherapie:

13.45	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Allen Patienten soll nach HD und ASCT eine Erhaltungstherapie angeboten werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊕⊖	[363]; [430]; [365]; [431]; [432]; [433]; [434]; [271] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

13.46	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Als Erhaltungstherapie soll bei Standardrisikopatienten Lenalidomid gegeben werden.
GRADE ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊖ ⊕⊕⊖⊖	[363]; [430]; [365]; [431]; [432]; [433]; [434]; [271] Gesamtüberleben Progressionsfreies Überleben Unerwünschte Ereignisse Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

13.47	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Patienten mit initialem Kreatinin > 2mg/dl und/oder del 17p13 kann als Alternative zu Lenalidomid eine Erhaltungstherapie mit Bortezomib angeboten werden *CAVE: nicht zugelassen
GRADE	[431]; [435]; [436]; [437]; [438]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens
13.48	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Die Erhaltungstherapie nach autologer Stammzelltransplantation sollte spätestens 3 Monate nach hämatologischer Rekonstitution begonnen werden.
	Starker Konsens

Die Erhaltungstherapie sollte aufgrund hämatologischer Toxizität nicht direkt nach autologer Stammzelltransplantation begonnen werden. Es gibt keine Studien, die untersucht haben, bis wann eine Erhaltungstherapie begonnen werden soll, gängiger Konsensus ist aber, dass sie spätestens 3 Monate nach hämatologischer Rekonstitution begonnen werden sollte.

13.49	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Die Lenalidomid-Erhaltungstherapie soll mindestens 2 Jahre und sollte bis zum Progress fortgeführt werden.
GRADE	[440]; [441]; [442]; [443]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Sive J et al., 2021 {Sive, 2021 #1914}.

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

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

LoE und GoR

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

Recommendations

Selection of Treatment Combinations

- Treatment should be chosen according to individual patient factors to maximise the depth and duration of response while minimising toxicity, in order to lengthen survival, improve quality of life, alleviate symptoms and prevent further organ damage. (1A)
- Treatment combinations should be selected for individual patients based on efficacy, tolerability, transplant-eligibility, frailty, comorbidities, patient preference and local familiarity, as well as national and local licencing and payment criteria. (1A)

- Transplant-eligible (TE) patients should receive a PI (bortezomib or carfilzomib)/corticosteroid-based induction regimen. (1A)
- Triplet regimens deepen response and are generally recommended for TE patients with the addition of an IMiD (e.g. VRD, VTD, KRD) preferred to cyclophosphamide (e.g., VCD, KCD). (1A)
- For TE patients, the aim should be to achieve maximal response with typically four to six cycles of an induction regimen prior to consolidation with ASCT. Patients receiving a lenalidomide-containing induction regimen should receive a maximum four cycles prior to stem cell harvest. (1C)
- Melphalan should be avoided in TE patient due to concerns about reduced yield at stem cell harvest. (1C)
- For NTE patients, the aim should be to balance delivering tolerable treatment and minimising discontinuations whilst still using effective regimens. (1C)
- NTE patients may receive a PI or non-PI-based treatment regimen. Patients with high-risk cytogenetics should receive a bortezomib/corticosteroid-based regimen if possible. For others, a lenalidomide-based, non-PI containing regimen is also acceptable, and may be preferred for patient-based factors. (1B)
- For NTE patients, an alkylating agent (cyclophosphamide or melphalan) or IMiD (thalidomide or lenalidomide) agent may be added to a bortezomib/corticosteroid-based regimen. Lenalidomide is preferred to thalidomide. (2B)
- Frailty assessment, including the use of objective scoring systems, should be carried out for older and less fit patients. A multidisciplinary approach with input from care of the elderly specialists may be beneficial. (1B)
- Dose modifications should be considered for all frailer, less fit patients. (1A)
- For patients achieving less than a PR, an alternative regimen may be considered in order to deepen response. (2C)
- Daratumumab is well tolerated and improves response rates and survival. It can be added to combination regimens, as per licence. (2A)
- Bortezomib should normally be given subcutaneously on a weekly regimen. (1A)
- Patients with aggressive proliferative disease, plasma cell leukaemia or myeloma-induced cast nephropathy should receive biweekly bortezomib for initial treatment or, alternatively, a more aggressive combination schedule such as DT-PACE. (2C)

NCCN, 2025 [5].

National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Multiple myeloma, Vers. 2.2026 – 07.2025

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund ihrer Aktualität wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: **unklar**;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit **dargelegt**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: **trifft teilweise zu**;

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

Recherche/Suchzeitraum:

- Zeitraum unklar

LoE/GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence (≥ 1 randomized phase 3 trials or high-quality, robust meta-analyses), there is uniform NCCN consensus ($\geq 85\%$ support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus ($\geq 85\%$ support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus ($\geq 50\%$, but $< 85\%$ support of the Panel) that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

Sonstige methodische Hinweise

- Updates in Version 2.2026 of the NCCN Guidelines for Multiple Myeloma from Version 1.2026 include: MYEL-G (5 of 5) • Therapy for Previously Treated Multiple Myeloma Preferred, After at least four prior lines of therapy, including an Anti-CD38 monoclonal antibody, a PI, and an IMiD: Regimen added: Linvoseltamab-gcpt
- Updates in Version 1.2026 of the NCCN Guidelines for Multiple Myeloma from Version 2.2025 include:
 - MYEL-5: Response After Primary Therapy, third row modified: Header added from below text: Useful in Certain Circumstances for patients with high risk of progression/relapse under certain circumstances. • Footnote ee added: Whole-body FDG-PET/CT is recommended on day 100 after autologous HCT. • Footnote removed: Allogeneic HCT should preferentially be done in the context of a trial when possible. (Also for MYEL-6).
 - MYEL-G (1 of 5): • Header revised: Primary Therapy for Transplant HCT Candidates. Preferred, regimen added: Isatuximab-irfc/Bortezomib/Lenalidomide/Dexamethasone (category 1). Other Recommended [...] • Maintenance Therapy Useful in Certain Circumstances, regimen added: Daratumumab. • Footnote c modified: See General Considerations for Myeloma Therapy(MYEL-F) for considerations for myeloma therapy and for specific populations (eg, Black/African American individuals). (Also for MYEL-G 2, 3, 4, and 5) • Footnote removed: Preferred primarily as initial treatment in patients with acute renal insufficiency or those who have no access to proteasome inhibitor (PI)/lenalidomide/dexamethasone. Consider switching to PI/lenalidomide/dexamethasone after renal function improves. (Also for MYEL-G [2 of 5]).

Recommendations



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2026 Multiple Myeloma

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

CLINICAL FINDINGS	PRIMARY TREATMENT	FOLLOW-UP/SURVEILLANCE
<p>MM (symptomatic)^{i,v} →</p> <p>(For MM with CNS disease, see CNSM-1)</p>	<p>Initiate myeloma therapy^{w,x} and bone-targeting treatment^y + Supportive care treatment as indicated for symptom management^{c,y} (also see NCCN Guidelines for Supportive Care)</p> <p>Assess for candidacy for transplant after starting therapy and reassess for transplant as performance status improves^{z,aa}</p> <ul style="list-style-type: none"> Refer to hematopoietic cell transplant (HCT) center Harvest hematopoietic stem cells (consider for 2 transplants if appropriate) 	<ul style="list-style-type: none"> Laboratory assessments appropriate for monitoring treatment toxicities may include: complete blood count (CBC) with differential and metabolic panel Serum quantitative immunoglobulins, SPEP, and SIFE^{bb} 24-hour urine for total protein, UPEP, and UIFE^{bb} as clinically indicated Serum FLC assay Whole-body MRI without contrast, low-dose CT, FDG-PET/CT annually or as clinically indicated, ideally with the same technique used at diagnosis^d Bone marrow aspirate and biopsy at relapse with FISH as clinically indicated Consider MRD testing as indicated for prognostication after shared decision with patient See NCCN Guidelines for Survivorship
		<p>Response^q → Response after primary therapy (MYEL-5)</p> <p>Progression^q → Additional Treatment (MYEL-6)</p>

^c [Management of Renal Disease in Multiple Myeloma \(MYEL-L\)](#).

^d [Principles of Imaging \(MYEL-C\)](#).

ⁱ [Definitions Myeloma and Related Plasma-Cell Disorders \(MYEL-A\)](#).

^q [Response Criteria for Multiple Myeloma \(MYEL-E\)](#).

^v [Disease Staging and Risk Stratification for Multiple Myeloma \(MYEL-B\)](#).

^w [Myeloma Therapy \(MYEL-G\)](#).

^x See [MYEL-F](#) for considerations for myeloma therapy and for specific populations (eg, Black/African American individuals).

^y [Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma \(MYEL-I\)](#).

^z Autologous transplantation: Category 1 evidence supports proceeding directly after primary therapy to high-dose therapy and HCT. Collecting stem cells and delaying HCT is also an option. See [Discussion](#).

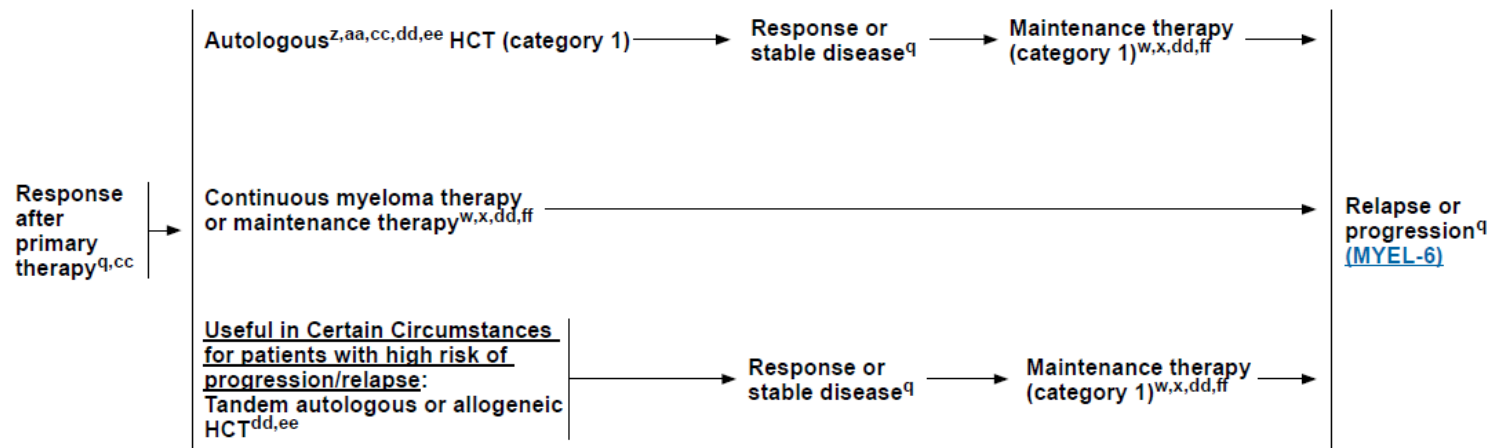
^{aa} Renal dysfunction and advanced age are not contraindications to transplant.

^{bb} Needed only if protein electrophoresis is negative during follow-up.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

MULTIPLE MYELOMA (SYMPTOMATIC)

FOLLOW-UP/SURVEILLANCE



^q [Response Criteria for Multiple Myeloma \(MYEL-E\)](#).

^w [Myeloma Therapy \(MYEL-G\)](#).

^x See [MYEL-F](#) for considerations for myeloma therapy and for specific populations (eg, Black/African American individuals).

^z Autologous transplantation: Category 1 evidence supports proceeding directly after primary therapy to high-dose therapy and HCT. Collecting stem cells and delaying HCT is also an option. See [Discussion](#).

^{aa} Renal dysfunction and advanced age are not contraindications to transplant.

^{cc} Patients with stable disease can be considered for autologous HCT.

^{dd} Follow up with the tests listed on [MYEL-4](#) under Follow-up/Surveillance.

^{ee} Whole-body FDG-PET/CT is recommended around day 100 after autologous HCT.

^{ff} The length of therapy should be balanced with toxicity and depth of response and disease status.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.



PRIMARY THERAPY FOR HCT CANDIDATES ^{a-d}
Preferred <ul style="list-style-type: none">• Daratumumab/Lenalidomide/Bortezomib/Dexamethasone (category 1)• Isatuximab-irfc/Bortezomib/Lenalidomide/Dexamethasone (category 1)
Other Recommended <ul style="list-style-type: none">• Bortezomib/Lenalidomide/Dexamethasone (category 1)• Carfilzomib/Lenalidomide/Dexamethasone• Daratumumab/Carfilzomib/Lenalidomide/Dexamethasone• Isatuximab-irfc/Carfilzomib/Lenalidomide/Dexamethasone
Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none">• Bortezomib/Cyclophosphamide/Dexamethasone• Carfilzomib/Cyclophosphamide/Dexamethasone^e• Daratumumab/Bortezomib/Cyclophosphamide/Dexamethasone• Dexamethasone/Thalidomide/Cisplatin/Doxorubicin/Cyclophosphamide/Etoposide/Bortezomib^f (VTD-PACE)

MAINTENANCE THERAPY ^g
Preferred <ul style="list-style-type: none">• Lenalidomide^h (category 1)
Other Recommended <ul style="list-style-type: none">• Carfilzomib/Lenalidomide^h• Daratumumab/Lenalidomide^h
Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none">• Bortezomib ± Lenalidomide^h• Daratumumab• Ixazomib (category 2B)

^a Selected, but not inclusive of all regimens. The regimens under each preference category are listed by order of NCCN Category of Evidence and Consensus alphabetically.

^b [Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma \(MYEL-I\)](#).

^c See [MYEL-F](#) for considerations for myeloma therapy and for specific populations (eg, Black/African American individuals).

^d [Management of Renal Disease in Multiple Myeloma \(MYEL-L\)](#).

^e Treatment option for patients with renal insufficiency and/or peripheral neuropathy.

^f Generally reserved for the treatment of aggressive MM.

^g Two-drug maintenance recommended for high-risk MM.

^h There appears to be an increased risk for secondary cancers, especially with lenalidomide maintenance following transplant. The benefits and risks of maintenance therapy versus secondary cancers should be discussed with patients.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

MYEL-G
1 OF 5

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 03 of 12, March 2025)
am 14.03.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Multiple Myeloma"]
2	((multiple OR (plasma NEXT cell*)) AND (myeloma OR myelomas)):ti,ab,kw
3	((Kahler NEXT disease*) OR myelomatos*s):ti,ab,kw
4	{OR #1-#3} with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to Feb 2023
5	{OR #1-#3} with Cochrane Library publication date from Mar 2023 to present

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 14.03.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Multiple Myeloma[mh]
2	(multiple[tiab] OR plasma-cell[tiab] OR "plasma cells"[tiab]) AND (myeloma[tiab] OR myelomas[tiab])
3	"Kahler Disease*" [tiab] OR myelomatosis[tiab] OR myelomatoses[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	(((((#5) AND ("2020/03/01"[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]))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt]))
	systematische Reviews
7	(#4) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR

#	Suchschritt
	overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data syntheses*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR syntheses*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebSCO[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
8	((#7) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
9	(#8) NOT (#6)
10	(#9) AND ("2023/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
11	#9 NOT #10

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 14.03.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Amitai I, Gurion R, Raanani P, Vaxman I, Yeshurun M, Magen H, et al.** Role of autologous transplant in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with novel triplets: a systematic review and meta-analysis. *Acta Haematol* 2024;1-9.
2. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 07.07.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 07.07.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Leitlinienreport_1.0.pdf.
4. **Lin CM, Chang LC, Shau WY, Chen CL, Yao CY, Tien FM.** Treatment benefit of upfront autologous stem cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2023;23(1):446.
5. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Multiple myeloma, vers. 2.2026 [online]. 07.2025. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2025. [Zugriff: 24.07.2025]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
6. **Osama M, Khan MH, Khan S, Hussain A, Tahir A, Ullah M, et al.** Efficacy and safety of anti-CD38 monoclonal antibodies-based therapy versus standard therapy in newly diagnosed multiple myeloma patients: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Hematol* 2025;16:20406207251314289.
7. **Souto Filho JTD, Cantadori LO, Crusoe EQ, Hungria V, Maiolino A.** Daratumumab-based quadruplet versus triplet induction regimens in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Blood Cancer J* 2025;15(1):37.
8. **Wang YC, Lin CH, Su YC, Teng CJ.** Bortezomib, Thalidomide and Dexamethasone versus Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone in transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma: a systemic review and meta-analysis. *Hematology* 2025;30(1):2462249.

-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

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

Verfahrens-Nr.: 2025-B-178-z

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
Sachverständige	
Datum	4. August 2025

Indikation
Induktionsbehandlung von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
<p>Bei der Bewertung der Eignung für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation ist es wichtig einzuschätzen, ob die Patientinnen und Patienten (Pat.) ggf. nach Ansprechen auf die Therapie einen transplantationsfähigen Zustand erreichen können. Unterschieden wird dabei zwischen einer Kontraindikation zur Transplantation aufgrund der Grundkrankheit des Multiplen Myeloms oder unabhängiger Komorbidität. Standard in der Erstlinientherapie bei Pat., die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind, ist eine Quadruplet-Therapie, bestehend aus [1, 2]:</p> <ul style="list-style-type: none">- Anti-CD38 Antikörper / Bortezomib / Lenalidomid / niedrig dosiertes Dexamethason (DaraVRd oder IsaVRd) <p>Standard sind auch eine ergänzende, osteoprotektive Therapie und eine initiale VTE-Prophylaxe.</p>
Standard des Wissens
<p>Begrenzend für die Indikation zur ASZT sind die Nebenwirkungen der Hochdosistherapie. Eine obere Altersgrenze für die Indikation zur Hochdosistherapie mit ASZT ist schwer zu definieren [3, 4]. Wichtige Kriterien sind das biologische Alter mit guten Organfunktionen und das Fehlen weiterer signifikanter Komorbidität [5].</p> <p>Für die Induktionstherapie von hochdosisfähigen Pat. stehen unterschiedliche Therapieregime zur Verfügung. Empfohlen wird eine Quadruplet-Therapie, bestehend aus Anti-CD38 Antikörper /</p>

Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (DaraVRd, IsaVRd). Die Evidenz kann folgendermaßen zusammengefasst werden:

In der PERSEUS Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (DaraVRd) vs Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRd) untersucht. Die Induktions- und Konsolidierungstherapie mit DaraVRd als Kombination von subkutanem Daratumumab mit VRd führte gegenüber VRd zur Steigerung der Rate kompletter Remissionen (87,9 vs 70,1%, $p < 0,001$) sowie zur signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio HR 0,42; $p < 0,001$). Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE-Grad 3/4 wurde durch Daratumumab von 49,3% auf 57% gesteigert, die Rate Therapie-assoziiertes Todesfälle ist nicht erhöht. DaraVRd wurde als Induktions- und Konsolidierungstherapie über insgesamt 6 Zyklen gegeben, gefolgt von einer Daratumumab/Lenalidomid-Erhaltungstherapie [6]. Die PERSEUS Phase-III-Studie bestätigte die positiven Daten der Phase-II-Studie GRIFFIN [7].

Isatuximab ist ein weiterer Anti-CD38 Antikörper. In der GMMG HD7 Studie wurde in einer akademischen, Investigator-initiierten multizentrischen Phase III Studie bei Pat. mit neudiagnostiziertem MM, die für eine ASZT geeignet waren, die Addition von Isatuximab zu einer Standardtherapie mit VRd untersucht. Insgesamt wurden 660 Pat. in die Studie eingeschlossen. IsaVRd führte gegenüber VRd zu einer signifikanten Erhöhung der Rate von MRD-negativen Pat. (50,1% vs 35,6 %, $p < 0,0001$) nach 18 Wochen Induktionstherapie. Eine signifikante Erhöhung der Remissionsraten (Rate kompletter Remissionen (43,5% vs 34,0%, $p < 0,001$) durch die Vierfachinduktion konnte nach der HDT und ASZT nachgewiesen werden. Durch die Addition von Isatuximab wurde die Rate von Leukozytopenien erhöht. Es zeigte sich keine Steigerung der Infektionen oder SAEs durch die Addition des Anti-CD38 Antikörpers. Die Vierfachkombinationsinduktionstherapie IsaVRd über 18 Wochen führt zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (HR 0,70, $p = 0,0184$) unabhängig von der Erhaltungstherapie. Die Daten zum Overall-survival sind noch nicht reif [8, 9].

Ebenfalls zugelassen ist die Kombination Daratumumab / Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason (DaraVTd). Aufgrund der höheren Neurotoxizität wird dieses Regime nicht als erste Wahl empfohlen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Kortüm M et al.: Multiples Myelom, Onkopedia 2024, Publikation 10/2024
2. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
3. Muchtar E, Dingli D, Kumar S et al.: Autologous stem cell transplant for multiple myeloma patients 70 years or older. Bone Marrow Transplant 51:1449-1455, 2016. [DOI:10.1038/bmt.2016.174](https://doi.org/10.1038/bmt.2016.174)

4. Merz M, Jansen L, Castro FA et al.: Survival of elderly patients with multiple myeloma-effect of upfront autologous stem cell transplantation. *Eur J Cancer* 62:1-8, 2016. DOI:[10.1016/j.ejca.2016.04.004](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.04.004)
5. Straka C, Liebisch P, Salwender H et al.: Autotransplant with and without induction chemotherapy in older multiple myeloma patients: long-term outcome of a randomized trial. *Haematologica* 101:1398-1406, 2016. DOI:10.3324/haematol.2016.151860
6. Mai EK, Miah K, Bertsch U et al.: German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG): Bortezomib-based induction, high-dose melphalan and lenalidomide maintenance in myeloma up to 70 years of age. *Leukemia* 35:809-822, 2021. DOI: 10.1038/s41375-020-0976-9
7. Sonneveld P, Dimopoulos MA, Boccadoro M et al.: Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 390:301-313, 2024. DOI: [10.1056/NEJMoa2312054](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2312054)
8. Chari A, Kaufman JL, Laubach J et al.: Daratumumab in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: final analysis of clinically relevant subgroups in GRIFFIN. *Blood Cancer J* 14:107, 2024. DOI: [10.1038/s41408-024-01088-6](https://doi.org/10.1038/s41408-024-01088-6)
9. Goldschmidt H, Mai EK, Bertsch U et al.: Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial. *Lancet Haematol* 9: e810-821, 2022. DOI: [10.1016/S2352-3026\(22\)00263-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00263-0)
10. Mai EK, Bertsch U, Pozek E et al.: Isatuximab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Part 1 Analysis of the GMMG-HD7 Trial. *J Clin Oncol* 43:1279-1288, 2025. DOI: [10.1200/JCO-24-02266](https://doi.org/10.1200/JCO-24-02266)