



# Zusammenfassende Dokumentation

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

Vom 4. November 2021

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	25
4.	Verfahrensablauf.....	25
5.	Beschluss .....	27
6.	Anhang .....	40
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	40
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>49</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	49
2.	Bewertungsentscheidung.....	49
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	49
2.2	Nutzenbewertung .....	49
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>50</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	51
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	55
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	56
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	56
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	58
5.1	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH .....	58
5.2	Stellungnahme der DGHO, DSMM, GMMG .....	84

5.3	Stellungnahme der Oncopeptides GmbH .....	104
5.4	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	110
5.5	Stellungnahme der Karyopharm Therapeutics Inc. ....	120
5.6	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS).....	127
5.7	Stellungnahme der Amgen GmbH .....	136
5.8	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	144
5.9	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG .....	148
5.10	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	157
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>164</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	164
2.	Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH .....	179
	Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V .....	179
3.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	192

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

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

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der 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 15. April 2021 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) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 10. Mai 2021, 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 Carfilzomib und

Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.“ eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. August 2021 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Isatuximab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> 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 Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

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

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.11.2021):**

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

---

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

### 2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dem die Feststellungen des G-BA beruhen, wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet. Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem gemäß § 35a Absatz 7 SGB V die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittel-kommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

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

Gemäß Zulassungsstatus und zugrundeliegender Evidenz wird für die Behandlung von Erwachsenen, welche bereits eine Vortherapie erhalten haben, vornehmlich auf die Wirkstoffe Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib, Lenalidomid, Elotuzumab und Daratumumab abgestellt.

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

In der Nutzenbewertung zu Daratumumab wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 für die Kombinationstherapie Daratumumab mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib und Dexamethason als auch für die

Kombinationstherapie Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason jeweils ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2022 befristet.

Für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 für Patientinnen und Patienten nach mindestens einer vorangegangenen Therapie gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Aufgrund von unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, die therapierelevant sein können, wird den Zweifachkombinationen von Bortezomib und Lenalidomid weiterhin, d.h. auch nach der Einführung von neuen Behandlungsoptionen, ein entsprechender Stellenwert beigemessen. Eine Monotherapie mit Bortezomib wird aufgrund der bezüglich des Gesamtüberlebens nachgewiesenen Unterlegenheit in relevanten Leitlinien dagegen nicht mehr als Therapieoption empfohlen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Pomalidomid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert bei Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapie, darunter Lenalidomid. In der entsprechenden Nutzenbewertung mit Beschluss vom 5. Dezember 2019 konnte zu dieser Kombination bei den benannten Patienten kein Zusatznutzen im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt werden. Daher wird diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

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

Die Kombinationstherapie aus Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason wurde im Juni 2021 zugelassen. Das Nutzenbewertungsverfahren ist derzeit laufend. Aus der vorliegenden Evidenz gehen keine Empfehlungen für diese Kombination hervor, sodass der Stellenwert dieser Kombination in der Behandlung des multiplen Myeloms derzeit noch nicht bewertbar ist und auch diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird.

Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason sowie die Monotherapien mit Daratumumab, Belantamab Mafodotin und Selinexor sind entsprechend ihres Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz erst nach mindestens zwei bzw. vier vorausgegangenen Therapien angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation gegenüber Personen, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, besteht. Die genannten Kombinationen werden nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.

Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen für Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, die Kombinationen von Bortezomib mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib mit Dexamethason oder Lenalidomid mit Dexamethason oder Elotuzumab mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib mit Dexamethason oder Daratumumab mit Lenalidomid und

Dexamethason oder Daratumumab mit Bortezomib und Dexamethason gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

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

Für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Isatuximab basiert auf der laufenden, pivotalen Studie IKEMA. Hierbei handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der die Dreifachkombination aus Isatuximab, Carfilzomib und Dexamethason (Isa-Kd) mit der Zweifachkombination Carfilzomib und Dexamethason (Kd) verglichen wird.

In der Studie werden Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die bereits 1 bis 3 vorausgegangene Therapien erhalten haben sowie eine messbare Krankheit in Form einer erhöhten Monoklonales-Protein-Konzentration ( $\geq 0,5$  g/dL im Serum oder  $\geq 200$  mg/24 h im Urin) aufwiesen, untersucht. Eine vorherige Behandlung mit einem CD38-Antikörper war unter Einschränkungen erlaubt. Patientinnen und Patienten mit primär refraktärem Myelom, einer vorangegangenen Carfilzomib-Therapie sowie mit einem Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS)  $> 2$  waren ausgeschlossen.

Von insgesamt 302 Patientinnen und Patienten wurden 179 dem Interventionsarm (Isa-Kd) und 123 dem Kontrollarm (Kd) zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Krankheitsstadium gemäß Revised International Staging System (R-ISS) (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) und nach Anzahl der Vortherapien (1 vs.  $\geq 1$ ).

Zum Studienbeginn wiesen 44 % (Isa-Kd) bzw. 45 % (Kd) der Patientinnen und Patienten 1 vorherige Therapielinie auf. Bei 25 % (Isa-Kd) bzw. 27 % (Kd) der Patientinnen und Patienten lag das R-ISS-Stadium I, bei 62 % (Isa-Kd) bzw. 57 % (Kd) das R-ISS-Stadium II und bei 9 % (Isa-Kd) bzw. 7 % (Kd) das R-ISS-Stadium III vor.

Für die Studie IKEMA liegt der präspezifizierte Interimsdatenschnitt vom 07. Februar 2020 vor, der nach 65 % von 159 PFS-Ereignissen erreicht wurde. Aus diesem Datenschnitt liegen Analysen zum primären Endpunkt PFS und den weiteren Endpunkten Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen vor und werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

##### Mortalität

##### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Median der Überlebenszeit ist in beiden Studienarmen nicht erreicht.

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

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie IKEMA dar. Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien durch ein unabhängiges Prüfkomitee.

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

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

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt, da selbst bei einer Berücksichtigung des vorliegenden Ergebnisses zum PFS in der Gesamtbewertung die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bliebe. Dem liegt zugrunde, dass die vorliegenden Daten aus der Studie IKEMA keine statistisch signifikanten Ergebnisse bei den Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen. Demnach war das verlängerte PFS nicht mit einem Vorteil hinsichtlich dieser Endpunkte verbunden. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Ein statistisch signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben konnte zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung vorliegenden Datenschnittes nicht gezeigt werden. Vor diesem Hintergrund wird das vorliegende Ausmaß des Effektes auf das PFS nicht als hinreichend bewertet, um in der Gesamtaussage zu einer anderen Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu gelangen.

### *Symptomatik*

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

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

Die Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik kann ein eigenes Therapieziel in der vorliegenden Indikation darstellen. Anhand der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier für die Nutzenbewertung und den im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Analysen ist jedoch festzustellen, dass in der Gesamtbetrachtung der

Ausgangswerte zu Studienbeginn sowie der vorliegenden Responderanalysen der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung in relevantem Umfang übersteigt. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung des zu erwartenden progredienten Krankheitsverlauf werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur Verschlechterung herangezogen.

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

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

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

Insgesamt liegen somit geeignete Auswertungen sowohl für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung als auch für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor. Gleichwohl beide Operationalisierungen als patientenrelevant erachtet werden, werden der vorliegenden Bewertung die Auswertungen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zugrunde gelegt, da eine Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, für die Patientinnen und Patienten aufgrund der Dauerhaftigkeit eine höhere Relevanz zugesprochen wird.

In Hinblick auf die dauerhafte Verschlechterung der Krankheitssymptomatik zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Gesundheitszustand*

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

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

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

Insgesamt ergeben sich in der Endpunktkategorie Morbidität keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen Isa-Kd gegenüber Kd.

#### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der IKEMA-Studie anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus (Gesamteinschätzung) des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um  $\geq 10$  Punkte und  $\geq 15$  % der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1.

Verschlechterung und Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung sowie für die Zeit bis zu 1. Verbesserung und Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung vor.

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

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

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

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegen somit keine Vor- oder Nachteile von Isa-Kd gegenüber Kd vor.

### Nebenwirkungen

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

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

### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

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

### *Schwerwiegende UE (SUE) und Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

Für die Endpunkte SUE sowie schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen vor.

### *Therapieabbrüche aufgrund von UE*

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

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

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

### *Spezifische UE*

Für die UEs Infusionsbedingte Reaktionen (PT) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) zeigen sich jeweils statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Nachteil von Isa-Kd gegenüber Kd. Für das schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) Thrombozytopenie (PT) ergibt sich dagegen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Isa-Kd gegenüber Kd.

Für das UE Infusionsbedingte Reaktionen gingen die im Zusammenhang mit der Diagnose einer Infusionsreaktion stehenden jeweils zugrunde liegenden individuellen Symptome nicht in die allgemeine UE Auswertung der Treatment-Emergent Adverse Events (TEAE) ein. In der Folge führt dies zu einer unvollständigen Erfassung der Ereignisse in den betroffenen Symptomen (wie z. B. PT Dyspnoe und PT Husten) in den vorgelegten Auswertungen zu PT / SOC. In der vorliegenden Situation einer i.V.-Gabe in beiden Studienarmen werden die Auswertungen dennoch als verwertbar eingeschätzt, jedoch ist die Aussagekraft der Ergebnisse eingeschränkt.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Infusionsbedingte Reaktionen (PT) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) Nachteile sowie für Thrombozytopenie (PT) ein Vorteil für Isa-Kd gegenüber Kd.

### Gesamtbewertung

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

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

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

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

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D VAS) zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Isa-Kd und Kd.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich jedoch Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Infusionsbedingte Reaktionen (PT) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) sowie ein Vorteil für Thrombozytopenie (PT) für Isa-Kd gegenüber Kd.

In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für die Behandlung von Erwachsenen mit Multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, ein Zusatznutzen von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber Carfilzomib und Dexamethason nicht belegt ist.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Isatuximab: „Sarclisa ist indiziert in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben“.

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

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

Es liegen Ergebnisse aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie IKEMA vor, in der Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (Isa-Kd) mit Carfilzomib und Dexamethason (Kd) verglichen wird.

Weder für das Gesamtüberleben, noch für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D VAS) zeigen sich statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Isa-Kd und Kd.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich ebenfalls keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich jedoch Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Infusionsbedingte Reaktionen (PT) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) sowie ein Vorteil für Thrombozytopenie (PT) für Isa-Kd gegenüber Kd.

In der Gesamtschau stellt der G-BA fest, dass für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ein Zusatznutzen gegenüber Carfilzomib und Dexamethason 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 Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss wird die Anzahl der Patientinnen und Patienten aus dem letzten Beschluss zum Multiplen Myelom nach mindestens einer Therapie (Carfilzomib (15. Juli 2021)) zugrunde gelegt. Die Zahlen lagen bereits bei den Erstbeschlüssen zu Carfilzomib (15. Februar 2018, 19. Januar 2017 und 2. Juni 2016) sowie weiterer Beschlüsse zum Multiplen Myelom nach mindestens einer Therapie (Ixazomib (6. Juli 2017) und Elotuzumab (1. Dezember 2016)) zugrunde.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Sarclisa (Wirkstoff: Isatuximab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Oktober 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_de.pdf)

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

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

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2021).

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

#### Behandlungsdauer:

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

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

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

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<i>Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>				
Isatuximab	Zyklus 1: an 1, 8, 15 und 22 28-Tage-Zyklus  ab Zyklus 2: an 1 und 15 28-Tage-Zyklus	13	2 - 4	<u>1. Jahr:</u> 28
Carfilzomib	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	6	78
Dexamethason	an Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22 und 23 28-Tage-Zyklus	13	1 - 2	25
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Carfilzomib	<u>1. -12. Zyklus</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16  <u>ab 13. Zyklus</u> Tag 1, 2, 15, 16 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	<u>1. -12. Zyklus</u> 6	<u>1. Jahr</u> 76
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Carfilzomib	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	6	78
Dexamethason	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22,23 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	8	104
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	4	16 - 32
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 21-Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	8	32 - 64
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11	8 Zyklen	4	32

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient /Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr
	21-Tage Zyklus			
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	Tag 4 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	1	8
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>				
Lenalidomid	Tag 1- 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	<u>1. - 4. Zyklus</u> Tag 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20 <u>ab 5. Zyklus</u> Tag 1 - 4 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 4. Zyklus</u> 12	<u>1. Jahr</u> 84
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22  <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1, 15 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 2. Zyklus</u> 4  <u>ab 3. Zyklus</u> 2	<u>1. Jahr</u> 30
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Daratumumab	Woche 1 - 8: 1 x alle 7 Tage Woche 9 - 24: alle 14 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	<u>1. Jahr:</u> 23  <u>Folgejahr:</u> 13	1	<u>1. Jahr:</u> 23
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28 - Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. Jahr:</u> 0 (Zyklus 1 - 2) 2 (Zyklus 3 - 6) 3 (ab Zyklus 7)	<u>1. Jahr:</u> 29
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Daratumumab	Woche 1 - 9: 1 x alle 7 Tage	<u>1. Jahr:</u> 21	1	<u>1. Jahr:</u> 21

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

### Verbrauch:

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<i>Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>					
Isatuximab	10 mg/ kg	770 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	28	<u>1. Jahr:</u> 28 x 500 mg + 84 x 100 mg
Carfilzomib	<u>Zyklus 1:</u> 20 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1 und 2  <u>danach</u> 56 mg/m <sup>2</sup>	38 mg -	1 x 30 mg + 1 x 10 mg  1 x 60 mg +	78	<u>1. Jahr</u> 76 x 60 mg + 78 x 30 mg + 154 x 10 mg

<sup>2</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnitts-verbrauch nach Wirkstärke
		106,4 mg	1 x 30 mg + 2 x 10 mg		
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	25	25 x 20 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m <sup>2</sup>  <u>danach</u> 27 mg/m <sup>2</sup>	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 38 mg  <u>danach</u> 51,3 mg	<u>1. Zyklus Tag</u> <u>1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 1 x 60 mg	<u>1. Jahr</u> 76	<u>1. Jahr</u> 2 x 10 mg + 2 x 30 mg + 74 x 60 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52	52 x 40 mg
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m <sup>2</sup>  <u>danach</u> 56 mg/m <sup>2</sup>	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 38 mg  <u>danach</u> 106,4 mg	<u>1. Zyklus Tag</u> <u>1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78	<u>1. Jahr</u> 154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104	104 x 20mg

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

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient / Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	16 mg/kg	1.232 mg	3 x 400 mg + 1 x 100 mg	<u>1. Jahr:</u> 23	<u>1. Jahr:</u> 69 x 400 mg + 23 x 100 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr:</u> 29	<u>1. Jahr</u> 29 x 40 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Daratumumab	16 mg/kg	1.232 mg	3 x 400 mg + 1 x 100 mg	<u>1. Jahr:</u> 21	<u>1. Jahr:</u> 63 x 400 mg + 21 x 100 mg
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	53	53 x 20 mg

### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Isatuximab 500 mg	1 IFK	3 825,79 €	1,77 €	215,22 €	3 608,80 €
Isatuximab 100 mg	1 IFK	788,47 €	1,77 €	43,04 €	743,66 €
Carfilzomib 10 mg	1 PIJ	222,08 €	1,77 €	11,68 €	208,63 €
Carfilzomib 30 mg	1 PIJ	644,12 €	1,77 €	35,05 €	607,30 €

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Carfilzomib 60 mg	1 PIJ	1 277,20 €	1,77 €	70,10 €	1 205,33 €
Dexamethason 20 mg <sup>3</sup>	10 TAB	32,14 €	1,77 €	0,00 €	30,37 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	1 039,39 €	1,77 €	48,80 €	988,82 €
Carfilzomib 10 mg	1 PIJ	222,08 €	1,77 €	11,68 €	208,63 €
Carfilzomib 30 mg	1 PIJ	644,12 €	1,77 €	35,05 €	607,30 €
Carfilzomib 60 mg	1 PIJ	1 277,20 €	1,77 €	70,10 €	1 205,33 €
Daratumumab 100 mg	1 IFK	467,46 €	1,77 €	0,00 €	465,69 €
Daratumumab 400 mg	1 IFK	1 827,29 €	1,77 €	0,00 €	1 825,52 €
Dexamethason 8 mg <sup>3</sup>	100 TAB	123,13 €	1,77 €	8,87 €	112,49 €
Dexamethason 20 mg <sup>3</sup>	10 TAB	32,14 €	1,77 €	0,00 €	30,37 €
Dexamethason 20 mg <sup>3</sup>	20 TAB	53,81 €	1,77 €	0,00 €	52,04 €
Dexamethason 20 mg <sup>3</sup>	50 TAB	118,61 €	1,77 €	0,00 €	116,84 €
Dexamethason 40 mg <sup>3</sup>	50 TAB	187,76 €	1,77 €	0,00 €	185,99 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 20 mg	1 IFK	776,39 €	1,77 €	96,86 €	677,76 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 50 mg	1 IFK	1.912,37 €	1,77 €	242,14 €	1.668,46 €
Elotuzumab 400 mg	1 PIK	1 557,64 €	1,77 €	85,68 €	1 470,19 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	8.330,89 €	1,77 €	475,20 €	7.853,92 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2021

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

<sup>3</sup> Festbetrag

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung <sup>4</sup>	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: <b>Isatuximab</b> in Kombination mit <b>Carfilzomib</b> und <b>Dexamethason</b>					
<b>Prämedikation<sup>5</sup></b>					
Dexamethason 20 mg, i.v.	16,65 € <sup>3</sup> 10 x 4 mg	14,44 € [1,77 €; 0,44 €]	7,22 €	<u>1. Jahr</u> 79	<u>1. Jahr</u> 570,38 €
Paracetamol <sup>6</sup> 500 – 1000 mg, oral	1,50 € <sup>7</sup> 20 x 500 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	<u>1. Jahr</u> 28	<u>1. Jahr</u> 1,90 € - 2,72 €
	1,06 € <sup>7</sup> 10 x 1000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10 €		
Diphenhydramin 25 – 50 mg	8,75 € <sup>7</sup> 50 x 50 mg	7,91 € [0,44 €; 0,40 €]	0,08 € - 0,16 €	<u>1. Jahr</u> 28	<u>1. Jahr</u> 2,21 € - 4,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<b>Elotuzumab</b> in Kombination mit <b>Lenalidomid</b> und <b>Dexamethason</b>					
<b>Prämedikation<sup>8</sup></b>					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,11 € <sup>3</sup> 10 x 8 mg	17,62 € [1,77 €; 0,72 €]	1,76 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 52,86 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,62 € 5 x 4 mg	14,95 € [1,77 €; 1,90 €]	5,98 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 179,40 €
Famotidin 20 mg, oral	19,91 € <sup>3</sup> 100 x 20 mg	17,44 € [1,77 €; 0,70 €]	0,17 €	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 5,23 €
Paracetamol <sup>6</sup> 500 - 1000 mg, oral	1,50 € <sup>7</sup> 20 x 500 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	<u>1. Jahr</u> 30	<u>1. Jahr</u> 2,04 € - 2,91 €-
	1,06 € <sup>7</sup> 10 x 1000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10 €		

<sup>4</sup> Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag. Gerundetes Zwischenergebnis.

<sup>5</sup> Laut Fachinformation zu Sarclisa (Stand: Juli 2021)

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

<sup>7</sup> Festbetrag. Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel- Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

<sup>8</sup> Laut Fachinformation zu Empliciti (Stand: Dezember 2020)

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung <sup>4</sup>	Behandlungstage pro Jahr	Kosten / Patientin bzw. Patient / Jahr
<b>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>					
<b>Prämedikation<sup>9</sup></b>					
Dexamethason 40 mg, i.v.	20,11 € <sup>3</sup> 10 x 8 mg	17,62 € [1,77 €; 0,72 €]	8,81 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 202,63 €
Paracetamol <sup>6</sup> 500 – 1000 mg, oral	1,50 € <sup>7</sup> 20 x 500 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 1,56 € - 2,23 €
	1,06 € <sup>7</sup> 10 x 1000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10 €		
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,62 € 5 x 4 mg	14,95 € [1,77 €; 1,90 €]	5,98 €	<u>1. Jahr</u> 23	<u>1. Jahr</u> 137,54 €
<b>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</b>					
<b>Prämedikation<sup>9</sup></b>					
Dexamethason 20 mg, i.v.	16,65 € <sup>3</sup> 10 x 4 mg	14,44 € [1,77 €; 0,44 €]	7,22 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 151,62 €
Paracetamol <sup>6</sup> 500 – 1000 mg, oral	1,50 € <sup>7</sup> 20 x 500 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]	0,07 € -	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 1,43 € - 2,04 €
	1,06 € <sup>7</sup> 10 x 1000 mg	0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,10 €		
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	18,62 € 5 x 4 mg	14,95 € [1,77 €; 1,90 €]	5,98 €	<u>1. Jahr</u> 21	<u>1. Jahr</u> 125,58€

Bei einer Therapie mit Carfilzomib, Daratumumab und Lenalidomid sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird. Für die Diagnostik bei Verdacht auf eine chronische Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich<sup>10</sup>. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. Ist HBs-Antigen positiv, ist eine aktive HBV-Infektion nachgewiesen.

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

<sup>9</sup> Laut Fachinformation zu Darzalex (Stand: Juli 2020)

<sup>10</sup> „Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-011l\\_S3\\_Hepatitis\\_B\\_Virusinfektionen\\_Prophylaxe\\_Diagnostik\\_Therapie\\_2011-abgelaufen.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-011l_S3_Hepatitis_B_Virusinfektionen_Prophylaxe_Diagnostik_Therapie_2011-abgelaufen.pdf)

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

#### Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

<sup>11</sup> Nur wenn HBs-Antigen negativ und anti-HBc-Antikörper positiv.

<sup>12</sup> Abrechnung der GOP 32823 vor oder während der antiviralen Therapie mit Interferon und/oder Nukleinsäureanaloga möglich.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Juni 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 27. April 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 10. Mai 2021 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 12. Mai 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Isatuximab beauftragt.

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

Die mündliche Anhörung fand am 27. September 2021 statt.

Mit Schreiben vom 30. September 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 15. Oktober 2021 übermittelt.

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

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

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

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juni 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	27. April 2021	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	22. September 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. September 2021/ 28. September 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	6. Oktober 2021 20. Oktober 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. Oktober 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. November 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



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

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Isatuximab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason)**

Vom 4. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. Dezember 2021 (BAnz AT 29.12.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Isatuximab gemäß dem Beschluss vom 4. November 2021 zu dem Anwendungsgebiet „[...] in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Isatuximab**

Beschluss vom: 4. November 2021

In Kraft getreten am: 4. November 2021

BAnz AT 17.01.2022 B3

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Mai 2020):**

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

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. April 2021):**

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

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

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

## **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin

*oder*

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

*oder*

- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

*oder*

- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

*oder*

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

*oder*

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

*oder*

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

*oder*

- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

## Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>13</sup>

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied, im Detail Vor- und Nachteile bei spezifischen UE
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

### Studie IKEMA

Studiendesign: offen, multizentrisch, RCT

Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

Daten: Interimsdatenschnitt vom 7. Februar 2020

### Mortalität

Endpunkt	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	179	n. e. 31 (17,3)	123	n. e. 25 (20,3)	0,88 [0,52; 1,50] 0,644

(Fortsetzung)

<sup>13</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-60) und dem Addendum (A21-123), sofern nicht anders indiziert.

## Morbidität

Endpunkt	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>c</sup></b>					
Independent Review Committee	179	n. b. [n. b.; n. b.] 48 (26,8)	123	19,15 [15,77; n. b.] 55 (44,7)	0,53 [0,36; 0,79] 0,0016 <sup>d</sup> AD: n. b.
<b>Krankheitssymptomatik - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung<sup>e,f</sup></b>					
<b>Symptomskalen des EORTC QLQ-C30</b>					
Fatigue	179	n. e. [20,7; n. b.] 69 (38,5)	123	n. e. [20,6; n. b.] 47 (38,2)	1,03 [0,71; 1,49] 0,891
Übelkeit und Erbrechen	179	n. e. 22 (12,3)	123	n. e. 19 (15,4)	0,75 [0,41; 1,39] 0,363
Schmerzen	179	23,7 [22,6; n. b.] 56 (31,3)	123	n. e. [23,1; n. b.] 34 (27,6)	1,17 [0,76; 1,80] 0,465
Dyspnoe	179	n. e. 51 (28,5)	123	24,0 [21,7; n. b.] 38 (30,9)	0,89 [0,58; 1,36] 0,587
Schlaflosigkeit	179	n. e. 40 (22,3)	123	n. e. 29 (23,6)	0,96 [0,59; 1,55] 0,858
Appetitverlust	179	n. e. 36 (20,1)	123	n. e. 22 (17,9)	1,10 [0,65; 1,87] 0,727
Obstipation	179	n. e. 24 (13,4)	123	n. e. 15 (12,2)	1,05 [0,55; 2,01] 0,878
Diarrhö	179	n. e. 18 (10,1)	123	26,4 [26,4; n. b.] 18 (14,6)	0,68 [0,35; 1,33] 0,259

(Fortsetzung)

<b>Symptomskalen des EORTC QLQ-MY20</b>					
Krankheits-symptome	179	n. e. 39 (21,8)	123	n. e. [23,1; n. b.] 29 (23,6)	0,88 [0,54; 1,43] 0,601
Nebenwirkungen	179	n. e. 47 (26,3)	123	n. e. [24,0; n. b.] 34 (27,6)	0,92 [0,59; 1,43] 0,700
<b>Gesundheitszustand</b>					
<b>EQ-5D VAS - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung<sup>g,f</sup></b>					
≥ 15 Punkte	179	n. e. 31 (17,3)	123	n. e. 23 (18,7)	0,91 [0,53; 1,56] 0,730
≥ 10 Punkte	179	24,4 [23,1; 25,6] 58 (32,4)	123	n. e. 31 (25,2)	1,24 [0,80; 1,93] 0,328
≥ 7 Punkte	179	24,4 [23,1; n. b.] 50 (27,9)	123	n. e. 29 (23,6)	1,15 [0,73; 1,82] 0,555

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung<sup>g,f</sup></b>					
<b>Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30</b>					
globaler Gesundheits-status	179	n. e. 56 (31,3)	123	n. e. 35 (28,5)	1,16 [0,76; 1,78] 0,494
körperliche Funktion	179	n. e. 53 (29,6)	123	n. e. 32 (26,0)	1,17 [0,75; 1,82] 0,490
Rollenfunktion	179	n. e. [22,7; n. b.] 59 (33,0)	123	n. e. [23,1; n. b.] 41 (33,3)	1,02 [0,68; 1,52] 0,931
emotionale Funktion	179	n. e. 34 (19,0)	123	n. e. 20 (16,3)	1,14 [0,65; 1,98] 0,647

(Fortsetzung)

kognitive Funktion	179	n. e. [23,1; n. b.] 59 (33,0)	123	n. e. [21,5; n. b.] 38 (30,9)	1,13 [0,75; 1,71] 0,560
soziale Funktion	179	n. e. 60 (33,5)	123	n. e. [24,0; n. b.] 39 (31,7)	1,04 [0,70; 1,57] 0,832
<b>Funktionskalen des EORTC QLQ-MY20</b>					
Körperbild	179	9,0 [6,5; 15,7] 102 (57,0)	123	n. e. 30 (24,4)	0,90 [0,56; 1,44] 0,653
Zukunfts- perspektiven	179	10,6 [5,9; n. b.] 94 (52,5)	123	n. e. [24,0; n. b.] 41 (33,3)	0,83 [0,55; 1,26] 0,375

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	177	0,2 [0,1; 0,2] 172 (97,2)	122	0,4 [0,3; 0,6] 117 (95,9)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	177	12,6 [9,3; 17,3] 105 (59,3)	122	13,8 [9,2; 21,8] 70 (57,4)	1,08 [0,80; 1,47] 0,616
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	177	5,6 [4,5; 7,8] 136 (76,8)	122	6,6 [4,6; 10,5] 82 (67,2)	1,22 [0,93; 1,62] 0,154
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (≥ 1 Wirkstoffkomponente)</b>					
	177	n. e. 47 (26,6)	122	n. e. 21 (17,2)	1,63 [0,97; 2,72] 0,062

(Fortsetzung)

Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Infusionsbedingte Reaktionen (PT, UEs) <sup>h</sup>	177	n. e. 79 (44,6)	122	n. e. 4 (3,3)	17,61 [6,43; 48,19] < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)	177	n. e. 49 (27,7)	122	n. e. 16 (13,1)	2,23 [1,26; 3,93] 0,005
Thrombozytopenie (PT, schwere UEs)	177	n. e. 4 (2,3)	122	n. e. 10 (8,2)	0,26 [0,08; 0,83] 0,015

<sup>a</sup> HR und KI basieren auf stratifiziertem proportionalem Hazards-Modell; p-Wert basiert auf stratifiziertem Log-Rank-Test. Stratifizierungsfaktoren sind die Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) sowie das R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert)

<sup>b</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

<sup>c</sup> Daten aus dem Dossier Isatuximab Modul 4B vom 07.05.2021

<sup>d</sup> Hazard Ratio (inkl. 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach Interactive Response Technology

<sup>e</sup> Definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 0–100)

<sup>f</sup> Eine dauerhafte Verschlechterung war operationalisiert als eine Veränderung um mindestens die Responseschwelle ohne anschließende Verbesserung (zu einer Veränderung zum Ausgangswert < Responseschwelle). Die Auswertung umfasst Patientinnen und Patienten, deren Verschlechterung erst zur letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist.

<sup>g</sup> definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte (für EORTC-QLQ-C30 und EORTC-MY20) bzw. mindestens 7 Punkte bzw. 10 Punkte bzw. 15 Punkte (EQ-5D VAS) im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 0–100)

<sup>h</sup> Operationalisiert als PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“

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

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

Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben

ca. 4 700 bis 7 000 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: 18. August 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_de.pdf)

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

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

### 4. Therapiekosten

#### Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>	
Isatuximab	163 513,84 €
Carfilzomib	171 103,50 €
Dexamethason	58,42 €
Gesamt	334 675,76 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	680,89 € - 683,93 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Carfilzomib	90 826,28 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Lenalidomid	102 100,96 €
Dexamethason	193,43 €
Gesamt	193 120,67 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Carfilzomib	171 103,50 €
Dexamethason	243,03 €
Gesamt	171 346,53 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Bortezomib	15 821,12 € - 31 642,24 €
Dexamethason	104,08 € - 168,88 €
Gesamt	15 925,20 € - 31 811,12 €
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>	
Bortezomib	31 642,24 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	18 769,76 €
Gesamt	50 412,00 €
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>	
Lenalidomid	102 100,96 €
Dexamethason	312,46 €
Gesamt	102 413,42 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Elotuzumab	88 211,40 €
Lenalidomid	102 100,96 €
Dexamethason	185,69 €
Gesamt	190 498,05 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	345,93 € - 346,80 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Daratumumab	136 671,75 €
Lenalidomid	102 100,96 €
Dexamethason	107,87 €
Gesamt	238 880,58 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	448,13 € - 448,80 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Daratumumab	124 787,25 €
Bortezomib	31 642,24 €
Dexamethason	147,21 €
Gesamt	156 576,70 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	385,03 € - 385,64 €

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
Isatuximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 4, ab Zyklus 2: 2	28	1 988 €
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	78	6 318 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	16 - 32	1 296 € - 2 592 €
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer	81 €	1. - 12. Zyklus: 6	76	6 156 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
(in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung		ab 13. Zyklus: 4		
Carfilzomib (in Kombination mit Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	78	6 318 €
Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Woche 1 - 8: 1 x wöchentlich Woche 9 - 24: alle 2 Wochen ab Woche 25: alle 4 Wochen	23	1 633 €
Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Woche 1 - 9: 1 x alle 7 Tage Woche 10 - 24: alle 21 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	21	1 491 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	Tag 4 21-Tage Zyklus	8	648 €
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1. - 2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 2	30	2 130 €

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung**  
**eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**  
**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen**  
**nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**  
**Isatuximab**  
**(neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mindestens eine Vortherapie,**  
**Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason)**

Vom 4. November 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 2. Dezember 2021 (BANz AT 29.12.2021 B4) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Isatuximab gemäß dem Beschluss vom 4. November 2021 zu dem Anwendungsgebiet „[...] in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Isatuximab**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 30. Mai 2020):

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

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 15. April 2021):

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

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

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

– Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin

oder

– Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

– Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

oder

– Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

– Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

– Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

oder

– Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

oder

– Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason



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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:\*

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied, im Detail Vor- und Nachteile bei spezifischen UE

Erläuterungen:

- † : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ‡ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- † † : positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ‡ ‡ : negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔ : kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅ : Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie IKEMA

Studiendesign: offen, multizentrisch, RCT

Vergleich: Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason vs. Carfilzomib + Dexamethason

Daten: Interimsdatenschnitt vom 7. Februar 2020

Mortalität

Endpunkt	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle  Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Gesamtüberleben	179	n. e. 31 (17,3)	123	n. e. 25 (20,3)	0,88 [0,52; 1,50] 0,644

Morbidität

Endpunkt	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle  Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Progressionsfreies Überleben (PFS) <sup>c</sup>					
Independent Review Committee	179	n. b. [n. b.; n. b.] 48 (26,8)	123	19,15 [15,77; n. b.] 55 (44,7)	0,53 [0,36; 0,79] 0,0016 <sup>d</sup> AD: n. b.

Krankheitssymptomatik – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung<sup>e, f</sup>

Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Endpunkt	N	n. e. [20,7; n. b.] 69 (38,5)	N	n. e. [20,6; n. b.] 47 (38,2)	1,03 [0,71; 1,49] 0,891
Fatigue	179		123		

\* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-60) und dem Addendum (A21-123), sofern nicht anders indiziert.



Endpunkt	Isatuximab + Carfilizomib + Dexamethason		Carfilizomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
Übelkeit und Erbrechen	179	n. e. 22 (12,3)	123	n. e. 19 (15,4)	0,75 [0,41; 1,39] 0,363
Schmerzen	179	23,7 [22,6; n. b.] 56 (31,3)	123	n. e. [23,1; n. b.] 34 (27,6)	1,17 [0,76; 1,80] 0,465
Dyspnoe	179	n. e. 51 (28,5)	123	24,0 [21,7; n. b.] 38 (30,9)	0,89 [0,58; 1,36] 0,587
Schlaflosigkeit	179	n. e. 40 (22,3)	123	n. e. 29 (23,6)	0,96 [0,59; 1,55] 0,858
Appetitverlust	179	n. e. 36 (20,1)	123	n. e. 22 (17,9)	1,10 [0,65; 1,87] 0,727
Obstipation	179	n. e. 24 (13,4)	123	n. e. 15 (12,2)	1,05 [0,55; 2,01] 0,878
Diarrhö	179	n. e. 18 (10,1)	123	26,4 [26,4; n. b.] 18 (14,6)	0,68 [0,35; 1,33] 0,259
Symptomskalen des EORTC QLQ-MY20					
Krankheitssymptome	179	n. e. 39 (21,8)	123	n. e. [23,1; n. b.] 29 (23,6)	0,88 [0,54; 1,43] 0,601
Nebenwirkungen	179	n. e. 47 (26,3)	123	n. e. [24,0; n. b.] 34 (27,6)	0,92 [0,59; 1,43] 0,700
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>g, f</sup>					
≥ 15 Punkte	179	n. e. 31 (17,3)	123	n. e. 23 (18,7)	0,91 [0,53; 1,56] 0,730
≥ 10 Punkte	179	24,4 [23,1; 25,6] 58 (32,4)	123	n. e. 31 (25,2)	1,24 [0,80; 1,93] 0,328
≥ 7 Punkte	179	24,4 [23,1; n. b.] 50 (27,9)	123	n. e. 29 (23,6)	1,15 [0,73; 1,82] 0,555



### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle  Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

### Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung<sup>a, f</sup>

#### Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

globaler Gesundheitsstatus	179	n. e. 56 (31,3)	123	n. e. 35 (28,5)	1,16 [0,76; 1,78] 0,494
körperliche Funktion	179	n. e. 53 (29,6)	123	n. e. 32 (26,0)	1,17 [0,75; 1,82] 0,490
Rollenfunktion	179	n. e. [22,7; n. b.] 59 (33,0)	123	n. e. [23,1; n. b.] 41 (33,3)	1,02 [0,68; 1,52] 0,931
emotionale Funktion	179	n. e. 34 (19,0)	123	n. e. 20 (16,3)	1,14 [0,65; 1,98] 0,647
kognitive Funktion	179	n. e. [23,1; n. b.] 59 (33,0)	123	n. e. [21,5; n. b.] 38 (30,9)	1,13 [0,75; 1,71] 0,560
soziale Funktion	179	n. e. 60 (33,5)	123	n. e. [24,0; n. b.] 39 (31,7)	1,04 [0,70; 1,57] 0,832

#### Funktionsskalen des EORTC QLQ-MY20

Körperbild	179	9,0 [6,5; 15,7] 102 (57,0)	123	n. e. 30 (24,4)	0,90 [0,56; 1,44] 0,653
Zukunftsperspektiven	179	10,6 [5,9; n. b.] 94 (52,5)	123	n. e. [24,0; n. b.] 41 (33,3)	0,83 [0,55; 1,26] 0,375

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle  Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	

#### Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)

	177	0,2 [0,1; 0,2] 172 (97,2)	122	0,4 [0,3; 0,6] 117 (95,9)	–
--	-----	------------------------------	-----	------------------------------	---

#### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

	177	12,6 [9,3; 17,3] 105 (59,3)	122	13,8 [9,2; 21,8] 70 (57,4)	1,08 [0,80; 1,47] 0,616
--	-----	--------------------------------	-----	-------------------------------	-------------------------------

#### Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

	177	5,6 [4,5; 7,8] 136 (76,8)	122	6,6 [4,6; 10,5] 82 (67,2)	1,22 [0,93; 1,62] 0,154
--	-----	------------------------------	-----	------------------------------	-------------------------------



Endpunkt	Isatuximab + Carfilzomib + Dexamethason		Carfilzomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle  Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert <sup>a</sup>
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (≥ 1 Wirkstoffkomponente)					
	177	n. e. 47 (26,6)	122	n. e. 21 (17,2)	1,63 [0,97; 2,72] 0,062
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Infusionsbedingte Reaktionen (PT, UEs) <sup>h</sup>	177	n. e. 79 (44,6)	122	n. e. 4 (3,3)	17,61 [6,43; 48,19] < 0,001
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC, UEs)	177	n. e. 49 (27,7)	122	n. e. 16 (13,1)	2,23 [1,26; 3,93] 0,005
Thrombozytopenie (PT, schwere UEs)	177	n. e. 4 (2,3)	122	n. e. 10 (8,2)	0,26 [0,08; 0,83] 0,015

a HR und KI basieren auf stratifiziertem proportionalem Hazards-Modell; p-Wert basiert auf stratifiziertem Log-Rank-Test. Stratifizierungsfaktoren sind die Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) sowie das R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert)

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

c Daten aus dem Dossier Isatuximab Modul 4B vom 7. Mai 2021

d Hazard Ratio (inklusive 95 %-KI und p-Wert) berechnet mittels Cox-Proportional-Hazard-Modell mit den Faktoren Behandlung, Anzahl der vorherigen Therapielinien (1 vs. > 1) und R-ISS Stadium (I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) nach Interactive Response Technology

e Definiert als eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 0 – 100)

f Eine dauerhafte Verschlechterung war operationalisiert als eine Veränderung um mindestens die Responsechwelle ohne anschließende Verbesserung (zu einer Veränderung zum Ausgangswert < Responsechwelle). Die Auswertung umfasst Patientinnen und Patienten, deren Verschlechterung erst zur letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist.

g Definiert als eine Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte (für EORTC-QLQ-C30 und EORTC-MY20) bzw. mindestens 7 Punkte bzw. 10 Punkte bzw. 15 Punkte (EQ-5D VAS) im Vergleich zum Ausgangswert (Skalenspannweite 0 – 100)

h Operationalisiert als PT „Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion“

Verwendete Abkürzungen:

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

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

Erwachsene mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben

ca. 4 700 bis 7 000 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: 18. August 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_de.pdf)

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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial und ein Patientenausweis zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal und Blutbanken enthält Anweisungen zum Umgang mit den durch Isatuximab bedingten Risiken für Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen (indirekter Antihumanglobulintest bzw. indirekter Coombs-Test). Die durch Isatuximab induzierten Interferenzen mit Blutgruppenbestimmungen können für ca. 6 Monate nach der letzten Infusion des Arzneimittels bestehen; daher soll das medizinische Fach-



personal die Patientinnen und Patienten darauf hinweisen, ihren Patientenausweis bis 6 Monate nach Behandlungsende mit sich zu tragen.

#### 4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Erwachsene mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
--------------------------	---

Zu bewertendes Arzneimittel:

##### *Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason*

Isatuximab	163 513,84 €
Carfilzomib	171 103,50 €
Dexamethason	58,42 €
Gesamt	334 675,76 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	680,89 € – 683,93 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

##### *Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason*

Carfilzomib	90 826,28 €
Lenalidomid	102 100,96 €
Dexamethason	193,43 €
Gesamt	193 120,67 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €

##### *Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason*

Carfilzomib	171 103,50 €
Dexamethason	243,03 €
Gesamt	171 346,53 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €

##### *Bortezomib in Kombination mit Dexamethason*

Bortezomib	15 821,12 € – 31 642,24 €
Dexamethason	104,08 € – 168,88 €
Gesamt	15 925,20 € – 31 811,12 €

##### *Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin*

Bortezomib	31 642,24 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	18 769,76 €
Gesamt	50 412,00 €

##### *Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason*

Lenalidomid	102 100,96 €
Dexamethason	312,46 €
Gesamt	102 413,42 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	106,40 €

##### *Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason*

Elotuzumab	88 211,40 €
Lenalidomid	102 100,96 €
Dexamethason	185,69 €
Gesamt	190 498,05 €



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	345,93 € – 346,80 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Daratumumab	136 671,75 €
Lenalidomid	102 100,96 €
Dexamethason	107,87 €
Gesamt	238 880,58 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	448,13 € – 448,80 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Daratumumab	124 787,25 €
Bortezomib	31 642,24 €
Dexamethason	147,21 €
Gesamt	156 576,70 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	385,03 € – 385,64 €

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
Isatuximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Zyklus 1: 4, ab Zyklus 2: 2	28	1 988 €
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	78	6 318 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	16 – 32	1 296 € – 2 592 €
Carfilzomib (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1. – 12. Zyklus: 6 ab 13. Zyklus: 4	76	6 156 €
Carfilzomib (in Kombination mit Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	78	6 318 €
Daratumumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Woche 1 – 8: 1 x wöchentlich Woche 9 – 24: alle 2 Wochen ab Woche 25: alle 4 Wochen	23	1 633 €
Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason)	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Woche 1 – 9: 1 x alle 7 Tage Woche 10 – 24: alle 21 Tage ab Woche 25: alle 28 Tage	21	1 491 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	Tag 4 21-Tage-Zyklus	8	648 €
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1. – 2. Zyklus: 4 ab 3. Zyklus: 2	30	2 130 €



### II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 4. November 2021 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 4. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

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

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

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

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

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der 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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isatuximab (Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, Kombination mit C



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

**Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isatuximab (Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Carfilzomib u. Dexamethason)**

### Steckbrief

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

### Fristen

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

## Bemerkungen

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

⚠ Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

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

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

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-05-15-D-676)

### Modul 1

(pdf 510,02 kB)

### Modul 2

(pdf 494,72 kB)

### Modul 3

(pdf 1,20 MB)

### Modul 4

(pdf 5,95 MB)

### Modul 4 Anhang

(pdf 24,12 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 4,20 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Isatuximab (Sarclisa®)

Sarclisa ist indiziert:

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

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason:

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

Stand der Information: Juni 2020

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.08.2021 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 1,15 MB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.09.2021
  - Mündliche Anhörung: 27.09.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 20.09.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(doc 57,50 kB)

### Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.09.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Isatuximab - 2021-05-15-D-676*). 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 wird am 27.09.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 20.09.2021 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

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

### Beschlüsse

## **Zugehörige Verfahren**

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.05.2021 (Stellungnahmeverfahren eröffnet)

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

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. September 2021 um 10:00 Uhr bis 11:25 Uhr beim  
Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	06.09.2021
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSSM), German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)	07.09.2021
Oncopeptides GmbH	02.09.2021
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	03.09.2021
Karyopharm Therapeutics Inc.	03.09.2021
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)	03.09.2021
Amgen GmbH	06.09.2021
Roche Pharma AG	06.09.2021
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	06.09.2021
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)	06.09.2021

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</b>						
Fr. Zietze	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Kiewitz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Hahn	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Kurucz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSSM), German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)</b>						
Fr. Prof. Dr. Weisel	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Oncopeptides GmbH</b>						
Fr. Sager	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Digel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG</b>						
Fr. Dr. Barbus	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Hr. Strangl	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Karyopharm Therapeutics Inc.						
Fr. Dr. Kausche	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Krüger	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)						
Fr. Land	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Rieder	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Amgen GmbH						
Fr. Dr. Ertel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Floßmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Roche Pharma AG						
Fr. Dr. Breuleux	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Kellersohn	nein	ja	ja	ja	nein	nein
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG						
Fr. Dr. Hülsmans	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Wacker	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. (vfa)						
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Janssen-Cilag GmbH						
Hr. Dr. Fuchs	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Auerbach	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

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

### **5.1 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**

Datum	06. September 2021
Stellungnahme zu	Isatuximab (Sarclisa®)
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sanofi nimmt im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu Sarclisa® (Isatuximab) für das folgende Anwendungsgebiet: „SARCLISA® ist indiziert in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms (MM) bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.“</p> <p><b>Inhalt der Stellungnahme:</b></p> <p><b>Teil 1:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Zusammenfassung</li><li>2. Therapeutischer Bedarf</li><li>3. Isatuximab zeigt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</li><li>4. Fazit</li></ol> <p><b>Teil 2:</b> Stellungnahme zu spezifischen Aspekten</p> <p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>In der Nutzenbewertung von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des MM bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, lässt sich für Isatuximab durch die im Dossier dargestellten Ergebnisse aus Sicht von Sanofi und entgegen der Einschätzung des IQWiG in seinem Bericht Nr. 1175 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Folgende Argumente auf Basis des direkten Vergleichs von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (IKd) gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd) (Studie IKEMA) sind hierfür zu nennen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mortalität: Positive Tendenz für IKd hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) in der Überlebenszeitverlängerung (HR = 0,88; 95 %-KI [0,52; 1,50]) bereits zum frühen Zeitpunkt der Primäranalyse (Erreichen von 65 % von 159 PFS-Ereignissen)</li><li>• Progressionsfreies Überleben (PFS): Statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine Progression oder Tod um 47 % zugunsten von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (HR = 0,53; 95 %-KI [0,36; 0,79]). Zudem konnte ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für die Dreifachkombination in der progressionsfreien Zeit (TTP) gezeigt werden (HR = 0,50; 95 %-KI [0,32; 0,76])</li><li>• Ansprechen: Für die Minimale Resterkrankungs-(MRD)-Negativitätsrate nach Independent Review Committee (IRC) zeigt sich eine statistisch signifikante und patientenrelevante Erhöhung (IKd: 29,6 % vs. Kd: 13,0 %; RR = 2,27; 95 %-KI [1,37; 3,77])</li><li>• Morbidität: Ein beträchtlicher Vorteil für IKd im Endpunkt Übelkeit und Erbrechen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) hinsichtlich der dauerhaften Verbesserung der Symptomatik</li></ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Ein geringer Vorteil für IKd im Endpunkt Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 hinsichtlich der dauerhaften Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität</li> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit: In den Kategorien mit der höchsten beigemessenen Patientenrelevanz, schwere unerwünschte Ereignisse (UE) mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math>, schwerwiegende UE (SUE) und UE, die zum Therapieabbruch führen, ergab sich weder ein geringerer noch größerer Nutzen von IKd gegenüber Kd</li> <li>• Insgesamt zeigt die Isatuximab-Dreifachkombination im Vergleich mit der potenten Carfilzomib-Zweifachkombination bei den Wirksamkeitsendpunkten einige Vorteile in der Morbidität und Lebensqualität. Bei den Sicherheitsendpunkten ist zudem zu berücksichtigen, dass bei einem Vergleich einer Dreifachkombination gegenüber einer Zweifachkombination eine größere Häufigkeit von Nebenwirkungen bei Patienten unter der Dreifachkombination zu erwarten gewesen wäre und sich stattdessen ein ausgeglichenes Bild zwischen beiden Behandlungsarmen zeigt</li> <li>• Mit Isatuximab steht somit eine neue, wirksame Anti-CD38-Antikörper Therapie mit einem vorhersehbaren und beherrschbaren Verträglichkeitsprofil zur Verfügung</li> </ul> <p><b>2. Therapeutischer Bedarf</b></p> <p>Die bisherige Standardtherapie zur Behandlung des MM, bestehend aus der Kombination Bortezomib und Dexamethason sowie Lenalidomid und Dexamethason,</p>	<p><u>Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p>

ist in den letzten Jahren um weitere Wirkstoffe vor Allem in den Wirkstoffklassen der immunmodulierenden Substanzen (IMiD), der Proteasom-Inhibitoren (PI) und der monoklonalen Antikörper ergänzt worden. Zum Einsatz kommen insbesondere folgende Wirkstoffe: Daratumumab, Pomalidomid, Panobinostat, Ixazomib, Elotuzumab und Carfilzomib. In allen Leitlinien wird einheitlich empfohlen, mindestens einen dieser Wirkstoffe in Kombination mit den bisherigen Standardwirkstoffen Lenalidomid, Bortezomib und Dexamethason einzusetzen (DGHO 2018; Dimopoulos 2021; Moreau 2017; Rajkumar 2016). Isatuximab ist in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (Sanofi 2021a). Gemäß Zulassung kommen für die Behandlung mit Isatuximab Patienten ab der Zweitlinientherapie infrage (Sanofi 2021a). Die meisten Patienten in der zweiten Therapielinie sind bereits refraktär auf eine oder mehrere Vortherapien oder sind gekennzeichnet durch ein Rezidiv nach Erstlinientherapie. Die Medikationswahl ab der Zweitlinientherapie ist sowohl von den Zielen des Patienten als auch von den patientenindividuellen Erfahrungen mit vorausgegangenen Behandlungen abhängig (DGHO 2018). Für die beschriebene Zielpopulation besteht ein dringender Therapiebedarf an wirksamen Substanzen, welche die Therapieziele der späteren Therapielinien - die Krankheitskontrolle, eine Verlängerung der Überlebensdauer und Erhalt der Lebensqualität - erreichen und dabei gut verträglich sind (G-BA 2021).

Das MM ist nach derzeitigem Kenntnisstand nicht heilbar und zeichnet sich durch eine hohe Rezidivrate von ca. 90 % aus. Die 5-Jahres-Überlebensrate von MM-Patienten liegt bei ca. 41 %, die 10-Jahres-Überlebensrate bei 21 % für Männer und 24 % für Frauen (RKI 2019). Der für das MM typische Krankheitsverlauf ist geprägt von einem Wechsel zwischen periodischem Therapieansprechen und Krankheitsprogression. Dabei hängt die Zeit bis zu einem Rezidiv von der Tiefe des Ansprechens auf die jeweilige Therapie ab: Je tiefer das Ansprechen desto länger ist die Zeit bis zu einem Rezidiv. Die Krankheitsprogression ist auf die Bildung von Resistenzen der Plasmazellklone gegen die eingesetzten Wirkstoffe zurückzuführen. Die Patienten zeigen sich refraktär gegenüber den Wirkstoffen, wenn diese Resistenz unter oder unmittelbar nach der Therapie auftritt (Kumar 2020). Auch wenn in den vergangenen Jahren durch die Etablierung neuer Therapieoptionen ein signifikant höheres

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gesamtüberleben der Patienten erreicht werden konnte, besteht dennoch ein hoher Bedarf an hocheffektiven Therapieregimen ab der ersten Rezidivtherapie, um den Krankheitsverlauf zu verlangsamen, die Lebensqualität zu erhalten und das Gesamtüberleben zu verlängern. Hier entscheidet sich oftmals, wie die Myelomerkrankung weiter verläuft. Von besonderer Bedeutung ist dabei das schnelle, effektive und vor allem langanhaltende Ansprechen sowie die Tiefe des Ansprechens. Hierbei gewinnt zunehmend die MRD-(Minimal Residual Disease)-Negativität als Therapieziel an Bedeutung.</p> <p>Mit dem Anti-CD38-Antikörper Isatuximab steht eine neue, wirksame Therapie mit gut beherrschbarem Verträglichkeitsprofil für erwachsene Patienten mit MM zur Verfügung, die bereits mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.</p> <p><b>3. Isatuximab zeigt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen</b></p> <p>Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des MM bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, erfolgt auf Basis der randomisierten, offenen, multizentrischen, multinationalen, parallelen, 2-armigen Phase-III-Studie IKEMA. Da die Studie IKEMA Isatuximab in der Dreifachkombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber der Zweifachkombination Carfilzomib und Dexamethason untersucht, liegt für den Nachweis des Zusatznutzens von Isatuximab gegenüber der zVT eine hochwertige randomisierte, kontrollierte Studie vor. Dabei wird der Zusatznutzen anhand des Vorteils von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason in allen patientenrelevanten Zusatznutzenkategorien - Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit – betrachtet.</p> <p>Für den Wirksamkeitsendpunkt OS zeigte sich in der betrachteten Population der erwachsenen Patienten mit MM, die mindestens eine vorausgegangene Therapie</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (Isa-Kd) liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie IKEMA Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>In der noch laufenden Studie wird die Dreifachkombination Isa-Kd mit der Zweifachkombination aus Carfilzomib und Dexamethason (Kd) verglichen.</p> <p>Für das Gesamtüberleben liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p>Für die patientenberichteten Endpunkte legte der pharmazeutische Unternehmer sowohl Auswertungen der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erhalten haben, zum Datenschnitt vom 07. Februar 2020 eine positive Tendenz zugunsten von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason mit einer HR von 0,88 (95 %-KI [0,52; 1,50]) bereits zum frühen Zeitpunkt der Primäranalyse (Erreichen von 65 % von 159 PFS-Ereignissen).</p> <p>In der Primäranalyse des Endpunkts PFS auf Basis des IRC der IKEMA-Studie zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine Progression oder Tod um 47 % zugunsten von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (HR = 0,53; 95 %-KI [0,36; 0,79]). Das mediane PFS betrug dabei im Kd-Arm 19,15 Monate, während der Median im IKd-Arm noch nicht erreicht war. Zudem konnte ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für die Dreifachkombination in der TTP gezeigt werden (HR = 0,50; 95 %-KI [0,32; 0,76]). Übereinstimmend mit dem Endpunkt PFS wurde die mediane TTP im IKd-Arm der Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht; im Kd-Arm betrug sie dagegen 20,27 Monate.</p> <p>Bei der MRD-Negativitätsrate nach IRC zeigt sich eine statistisch signifikante und patientenrelevante Erhöhung (IKd: 29,6 % vs. Kd: 13,0 %; RR = 2,27; 95 %-KI [1,37; 3,77]). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse: MRD-Negativitätsrate bei Patienten mit VGPR oder besser nach IRC (IKd: 40,8 % vs. Kd: 20,3 %; RR = 2,00; 95 %-KI [1,20; 3,33]) und MRD-Negativitätsrate bei Patienten mit VGPR nach IRC (IKd: 28,8 % vs. Kd: 2,9 %; RR = 9,78; 95 %-KI [1,33; 72,01]).</p> <p>Bei den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 verbesserte sich die Symptomatik Übelkeit und Erbrechen bei mehr Patienten unter Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason dauerhaft als bei Patienten unter Carfilzomib und Dexamethason (HR = 2,73, 95%-KI [1,11; 6,71]).</p> <p>Bei den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 trat eine erstmalige Verbesserung in der Sozialen Funktion früher und häufiger bei Patienten unter Isatuximab in Kombination</p>	<p>Zeit bis zur erstmaligen und dauerhaften Verbesserung als auch der Zeit bis zur erstmaligen und dauerhaften Verschlechterung auf der Grundlage der Messinstrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D VAS vor. In der Gesamtbetrachtung der Ausgangswerte zu Studienbeginn sowie der vorliegenden Responderanalysen übersteigt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung in relevantem Umfang. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung des zu erwartenden progredienten Krankheitsverlauf werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur Verschlechterung herangezogen. Da eine Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, für die Patientinnen und Patienten aufgrund der Dauerhaftigkeit eine höhere Relevanz zugesprochen wird als eine erstmalige Verschlechterung, werden der vorliegenden Bewertung die Analysen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zugrunde gelegt.</p> <p>In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D VAS) zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Isa-Kd und Kd.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich jedoch Nachteile bei den spezifischen</p>

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit Carfilzomib und Dexamethason auf als bei Patienten unter Carfilzomib und Dexamethason (HR = 1,60; 95 %-KI [1,10; 2,33]).</p> <p>Die Ergebnisse zur Analyse der Verträglichkeit ergaben für die Kategorien mit der höchsten beigemessenen Patientenrelevanz, schwere UE mit CTCAE Grad <math>\geq 3</math>, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, weder einen geringeren noch größeren Nutzen von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason. Bei der Abbruchrate aufgrund von UEs unter Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ergibt die dazugehörige Ereigniszeitanalyse eine HR von 0,57 (95 %-KI [0,28; 1,14]) eine positive Tendenz für IKd.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>In der Gesamtschau ergibt sich für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber der zVT Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason basierend auf den Ergebnissen des direkten Vergleichs ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser Zusatznutzen gegenüber der potenten Carfilzomib-Zweifachkombination ergibt sich zum einen durch die positive Tendenz in der Überlebenszeitverlängerung, das beträchtlich verlängerte Progressionsfreie Überleben, die beträchtlich verlängerte Zeit bis zur Progression, einen höheren Anteil an Patienten mit einem Therapieansprechen, den erheblich höheren Anteil an Patienten mit einer MRD-Negativität, einen beträchtlichen Vorteil im Bereich Morbidität sowie einen geringen Vorteil bei der Verbesserung und dem vergleichbaren Bild beim Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zum anderen besitzt Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason ein insgesamt vorhersehbares und beherrschbares sowie mit dem Kontrollarm Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason vergleichbares Verträglichkeitsprofil.</p>	<p>unerwünschten Ereignissen Infusionsbedingte Reaktionen (PT) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (SOC) sowie ein Vorteil für Thrombozytopenie (PT) für Isa-Kd gegenüber Kd.</p> <p>In der Gesamtschau kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass für die Behandlung von Erwachsenen mit Multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, ein Zusatznutzen von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber Carfilzomib und Dexamethason nicht belegt ist.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## 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. 23f	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG schließt die Endpunkte PFS, TTP und MRD-(minimale Resterkrankung, minimal residual disease)-Negativitätsrate in seiner Bewertung nicht als patientenrelevante Endpunkte ein.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Aufgrund der mittlerweile verfügbaren Therapieoptionen wandelt sich das MM von einer nicht heilbaren zu einer zunehmend chronifizierten Erkrankung. Das Therapieansprechen stellt daher einen wichtigen Endpunkt bei der Bewertung der Wirksamkeit einer Therapie dar. Insbesondere die Endpunkte PFS, TTP und MRD-Negativitätsrate sind Indikatoren in einer Therapiesituation, in der es auf eine frühe und tiefe Remission, d.h. eine effektive und schnelle Krankheitskontrolle und -verbesserung ankommt.</p> <p>Das direkte Ansprechen auf die Behandlung ist jedoch bislang als Endpunktkategorie in den Nutzenbewertungsverfahren unterrepräsentiert.</p> <p>PFS wird auch von der DGHO als zentraler Endpunkt und langfristiges Ziel der Therapie beschrieben. Hierbei handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt aus den Endpunkten OS (Nutzenkategorien</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie IKEMA dar. Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien durch ein unabhängiges Prüfkomitee.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (Isa-Kd) gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nach</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>Mortalität) und TTP (Nutzenkategorie Morbidität). Die Verlängerung der progressionsfreien Zeit und des progressionsfreien Überlebens bedeutet für den Patienten eine Verlängerung der Zeit ohne Symptome bzw. ohne progressionsbedingte Symptomverschlechterung. Eine Verlängerung der progressionsfreien Zeit und des progressionsfreien Überlebens gilt als langfristiges Ziel (und sollte mit der Absicht verfolgt werden, die Lebensqualität zu erhalten (DGHO 2018).</p> <p>Für IKd ergibt sich ein beträchtlicher Vorteil hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens (PFS) (HR = 0,53; 95 %-KI [0,36; 0,79]). Dies wird unterstützt durch Vorteile bei der progressionsfreien Zeit (TTP) (HR = 0,50; 95 %-KI [0,32; 0,76]).</p> <p>Die Bedeutung der Beurteilung der MRD bei Patienten mit Multiplem Myelom hat in den letzten Jahren immer stärker zugenommen. Das Erreichen einer MRD-Negativität im Knochenmark ist einer der stärksten Prognosefaktoren beim Multiplen Myelom (Avet-Loiseau 2017; Oliva 2020) und ein wichtiges Therapieziel (G-BA 2021). Eine Meta-Analyse von Munshi et al. hat eindrücklich gezeigt, dass MRD-Negativität (<math>10^{-5}</math>) bei Patienten, die eine CR erreichen, einen klar nachweisbaren Einfluss sowohl auf PFS als auch auf OS hat. Der Einfluss der MRD-Negativität (<math>10^{-5}</math>) auf PFS bzw. OS wurde im Rahmen einer systematischen Literaturanalyse basierend auf 23 Studien mit insgesamt 5.361 bzw. 2.630 Patienten</p>	<p>IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt, da selbst bei einer Berücksichtigung des vorliegenden Ergebnisses zum PFS in der Gesamtbewertung die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bliebe. Dem liegt zugrunde, dass die vorliegenden Daten aus der Studie IKEMA keine statistisch signifikanten Ergebnisse bei den Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen. Demnach war das verlängerte PFS nicht mit einem Vorteil hinsichtlich dieser Endpunkte verbunden. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Ein statistisch signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben konnte zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung vorliegenden Datenschnittes nicht gezeigt werden. Vor diesem Hintergrund wird das vorliegende Ausmaß des Effektes auf das PFS nicht als hinreichend bewertet, um in der Gesamtaussage zu einer anderen Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu gelangen.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>überprüft. Die HR für PFS beträgt 0,31 [95 %-KI 0,27; 0,36] und für OS 0,39 [95 %-KI 0,31; 0,49] (Munshi 2020). Folglich werden MRD-Tests routinemäßig in klinischen Studien durchgeführt und werden bereits jetzt als prädiktiver Faktor in der Standardversorgung eingesetzt. Die wissenschaftliche Evidenz zur Bedeutung der MRD-Negativitätsrate ist kontinuierlich gewachsen, weshalb EMA und FDA derzeit ihre Leitlinien für die Verwendung der MRD als Endpunkt in klinischen Studien überarbeiten (EMA 2018; FDA 2020). Darauf basierend empfehlen auch weitere aktuelle Leitlinien die Bestimmung des MRD-Status in MM-Studien (Dimopoulos 2021; Kumar 2020).</p> <p>Eine Einordnung der MRD-Negativitätsrate als patientenrelevanter Endpunkt ist daher angezeigt.</p> <p>Für das Therapieansprechen wurden in der IKEMA Studie die Endpunkte MRD-Negativitätsrate, das PFS, die progressionsfreie Zeit, die Gesamtansprechrate und die Zeit bis zum ersten Ansprechen ausgewertet.</p> <p>Für die MRD-Negativitätsrate nach IRC zeigt sich eine statistisch signifikante und patientenrelevante Erhöhung (IKd: 29,6 % vs. Kd: 13,0 %; RR = 2,27; 95 %-KI [1,37; 3,77]). Die Sensitivitätsanalysen bestätigen das Ergebnis der Primäranalyse: MRD-Negativitätsrate bei Patienten mit VGPR oder besser nach IRC (IKd: 40,8 % vs. Kd: 20,3 %; RR = 2,00; 95 %-KI [1,20; 3,33]) und MRD-Negativitätsrate bei</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten mit VGPR nach IRC (IKd: 28,8 % vs. Kd: 2,9 %; RR = 9,78; 95 %-KI [1,33; 72,01]).</p> <p>Diese Ergebnisse werden gestützt durch die Daten für die zusätzlichen Endpunkte für das Therapieansprechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Primäranalyse von PFS zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine Progression oder Tod um 47 % zugunsten von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (HR = 0,53; 95 %-KI [0,36; 0,79]).</li> <li>• Zudem konnte ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für die Dreifachkombination in der progressionsfreien Zeit gezeigt werden (HR = 0,50; 95 %-KI [0,32; 0,76]).</li> <li>• Für das komplette Ansprechen (CR) zeigte sich eine numerische Überlegenheit (höheres Ansprechen) im IKd-Arm mit 39,7 % (71 Patienten) im Vergleich zum Kd-Arm mit 27,6 % (34 Patienten). Die Gesamtansprechrates (sCR, CR, VGPR oder PR) basierend auf dem IRC zeigte unter IKd mit 86,6 % eine höhere Ansprechrates als unter Kd mit 82,9 %. Daraus ergab sich sowohl aus einer RR von 1,06 (95 %-KI [0,96; 1,16])</li> </ul>	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>als auch einer OR von 1,33 (95 %-KI [0,69; 2,55]) ein numerischer Vorteil.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Die mediane Zeit bis zum ersten Ansprechen ist im IKd-Arm der Studie mit 1,08 Monaten (95 %-KI [1,05; 1,12]) kürzer als im Kd-Arm mit 1,12 Monaten (95 %-KI [1,05; 1,18]) (HR = 1,14; 95 %-KI [0,88; 1,46]).</li> </ul> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Endpunkte PFS, TTP und MRD-Negativitätsrate sollten als patientenrelevante Endpunkte der Dimension Morbidität bei der Ableitung des Zusatznutzens und bei der Beschlussfassung berücksichtigt werden.</p>	
S. 17	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen systematisch verkürzt sind, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage für Nebenwirkungen bzw. 90 Tage für patientenberichtete Endpunkte) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen</p>	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.</p> <p><b>Stellungnahme:</b> Sanofi möchte anmerken, dass die Endpunkte gemäß des Studienprotokolls erhoben und berichtet wurden. Die Erhebung aller Endpunkte, wie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen, über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten ist nicht sinnvoll interpretierbar, da sie z.B. durch die Gabe von Folgetherapien beeinflusst sein können.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine</p>	
S. 26	<p><b>Anmerkung:</b> Sanofi hat für die Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D VAS Responderanalysen mit folgenden Operationalisierungen vorgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur 1. Verschlechterung</li> </ul>	<p><i>Symptomatik</i> Die Krankheitssymptomatik wird in der IKEMA-Studie anhand des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ C30 und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um <math>\geq 10</math> Punkte und <math>\geq 15</math> % der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung</li> <li>• Zeit bis zu 1. Verbesserung</li> <li>• Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung</li> </ul> <p>Von diesen Operationalisierungen berücksichtigt das IQWiG nur die Zeit bis zur 1. Verschlechterung.</p> <p>Das IQWiG begründet die Nichtberücksichtigung der Operationalisierung „Zeit bis zur Verbesserung“ damit, dass aufgrund des im vorliegenden Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Krankheitsverlauf für die vorliegende Nutzenbewertung primär eine Auswertung zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes relevant sei.</p> <p>Darüber hinaus begründet das IQWiG den Ausschluss der Operationalisierung einer „Zeit bis zu einer dauerhaften Veränderung“ damit, dass die Auswertungen der Zeit bis zur 1. Verschlechterung den Auswertungen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vorgezogen wurden, da keine Angaben zur Operationalisierung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und zur Beschreibung der Auswertungen vorliegen. Damit bleibe z. B. unklar, ob eine Verschlechterung dann als dauerhaft gilt, wenn das Responsekriterium auch in allen folgenden Beobachtungen erfüllt ist, und wie mit Patientinnen und Patienten umgegangen</p>	<p>Verschlechterung und Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung sowie für die Zeit bis zu 1. Verbesserung und Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung vor.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um <math>\geq 10</math> Punkte zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.</p> <p>Die Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik kann ein eigenes Therapieziel in der vorliegenden Indikation darstellen. Anhand der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier für die Nutzenbewertung und den im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Analysen ist jedoch festzustellen, dass in der Gesamtbetrachtung der Ausgangswerte zu Studienbeginn sowie der vorliegenden Responderanalysen der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung in relevantem Umfang übersteigt. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung des zu erwartenden progredienten Krankheitsverlauf werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur Verschlechterung herangezogen.</p> <p>In Bezug auf die Auswertungen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung war auf der Grundlage der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Operationalisierung der</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurde, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung hatten.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Aus Sicht von Sanofi stellt die „Zeit bis zur Verbesserung“ eine in der Indikation MM patientenrelevante Operationalisierung dar. Das MM ist eine Erkrankung mit mehrphasigem Verlauf, der geprägt ist von Zuständen der Krankheitskontrolle und Rezidiven. Daher stellt eine Verbesserung der Symptomatik in allen Therapielinien ein zentrales Therapieziel dar (Engelhardt 2021; Scheubeck 2021). Eine ausschließliche Berücksichtigung der „Zeit bis zur Verschlechterung“ ist daher unvollständig und steht im Widerspruch zu dem Auftrag einer neutralen Betrachtung von Vor- und Nachteilen einer Therapie.</p> <p>Darüber hinaus möchte Sanofi die Operationalisierung der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung bzw. Verschlechterung gerne erläutern:</p> <p>In der IKEMA Studie bezieht sich eine „Dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung“ auf alle weiteren Folgerhebungen.</p> <p>Eine „Dauerhafte Verbesserung“ war in der IKEMA Studie daher wie folgt operationalisiert:</p>	<p>Endpunkte im Dossier für die Nutzenbewertung u.a. unklar, wie Patientinnen und Patienten in der Auswertung eingingen, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung hatten.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer u.a. diesbezügliche ergänzende Informationen und Sensitivitätsanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung nachgereicht. In diesen zusätzlichen Analysen wurden Patientinnen und Patienten, bei denen zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung vorlag, als non-responder gewertet.</p> <p>Die nachgereichten Sensitivitätsanalysen zur dauerhaften Verschlechterung sind konsistent mit den Ergebnissen zur dauerhaften Verschlechterung aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, womit die in dem Dossier vorgelegten Auswertungen als adäquat erachtet werden.</p> <p>Insgesamt liegen somit geeignete Auswertungen sowohl für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung als auch für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor. Gleichwohl beide Operationalisierungen als patientenrelevant erachtet werden, werden der vorliegenden Bewertung die Auswertungen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zugrunde gelegt, da eine Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, für die Patientinnen und Patienten</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>a) Verbesserung um mindestens die Responseschwelle ohne anschließende Verschlechterung (zu einer Veränderung zum Ausgangswert &lt; Responseschwelle) oder</p> <p>b) eine Verbesserung um mindestens die Responseschwelle und keine nachfolgenden Werte mehr.</p> <p>Eine „Dauerhafte Verschlechterung“ war in der IKEMA Studie daher wie folgt operationalisiert:</p> <p>a) Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle ohne anschließende Verbesserung (zu einer Veränderung zum Ausgangswert &lt; Responseschwelle) oder</p> <p>b) eine Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle und keine nachfolgenden Werte mehr.</p> <p>Sanofi legt mit dieser Stellungnahme zudem Auswertungen vor, aus denen hervorgeht, dass der Anteil der Patienten, bei denen eine dauerhafte Verbesserung bzw. Verschlechterung bei der letzten verfügbaren Visite auftritt, an der Gesamtzahl der Patienten mit „dauerhafter Verbesserung/Verschlechterung“ zwischen den Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen war, siehe Tabelle 1</p>	<p>aufgrund der Dauerhaftigkeit eine höhere Relevanz zugesprochen wird.</p> <p>In Hinblick auf die dauerhafte Verschlechterung der Krankheitssymptomatik zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wird in der IKEMA-Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen operationalisiert als die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung sowie Zeit bis zu 1. Verbesserung und Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung vor. Die Auswertungen erfolgten zu den Responsekriterien <math>\geq 7</math> Punkte, <math>\geq 10</math> Punkte sowie 15 % der Skalenspannweite (0–100).</p> <p>Unter Berücksichtigung der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ zur Verbesserung sowie Verschlechterung werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands herangezogen.</p> <p>Für keines der Responsekriterien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</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>bis Tabelle 3 und nur eine kleine Anzahl an Ereignissen pro Domäne (&lt; 10 %) betraf (Sanofi 2021b).</p> <p>Tabelle 1: Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bzw. Verschlechterung bei letzter Visite (EORTC QLQ-C30) um 10 Punkte in mindestens einer Domäne</p> <table border="1" data-bbox="291 719 1167 967"> <thead> <tr> <th></th> <th>Kd (N=123)</th> <th>IKd (N=179)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bei letzter Visite, n (%)</td> <td>30 (24,4)</td> <td>44 (24,6)</td> </tr> <tr> <td>Anteil Patienten mit dauerhafter Verschlechterung bei letzter Visite, n (%)</td> <td>49 (39,8)</td> <td>62 (34,6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Tabelle 2: Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bzw. Verschlechterung bei letzter Visite (EORTC QLQ-MY20) um 10 Punkte in mindestens einer Domäne</p> <table border="1" data-bbox="291 1090 1167 1337"> <thead> <tr> <th></th> <th>Kd (N=123)</th> <th>IKd (N=179)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bei letzter Visite, n (%)</td> <td>11 (8,9)</td> <td>23 (12,8)</td> </tr> <tr> <td>Anteil Patienten mit dauerhafter Verschlechterung bei letzter Visite, n (%)</td> <td>21 (17,1)</td> <td>27 (15,1)</td> </tr> </tbody> </table>		Kd (N=123)	IKd (N=179)	Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bei letzter Visite, n (%)	30 (24,4)	44 (24,6)	Anteil Patienten mit dauerhafter Verschlechterung bei letzter Visite, n (%)	49 (39,8)	62 (34,6)		Kd (N=123)	IKd (N=179)	Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bei letzter Visite, n (%)	11 (8,9)	23 (12,8)	Anteil Patienten mit dauerhafter Verschlechterung bei letzter Visite, n (%)	21 (17,1)	27 (15,1)	<p>Insgesamt ergeben sich in der Endpunktkategorie Morbidität keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen Isa-Kd gegenüber Kd.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der IKEMA-Studie anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus (Gesamteinschätzung) des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um <math>\geq 10</math> Punkte und <math>\geq 15</math> % der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung sowie für die Zeit bis zu 1. Verbesserung und Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung vor.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um <math>\geq 10</math> Punkte zur Beurteilung der Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ zur Verbesserung sowie Verschlechterung werden</p>
	Kd (N=123)	IKd (N=179)																		
Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bei letzter Visite, n (%)	30 (24,4)	44 (24,6)																		
Anteil Patienten mit dauerhafter Verschlechterung bei letzter Visite, n (%)	49 (39,8)	62 (34,6)																		
	Kd (N=123)	IKd (N=179)																		
Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bei letzter Visite, n (%)	11 (8,9)	23 (12,8)																		
Anteil Patienten mit dauerhafter Verschlechterung bei letzter Visite, n (%)	21 (17,1)	27 (15,1)																		

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>Tabelle 3: Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bzw. Verschlechterung bei letzter Visite (EQ-5D VAS) um 10 bzw. 15 Punkte in mindestens einer Domäne</p> <table border="1" data-bbox="291 647 1171 1141"> <thead> <tr> <th></th> <th>Kd (N=123)</th> <th>IKd (N=179)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>Veränderung um 10% (10 Punkte)</b></td> </tr> <tr> <td>Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bei letzter Visite, n (%)</td> <td>2 (1,6)</td> <td>10 (5,6)</td> </tr> <tr> <td>Anteil Patienten mit dauerhafter Verschlechterung bei letzter Visite, n (%)</td> <td>6 (4,9)</td> <td>11 (6,1)</td> </tr> <tr> <td colspan="3"><b>Veränderung um 15% (15 Punkte)</b></td> </tr> <tr> <td>Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bei letzter Visite, n (%)</td> <td>2 (1,6)</td> <td>5 (2,8)</td> </tr> <tr> <td>Anteil Patienten mit dauerhafter Verschlechterung bei letzter Visite, n (%)</td> <td>5 (4,1)</td> <td>8 (4,5)</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Aus Sicht von Sanofi sollten neben der Operationalisierung von „Zeit bis zur 1. Verschlechterung“ auch die folgenden Operationalisierungen für die Endpunkte EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D VAS für die Ableitung des Zusatznutzens von</p>		Kd (N=123)	IKd (N=179)	<b>Veränderung um 10% (10 Punkte)</b>			Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bei letzter Visite, n (%)	2 (1,6)	10 (5,6)	Anteil Patienten mit dauerhafter Verschlechterung bei letzter Visite, n (%)	6 (4,9)	11 (6,1)	<b>Veränderung um 15% (15 Punkte)</b>			Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bei letzter Visite, n (%)	2 (1,6)	5 (2,8)	Anteil Patienten mit dauerhafter Verschlechterung bei letzter Visite, n (%)	5 (4,1)	8 (4,5)	<p>für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität herangezogen. Für keines der Responsekriterien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegen somit keine Vor- oder Nachteile von Isa-Kd gegenüber Kd vor.</p>
	Kd (N=123)	IKd (N=179)																					
<b>Veränderung um 10% (10 Punkte)</b>																							
Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bei letzter Visite, n (%)	2 (1,6)	10 (5,6)																					
Anteil Patienten mit dauerhafter Verschlechterung bei letzter Visite, n (%)	6 (4,9)	11 (6,1)																					
<b>Veränderung um 15% (15 Punkte)</b>																							
Anteil Patienten mit dauerhafter Verbesserung bei letzter Visite, n (%)	2 (1,6)	5 (2,8)																					
Anteil Patienten mit dauerhafter Verschlechterung bei letzter Visite, n (%)	5 (4,1)	8 (4,5)																					

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Isatuximab berücksichtigt werden, da diese ebenfalls patientenrelevant sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung</li> <li>• Zeit bis zu 1. Verbesserung</li> <li>• Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung</li> </ul>	
S. 26, S. 37	<p><b>Anmerkung:</b> Das IQWiG merkt an, dass im Dossier keine Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Responderanalyse 15 Punkte) vorhanden sind.</p> <p><b>Stellungnahme:</b> Sanofi reicht mit dieser Stellungnahme Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Responderanalyse 15 Punkte) nach (Sanofi 2021b). Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für eine Responderanalyse mit einer MCID <math>\geq</math> 15 Punkte bestätigen die Ergebnisse für eine Responderanalyse mit einer MCID <math>\geq</math> 10 Punkte.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Keine.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 26	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Das IQWiG merkt an, dass der pU für den Endpunkt Abbruch wegen UEs in Modul 4 B ausschließlich Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vorlegt. Auswertungen für den Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente fehlen. Patientinnen und Patienten konnten nach dem Abbruch einzelner Wirkstoffe gemäß Studienprotokoll mit den verbleibenden Wirkstoffen weiter behandelt werden. Eine alleinige Auswertung zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten ist in der vorliegenden Datensituation (3 Wirkstoff-komponenten im Interventionsarm und 2 Wirkstoffkomponenten im Kontrollarm) nicht sinnvoll interpretierbar. Unabhängig davon sind Auswertungen zum Abbruch von mindestens 1 Wirkstoffkomponente zu bevorzugen, da jedes UE, das zu einem Abbruch irgendeiner Therapiekomponente führt, relevant ist. Folglich sind für die Nutzenbewertung Ergebnisse für die Auswertung der Zeit bis zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente erforderlich.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Sanofi reicht mit dieser Stellungnahme Auswertungen für die „Zeit bis zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente“ nach, siehe Tabelle 4 (Sanofi 2021b). Die Ergebnisse zur „Analyse der Zeit bis</p>	<p><i>Therapieabbrüche aufgrund von UE</i></p> <p>Im Dossier für die Nutzenbewertung wurden lediglich Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vorgelegt.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahren wurden vom pharmazeutischen Unternehmer zudem Auswertungen zu der Zeit bis zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente nachgereicht, welche für die vorliegende Bewertung als sachgerecht erachtet werden, da Patientinnen und Patienten nach dem Abbruch einzelner Wirkstoffe mit den verbleibenden Wirkstoffen weiter behandelt werden konnten.</p> <p>Auf der Grundlage der Auswertungen der Zeit bis zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</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>zum Abbruch mindestens 1 Wirkstoffkomponente“ ergeben wie auch die mit dem Dossier eingereichten Ergebnisse zur „Zeit bis zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten“ weder einen geringeren noch größeren Nutzen von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason.</p> <p>Tabelle 4: UE, die zum Abbruch führen (mindestens eine Wirkstoffkomponente)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">Kd</th> <th colspan="2">IKd</th> <th colspan="2">IKd vs. Kd</th> </tr> <tr> <th></th> <th>n/N (%)</th> <th>Median (Monate) [95 %-KI]</th> <th>n/N (%)</th> <th>Median (Monate) [95 %-KI]</th> <th>HR [95 %-KI] p-Wert</th> <th>Log- Rank-p- Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Isatuximab oder Carfilzomib oder Dexamethason</td> <td>21/122 (17,2)</td> <td>NE [NE; NE]</td> <td>47/177 (26,6)</td> <td>NE [NE; NE]</td> <td>1,63 [0,97; 2,72] 0,0641</td> <td>0,0615</td> </tr> <tr> <td>Isatuximab</td> <td>n.a.</td> <td></td> <td>15/177 (8,5)</td> <td>NE [NE; NE]</td> <td>n.a.</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		Kd		IKd		IKd vs. Kd			n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	Log- Rank-p- Wert	Isatuximab oder Carfilzomib oder Dexamethason	21/122 (17,2)	NE [NE; NE]	47/177 (26,6)	NE [NE; NE]	1,63 [0,97; 2,72] 0,0641	0,0615	Isatuximab	n.a.		15/177 (8,5)	NE [NE; NE]	n.a.		
	Kd		IKd		IKd vs. Kd																									
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	Log- Rank-p- Wert																								
Isatuximab oder Carfilzomib oder Dexamethason	21/122 (17,2)	NE [NE; NE]	47/177 (26,6)	NE [NE; NE]	1,63 [0,97; 2,72] 0,0641	0,0615																								
Isatuximab	n.a.		15/177 (8,5)	NE [NE; NE]	n.a.																									

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<table border="1" data-bbox="288 531 1173 874"> <tr> <td data-bbox="288 531 445 687">Carfilzomib</td> <td data-bbox="445 531 544 687">18/122 (14,8)</td> <td data-bbox="544 531 676 687">NE [NE; NE]</td> <td data-bbox="676 531 790 687">41/177 (23,2)</td> <td data-bbox="790 531 922 687">NE [NE; NE]</td> <td data-bbox="922 531 1070 687">1,64 [0,94; 2,85]</td> <td data-bbox="1070 531 1173 687">0,0777 0,0809</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 687 445 826">Dexamethason</td> <td data-bbox="445 687 544 826">20/122 (16,4)</td> <td data-bbox="544 687 676 826">NE [NE; NE]</td> <td data-bbox="676 687 790 826">25/177 (14,1)</td> <td data-bbox="790 687 922 826">NE [NE; NE]</td> <td data-bbox="922 687 1070 826">0,84 [0,47; 1,51]</td> <td data-bbox="1070 687 1173 826">0,5526 0,5531</td> </tr> <tr> <td colspan="7" data-bbox="288 826 1173 874">n.a.: not applicable</td> </tr> </table> <p data-bbox="288 938 651 975"><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p data-bbox="288 994 376 1023">Keine.</p>	Carfilzomib	18/122 (14,8)	NE [NE; NE]	41/177 (23,2)	NE [NE; NE]	1,64 [0,94; 2,85]	0,0777 0,0809	Dexamethason	20/122 (16,4)	NE [NE; NE]	25/177 (14,1)	NE [NE; NE]	0,84 [0,47; 1,51]	0,5526 0,5531	n.a.: not applicable							
Carfilzomib	18/122 (14,8)	NE [NE; NE]	41/177 (23,2)	NE [NE; NE]	1,64 [0,94; 2,85]	0,0777 0,0809																	
Dexamethason	20/122 (16,4)	NE [NE; NE]	25/177 (14,1)	NE [NE; NE]	0,84 [0,47; 1,51]	0,5526 0,5531																	
n.a.: not applicable																							
S. 39	<p data-bbox="288 1046 461 1075"><b>Anmerkung:</b></p> <p data-bbox="288 1098 1173 1270">Das IQWiG merkt an, dass Endpunkte zur Symptomatik in der Studie IKEMA mittels patientenberichteter Instrumente, EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, erfasst und der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet werden.</p> <p data-bbox="288 1292 1173 1393">Dies weicht von der Zuordnung des pU ab, der alle Endpunkte der patientenberichteten Symptomatik der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.																					

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zuordnet, ohne eine genaue Begründung für sein Vorgehen zu geben.</p> <p><b>Stellungnahme:</b></p> <p>Da es sich bei den Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 um eine vom Patienten berichtete Einschätzung der Symptomatik handelt, sollte eine Einordnung dieser Endpunkte nach Ansicht von Sanofi in die Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen bedingen. Bei der Beantwortung der Fragebögen direkt durch Patienten sollte berücksichtigt werden, dass Patienten bei der Beantwortung der Fragen eher schwere Symptome berichten. Obwohl die Fragebögen keine klare Einteilung in schwer und nicht schwer abfragen, spricht die Tatsache, dass ein bestimmtes Symptom von einem Patienten berichtet wird, für eine schwere Beeinträchtigung des Patienten durch dieses.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aus Sicht von Sanofi sollten Endpunkte zur Symptomatik in der Studie IKEMA mittels patientenberichteter Instrumente bei der Bewertung der Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet werden.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

1. Avet-Loiseau H., Lauwers-Cances V. und Corre J. 2017. *Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: Final Analysis of the IFM2009 Trial*. Blood 130 (Supplement 1), S. 435.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2018. *Multiples Myelom - Leitlinie: ICD10: C90.0 Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 27.08.2021.
3. Dimopoulos M. A., Moreau P., Terpos E. et al. 2021. *Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 32 (3), S. 309–322.
4. Engelhardt M., Ihorst G., Singh M. et al. 2021. *Real-World Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Myeloma From Germany*. Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 21 (2), S. e160-e175.
5. European Medicines Agency (EMA) 2018. *Guideline on the use of minimal residual disease as a 5 clinical endpoint in multiple myeloma studies*. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-use-minimal-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-use-minimal-residual-disease-clinical-endpoint-multiple-myeloma-studies_en.pdf), abgerufen am: 27.08.2021.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021. *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V - hier: Wirkstoff Belantamab Mafodotin - Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 26. Januar 2021 von 10:01 Uhr bis 11:17 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll*. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-594/2021-01-26\\_Wortprotokoll\\_Belantamab%20Mafodotin\\_D-582.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-594/2021-01-26_Wortprotokoll_Belantamab%20Mafodotin_D-582.pdf), abgerufen am: 27.08.2021.
7. Kumar S. K., Callander N. S., Alsina M. et al. 2020. *NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 1.2020*. Verfügbar unter: <https://jncn.org/view/journals/jncn/17/10/article-p1154.xml>, abgerufen am: 27.08.2021.
8. Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P. et al. 2017. *Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 28 (suppl\_4), S. iv52-iv61.
9. Munshi N. C., Avet-Loiseau H., Anderson K. C. et al. 2020. *A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma*. Blood advances 4 (23), S. 5988–5999.
10. Oliva S., D'Agostino M., Boccadoro M. et al. 2020. *Clinical Applications and Future Directions of Minimal Residual Disease Testing in Multiple Myeloma*. Frontiers in oncology 10, S. 1.
11. Rajkumar S. V. 2016. *Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma*. American Society of Clinical Oncology Educational Book 0 (36), S. e418-e423.
12. Robert Koch-Institut (RKI) 2019. *Krebs in Deutschland für 2015/2016: 12. Ausgabe*. Verfügbar unter:

[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2019/krebs\\_in\\_deutschland\\_2019.pdf](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf), abgerufen am: 06.07.2020.

13. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021a. *Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Stand: April 2021*. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022995>, abgerufen am: 27.08.2021.
14. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2021b. *Post-hoc Analysen für die Stellungnahme Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason*.
15. Scheubeck S., Ihorst G., Schoeller K. et al. 2021. *Comparison of the prognostic significance of 5 comorbidity scores and 12 functional tests in a prospective multiple myeloma patient cohort*. *Cancer* 127 (18), S. 3422–3436.
16. U.S. Department of Health and Human Services (FDA) 2020. *Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment Guidance for Industry*. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/134605/download>, abgerufen am: 27.08.2021.

## 5.2 Stellungnahme der DGHO, DSMM, GMMG

Datum	6. September 2021
Stellungnahme zu	Isatuximab (Sarclisa®)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSSM), German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Dieses Verfahren betrifft die frühe Nutzenbewertung des neuen Anti-CD38-Antikörpers Isatuximab (Sarclisa®) beim Multiplen Myelom. Isatuximab ist zugelassen in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason bei Patient*innen mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b><i>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pharmazeutischen Unternehmer (pU) und IQWiG</i></b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>		Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit						<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>	
Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG														
	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit													

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bortezomib + pegyliertes Doxorubicin	beträchtlich	Hinweis	nicht belegt	-	
Bortezomib + Dexamethason					
Lenalidomid + Dexamethason					
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason					
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason					
Carfilzomib + Dexamethason					
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason					
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason					
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung der zugelassenen Optionen. Die Vielfalt der vom G-BA festgelegten Arzneimittel und Kombinationen entspricht der Heterogenität der Patientenpopulation und der Krankheitsbiologie, dem derzeitigen Stand des Wissens und der Behandlungsrealität in Deutschland. Der Kontrollarm mit Carfilzomib / Dexamethason entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.</li> <li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie IKEMA zum Vergleich der Kombination von Isatuximab/Carfilzomib/Dexamethason gegenüber Carfilzomib/Dexamethason.</li> <li>• Die Dreifachkombination mit Isatuximab führte gegenüber der Zweifachkombination zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate und -tiefe, gemessen an der Rate von</li> </ul>					

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patient*innen ohne Nachweis von minimaler Resterkrankung, und zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Die Daten sind noch zu unreif zur Bewertung des Einflusses auf die Gesamtüberlebenszeit.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Rate schwerer Nebenwirkungen wird durch die Dreifachkombination gering gesteigert.</li> <li>• Die Lebensqualität ist in den beiden Studienarm etwa gleich.</li> </ul> <p>Isatuximab/Carfilzomib/Dexamethason ist eine weitere, hochwirksame Therapieoptionen bei Patient*innen ab der Zweitlinientherapie, die keinen Anti-CD38-Antikörper in der Erstlinientherapie erhalten haben und bei denen kein erhöhtes Risiko für kardiale Komplikationen besteht.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, renaler Funktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und beinhaltet jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen und Zytogenetik zur Identifikation von Hochrisiko-Patient*innen. Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet werden. Diese Leitlinien enthalten Empfehlungen zur</p>	<p>Die weiteren einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erstlinientherapie bei jüngeren und älteren Patien*innen, zur Erhaltungstherapie sowie zur Behandlung von Patient*innen mit rezidivierter bzw. refraktärer Erkrankung. Die Prognose von Patient*innen mit Multiplem Myelom hat sich in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert [1].</p> <p>Jährlich werden ungefähr 4.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 3.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 41% (Männer) bzw. 40% (Frauen) angegeben, die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt bei 48% (Männer) bzw. 45% (Frauen). Sie hat sich in den letzten 10 Jahren um mehr als 10 Jahre verbessert.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die Einleitung einer Therapie ist bei symptomatischem Multiplem Myelom nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) indiziert. Bestandteil der Definition sind die sogenannten CRAB-Kriterien, erweitert durch zyto-/histologische, radiologische und serologische Parameter [1, 2].</p> <p>Erstes Ziel der Behandlung von symptomatischen Myelom-Patient*innen ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender</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>Nebenwirkungen der Therapie. Langfristiges Ziel ist die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Das Kollektiv in der Zweitlinientherapie ist inhomogen aufgrund der zusätzlichen Erfahrungen aus der Erstlinientherapie und dem ständigen Wandel bzw. der ständigen Modifikation der Erstlinientherapie. Die Rezidivpopulation reicht somit von Patient*innen, die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Patient*innen, die im Bereich von Monaten vor Eintritt der Rezidivtherapie bereits mit den neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden. Diese Heterogenität spiegelt sich in gleicher Weise in den Studienpopulationen wider, wobei beachtet werden muss, dass in jüngeren Studien mehr Patient*innen in der Vortherapie mit Kombinationen aus neuen Substanzen behandelt wurden und insbesondere eine frühe und lange Lenalidomid-Exposition aufweisen.</p> <p>Bislang gibt es in der Zweitlinientherapie keinen einzelnen Therapiestandard, sondern eine Vielzahl von Optionen. Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der vorhergehenden Therapie, nach der Medikamentenexposition, nach Verträglichkeit bzw. Komorbiditäten. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der vorherigen Therapie und fehlender Progression der Erkrankung unter der fortgesetzten, kontinuierlichen Therapie, kann bei der Zweitlinientherapie zwischen Arzneimitteln aus der derselben oder einer anderen Substanzklasse gewählt werden. Bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ist ein Wechsel der Substanzklasse</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
<p>indiziert. Eine der zugelassenen und in der Versorgung eingesetzten Kombinationen ist Carfilzomib plus Dexamethason.</p> <p>Isatuximab ist ein chimärer IgG1- Antikörper, der selektiv an CD38 bindet. Wirkmechanismen sind vor allem direkte und zellvermittelte Effekte an der Myelomzelle. Darüber hinaus haben Anti-CD38-Antikörper eine immunmodulierende Wirkung. Isatuximab moduliert darüber hinaus die Ektoenzymfunktion von CD38. Publierte Ergebnisse randomisierter Studien zu Isatuximab bei Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b><i>Tabelle 2: Anti-CD38 Antikörper in Kombination mit Carfilzomib/Dexamethason bei Patient*innen mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom</i></b></p>							
Erstautor / Jahr	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	≥VGPR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )
Dimopoulos, 2020 [3], Dossier]	≥1 Vortherapie	Carfilzomib + Dexamethason	Carfilzomib + Dexamethason + Daratumumab	466	48,7 vs 69,2	15,8 vs n.e. 0,63 p = 0,0027	n. e. vs n.e. 0,758 p = 0,118

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Moreau, 2021 [4], Dossier</b>	<b>≥1 Vortherapie</b>	<b>Carfilzomib + Dexamethason</b>	<b>Carfilzomib + Dexamethason + Isatuximab</b>	<b>30 2</b>	<b>56,1 vs 72,6<sup>6</sup></b>	<b>19,2 vs n.e.<sup>8</sup> 0,53<sup>7</sup> p = 0,0013</b>	<b>n.e. vs n.e. 0,88 n.s.</b>	
<p><sup>1</sup> N – Anzahl Patient*innen; <sup>2</sup> VGPR – partielle Remission; <sup>3</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Überlebenszeit in Monaten; <sup>6</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie</b>; <sup>7</sup> <b>Hazard Ratio für Neue Therapie</b>; <sup>8</sup> n. e. – Median nicht erreicht; <sup>9</sup> n. s. – nicht signifikant;</p> <p>Aufgrund der Daten der IKEMA-Studie wurde Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib + Dexamethason im April 2021 von der EMA zugelassen.</p>								

## 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><b>4. Dossier und Bewertung von Isatuximab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine Vielzahl von Kombinationstherapien festgelegt. Das ist nachvollziehbar und entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften [1]. Der Kontrollarm der Zulassungsstudie mit Carfilzomib / Dexamethason gehört zu den empfohlenen Therapieregimen in dieser Behandlungssituation.</p>	<p><u>Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin</li> <li>oder</li> <li>- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</li> <li>oder</li> </ul>

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"> <li>- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie IKEMA. Die Studie rekrutierte Patient*innen ab Oktober 2017. In dieser Studie wurde Isatuximab/Carfilzomib/Dexamethason mit</p>	<p>Die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Isatuximab basiert auf der laufenden, pivotalen Studie IKEMA. Hierbei handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Phase-III-Studie, in der die Dreifachkombination aus Isatuximab, Carfilzomib und Dexamethason (Isa-Kd)</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>Carfilzomib/Dexamethason verglichen. Dexamethason wurde zweimal wöchentlich in einer Dosierung von 20 mg gegeben. Die Randomisierung erfolgt 3:2 zugunsten des Daratumumab-Arms. Die Vorbehandlung der Patient*innen ist in Tabelle 3 aufgelistet.</p> <p><b>Tabelle 3: Vorbehandlung in IKEMA</b></p> <table border="1" data-bbox="421 842 1249 1361"> <thead> <tr> <th>Vortherapie</th> <th>Isatuximab (%)</th> <th>Kontrolle (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alkylantien</td> <td>94,4</td> <td>82,1</td> </tr> <tr> <td>Anthrazykline</td> <td>12,8</td> <td>11,4</td> </tr> <tr> <td>Proteasom-Inhibitoren</td> <td>92,7</td> <td>85,4</td> </tr> <tr> <td>Immunmodulatoren (IMiD)</td> <td>76,0</td> <td>81,3</td> </tr> <tr> <td>Kortikosteroide</td> <td>100,0</td> <td>100,0</td> </tr> </tbody> </table>	Vortherapie	Isatuximab (%)	Kontrolle (%)	Alkylantien	94,4	82,1	Anthrazykline	12,8	11,4	Proteasom-Inhibitoren	92,7	85,4	Immunmodulatoren (IMiD)	76,0	81,3	Kortikosteroide	100,0	100,0	<p>mit der Zweifachkombination Carfilzomib und Dexamethason (Kd) verglichen wird.</p> <p>In der Studie werden Erwachsene mit refraktärem oder rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die bereits 1 bis 3 vorausgegangene Therapien erhalten haben sowie eine messbare Krankheit in Form einer erhöhten Monoklonales-Protein-Konzentration (<math>\geq 0,5</math> g/dL im Serum oder <math>\geq 200</math> mg/24 h im Urin) aufwiesen, untersucht. Eine vorherige Behandlung mit einem CD38-Antikörper war unter Einschränkungen erlaubt. Patientinnen und Patienten mit primär refraktärem Myelom, einer vorangegangenen Carfilzomib-Therapie sowie mit einem Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) <math>&gt; 2</math> waren ausgeschlossen.</p> <p>Von insgesamt 302 Patientinnen und Patienten wurden 179 dem Interventionsarm (Isa-Kd) und 123 dem Kontrollarm (Kd) zugeordnet. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Krankheitsstadium gemäß Revised International Staging System (R-ISS) (I oder II vs. III vs. nicht</p>
Vortherapie	Isatuximab (%)	Kontrolle (%)																		
Alkylantien	94,4	82,1																		
Anthrazykline	12,8	11,4																		
Proteasom-Inhibitoren	92,7	85,4																		
Immunmodulatoren (IMiD)	76,0	81,3																		
Kortikosteroide	100,0	100,0																		

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)		
	<table border="1" data-bbox="421 528 1249 651"> <tr> <td data-bbox="421 528 860 592">Autologe Stammzelltransplantation</td> <td data-bbox="860 528 1066 592">64,8</td> <td data-bbox="1066 528 1249 592">56,1</td> </tr> </table> <p data-bbox="275 730 965 762">Der erste Datenschnitt erfolgte am 7. Februar 2020.</p> <p data-bbox="275 794 1093 826">Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].</p>	Autologe Stammzelltransplantation	64,8	56,1		<p data-bbox="1391 528 2096 592">klassifiziert) und nach Anzahl der Vortherapien (1 vs. <math>\geq 1</math>).</p> <p data-bbox="1391 616 2096 855">Zum Studienbeginn wiesen 44 % (Isa-Kd) bzw. 45 % (Kd) der Patientinnen und Patienten 1 vorherige Therapielinie auf. Bei 25 % (Isa-Kd) bzw. 27 % (Kd) der Patientinnen und Patienten lag das R-ISS-Stadium I, bei 62 % (Isa-Kd) bzw. 57 % (Kd) das R-ISS-Stadium II und bei 9 % (Isa-Kd) bzw. 7 % (Kd) das R-ISS-Stadium III vor.</p> <p data-bbox="1391 879 2096 1222">Für die Studie IKEMA liegt der präspezifizierte Interimsdatenschnitt vom 07. Februar 2020 vor, der nach 65 % von 159 PFS-Ereignissen erreicht wurde. Aus diesem Datenschnitt liegen Analysen zum primären Endpunkt PFS und den weiteren Endpunkten Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen vor und werden für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p>
Autologe Stammzelltransplantation	64,8	56,1				

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für das Dossier zeigte sich keine signifikante Verbesserung der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Für eine valide Bewertung der Mortalität ist eine differenzierte Auflistung der Folgetherapien erforderlich.</p> <p>Die finale Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben soll 3 Jahre nach dem Stichtag für das primäre PFS stattfinden.</p>	<p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Der Median der Überlebenszeit ist in beiden Studienarmen nicht erreicht.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben wird somit kein Zusatznutzen für Isa-Kd festgestellt.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde durch die Kombination mit Isatuximab signifikant verlängert. Der Hazard</p>	<p><i>Progressionsfreie Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie IKEMA dar. Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher</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>Ratio lag bei 0,53. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit war zum Datenschnitt im Isatuximab/Carfilzomib/Dexamethason nicht erreicht.</p>	<p>eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien durch ein unabhängiges Prüfkomitee.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (Isa-Kd) gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidity“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz</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>des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt, da selbst bei einer Berücksichtigung des vorliegenden Ergebnisses zum PFS in der Gesamtbewertung die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bliebe. Dem liegt zugrunde, dass die vorliegenden Daten aus der Studie IKEMA keine statistisch signifikanten Ergebnisse bei den Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen. Demnach war das verlängerte PFS nicht mit einem Vorteil hinsichtlich dieser Endpunkte verbunden. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Ein statistisch signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben konnte zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung vorliegenden Datenschnittes nicht gezeigt werden. Vor diesem Hintergrund wird das vorliegende Ausmaß des Effektes auf das PFS</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)
		nicht als hinreichend bewertet, um in der Gesamtaussage zu einer anderen Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu gelangen.
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Die Rate mindestens sehr guter partieller Remissionen (<math>\geq</math>VGPR) lag bei <b>72,6 vs 56,1%</b>. Im Isatuximab-Arm lag die Rate von Patient*innen ohne Nachweis minimaler Resterkrankung <b>29,6% vs 13,0%</b>, <math>p=0,0016</math>.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des generischen Fragebogens EORTC-QuLQ-C30 und der allgemeinen visuellen Analogskala EQ-5D VAS erfasst. Dabei zeigten sich keine durchgehenden, signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p>	In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D VAS) zeigen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Isa-Kd und Kd.
	<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 traten bei 77% der Patient*innen im Isatuximab/Carfilzomib/Dexamethason vs 67% der Patient*innen im Carfilzomib/Dexamethason-Arm auf. Dabei traten im Isatuximab-Arm u. a. häufiger Infektionen (<b>38 vs 28%</b>), Pneumonie (<b>15 vs 12%</b>), Stoffwechselstörungen</p>	In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen ergeben sich keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Im Detail zeigen sich jedoch Nachteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen Infusionsbedingte Reaktionen (PT) und Erkrankungen der Haut und des

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>(<b>11</b> vs 5%), Schlafstörungen (<b>5</b> vs 3%) und psychiatrische Erkrankungen (<b>6</b> vs 3%) auf. Häufiger im Kontrollarm trat Thrombozytopenie auf (<b>37</b> vs 29%), Diarrhoe (<b>31</b> vs 14%), Infekte der oberen Luftwege (<b>29</b> vs 23%) und Fatigue (<b>24</b> vs 18%) auf.</p> <p>Die Gesamtrate von Infusionsreaktionen betrug <b>45%</b> im Isatuximab- gegenüber 3% im Kontrollarm.</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen lag bei <b>9%</b> im Isatuximab-Arm gegenüber 14% im Kontrollarm.</p>	<p>Unterhautzellgewebes (SOC) sowie ein Vorteil für Thrombozytopenie (PT) für Isa-Kd gegenüber Kd.</p>
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Es werden keine positiven Therapieeffekte zugunsten von Ixatuximab/Carfilzomib/Dexamethason festgestellt. Diese Fehlbewertung ist ausschließlich methodisch bedingt, da Parameter wie Ansprechrate, minimale Resterkrankung und progressionsfreies Überleben nicht erfasst werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Dies ist das zweite Verfahren zur Wirksamkeit von Carfilzomib/Dexamethason in Kombination mit einem Anti-CD38-Antikörper. Zu diskutieren sind:</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><u>Endpunkte</u></p> <p>Die Kombination von Carfilzomib/Dexamethason mit Isatuximab führte gegenüber Carfilzomib/Dexamethason zur signifikanten Steigerung der Remissionsrate sowie der Rate von Patient*innen ohne Nachweis von minimaler Resterkrankung, und zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Der Einfluss auf die Gesamtüberlebenszeit kann zu diesem frühen Datenschnitt nicht bewertet werden.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Carfilzomib ist mit dem Risiko einer erhöhten Kardiotoxizität belastet. In einer aktuellen Metaanalyse wird die Rate einer Herzinsuffizienz mit 5,1% und einer kardialen Ischämie mit 4,6% berechnet [5]. Die Kardiotoxizitätsrate ist in IKEMA sehr niedrig. Möglicherweise spielt hier bereits die Sensibilisierung der behandelnden Ärzt*innen für diese Komplikation eine relevante Rolle.</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><u>Sequenztherapie</u></p> <p>IKEMA wurde in der Zeit vor der Zulassung von Daratumumab in der Erstlinientherapie konzipiert und durchgeführt. Unklar ist, ob Isatuximab auch nach Vorbehandlung mit einem anderen Anti-CD38-Antikörper wirksam ist.</p> <p>Isatuximab/Carfilzomib/Dexamethason ist eine weitere, hochwirksame Therapieoptionen bei Patient*innen ab der Zweitlinientherapie, die keinen Anti-CD38-Antikörper in der Erstlinientherapie erhalten haben und bei denen kein erhöhtes Risiko für kardiale Komplikationen besteht. Für Patient*innen, die in der ersten Therapielinie kein Daratumumab erhalten haben, ist ein Therapieregime, das die monoklonale Anti-CD38 Antikörpertherapie beinhaltet, als in der Regel zu präferierend anzusehen. Die Dreifachkombination aus einem Proteasom-Inhibitor mit einem Anti-CD38-Antikörper und Dexamethason ist insbesondere relevant für Patient*innen, die in der ersten Therapielinie mit Lenalidomid behandelt wurden und ein Lenalidomid-freies Regime in der zweiten Therapielinie benötigen. Sowohl Carfilzomib als auch Isatuximab können in diesem Therapieregime dauerhaft bis zur Progression verabreicht werden.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15:e538-548, 2014. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70442-5
3. Dimopoulos M, Quach H, Mateos MV, et al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 396:186-197, 2020. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30734-0
4. Moreau P, Dimopoulos MA, Mikhael J et al.: Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 397:2361-2371, 2021. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00592-4
5. Latif A, Kapoor V, Lateef N et al.: Incidence and Management of Carfilzomib-induced Cardiovascular Toxicity; A Systematic Review and Meta-analysis. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* Apr 11, 2021. DOI: 10.2174/1871529X21666210412113017

### 5.3 Stellungnahme der Oncopeptides GmbH

Datum	03.09.2021
Stellungnahme zu	Isatuximab (Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Carfilzomib u. Dexamethason)
Stellungnahme von	Ulrike Charlotte Sager Oncopeptides GmbH, Schlehdornstraße 17, 82031 München

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Stellungnehmer: Oncopeptides GmbH

keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Oncopeptides GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Das Multiple Myelom (MM) ist eine durch monoklonale Vermehrung von Plasmazellen im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung mit vermehrter Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline. Diese sind als sogenanntes „Paraprotein“ (=monoklonales Protein) bzw. M-Gradient oder in Form klonal vermehrter Leichtketten in Serum und/oder Urin nachweisbar. Symptome werden vor allem durch die Verdrängung der normalen Hämatopoese, die Zerstörung der Knochen, die hohen Immunglobulinkonzentrationen und den sekundären Immundefekt verursacht.<sup>1</sup></p> <p>Zu den am häufigsten auftretenden Symptomen der Erkrankung zählen Knochenschmerzen (ca. 60%), zumeist im Bereich des Stammskeletts, verursacht durch lokalisierte oder generalisierte Knochendestruktion, einschließlich pathologischer Frakturen.<sup>1</sup></p> <p>Gemäß IMWG sind die Kriterien der Progression der Erkrankung neben einem deutlichen Anstieg des M-Proteins, die Entwicklung von Knochenläsionen oder eine EMD oder eine Zunahme dieser Läsionen um <math>\geq 50\%</math>.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</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>Im Rahmen der IKEMA Studie wurde PFS definiert als Zeitspanne zwischen Zeitpunkt der Randomisierung und Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat</p> <p>Als Progression bewertet wurde eine Erhöhung des M-Protein-Anteils um <math>\geq 25\%</math> verglichen mit dem niedrigsten gemessenen Wert in zwei aufeinanderfolgenden Messungen, wenn die folgenden Kriterien erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum M-Protein (absoluter Anstieg <math>\geq 0,5</math> g/dl)</li> <li>• Erhöhung des M-Protein-Anteil im Serum um <math>\geq 1</math> g/dl, wenn der Anteil an M-Protein zu Beginn <math>\geq 5</math> g/dl war</li> <li>• M-Protein im Urin (absoluter Anstieg <math>\geq 200</math> mg/24 h)</li> <li>• Bestätigte Entwicklung neuer Knochenläsionen oder einer extramedullären Weichteilgewebserkrankung oder Zunahme <math>\geq 50\%</math> vom Nadir in der Summe der senkrechten Durchmesser bestehender Läsionen der extramedullären Weichteilgewebserkrankung, wenn <math>&gt; 1</math> Läsion oder <math>\geq 50\%</math> Zunahme des längsten Durchmessers einer früheren Läsion der extramedullären Weichteilgewebserkrankung <math>&gt; 1</math> cm in der kurzen Achse.</li> </ul>	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie IKEMA dar. Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien durch ein unabhängiges Prüfkomitee.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (Isa-Kd) gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS</p>

Stellungnehmer: Oncopeptides GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Bestätigung der Progression erfolgte von einem IRC (Independent Review Committee). In der Studie IKEMA konnte ein statistisch signifikanter Vorteil im PFS für Isatuximab gezeigt werden.</p> <p>Bei der Erkrankung Multiples Myelom stellt das PFS einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da neben der Bestimmung des M-Proteins auch das Auftreten bzw. Fortschreiten von Knochenläsionen betrachtet wird. Mehr als 80% aller Patienten leiden unter destruktiven Knochenläsionen, welche zu Schmerzen, Frakturen und neurologischen Defiziten führen können. Diese Knochenläsionen stellen die Hauptursache für Behinderung und Morbidität dar.<sup>2</sup></p> <p>Es steht außer Frage, daß das Auftreten bzw. Fortschreiten von Knochenläsionen für die betroffenen Patienten mit erheblichen Schmerzen verbunden und damit direkt patientenrelevant ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung des PFS als patientenrelevanter Endpunkt</p>	<p>unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt, da selbst bei einer Berücksichtigung des vorliegenden Ergebnisses zum PFS in der Gesamtbewertung die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bliebe. Dem liegt zugrunde, dass die vorliegenden Daten aus der Studie IKEMA keine statistisch signifikanten Ergebnisse bei den Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen. Demnach war das verlängerte PFS nicht mit einem Vorteil hinsichtlich dieser Endpunkte verbunden. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Ein statistisch signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben konnte zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung vorliegenden Datenschnittes nicht gezeigt werden. Vor diesem Hintergrund wird das vorliegende Ausmaß des Effektes auf das PFS nicht als hinreichend bewertet, um in der Gesamtaussage zu einer anderen Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu gelangen.</p>

## Literaturverzeichnis

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

#### 5.4 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Dossierbewertung A21-60) von Sarclisa® (Isatuximab) in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason in der Indikation Multiples Myelom durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [1].</p> <p>Isatuximab ist in Deutschland seit dem 15.04.2021 in Kombination Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, zugelassen.</p> <p>Für dieses Anwendungsgebiet wurde am 12.08.2021 die Nutzenbewertung des IQWiG veröffentlicht [1].</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt. Das Ergebnis beruht auf einer Abwägung aus positiven und negativen Effekten innerhalb von Endpunkten zu gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen.</p> <p>Grundlage der Bewertung ist die offene, multizentrische, randomisierte kontrollierte Studie IKEMA. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einem rezidierten und / oder refraktären multiplen Myelom eingeschlossen, die bereits 1 bis 3 Vortherapien erhalten hatten. Des Weiteren mussten sie eine messbare Krankheit in Form einer erhöhten Monoklonales-Protein-(M-Protein) Konzentration (<math>\geq 0,5</math> g/dL im Serum oder <math>\geq 200</math> mg/24 h im Urin) aufweisen. Eine vorherige Behandlung mit einem CD38-Antikörper war erlaubt, wenn sich kein Rezidiv während der Behandlung oder innerhalb von 60 Tagen nach dem Behandlungsende mit dem Anti-CD38-Antikörper entwickelt hatte und mindestens ein minimales Ansprechen erreicht wurde. Patientinnen und Patienten mit einem primär</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>refraktären Myelom, einer vorangegangenen Carfilzomib-Therapie sowie Patientinnen und Patienten mit einem Allgemeinzustand entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status (ECOG-PS) &gt; 2 waren ausgeschlossen.</p> <p>Insgesamt wurden 302 Patienten im Verhältnis 3:2 einer Behandlung mit Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (179 Patientinnen und Patienten) oder Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (123 Patientinnen und Patienten) randomisiert zugeteilt. Dabei wurden die Stratifizierungsfaktoren Krankheitsstadium gemäß Revised International Staging System (R-ISS; I oder II vs. III vs. nicht klassifiziert) sowie Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (1 vs. &gt; 1), für die Randomisierung verwendet [2].</p> <p>Die Studie vergleicht eine Dauertherapie mit Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason mit einer Dauertherapie mit Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason.</p> <p>Nachfolgend werden in der Stellungnahme von AbbVie die folgenden Sachverhalte erörtert:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Generische Responseschwellen</li> <li>2. Geänderte Berichtsstruktur des IQWiG</li> </ol>	
<p><b>1) Generische Responseschwellen</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 17. Juni 2021 eine Änderung seiner Verfahrensordnung beschlossen, die das 5. Kapitel Anlage II.6: Modul 4 („Formatvorlagen zur Einreichung von Dossiers zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln“) im Abschnitt 4.3.1.3.1 betrifft. Die Auswertung von Responderanalysen bei patientenberichteten</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Endpunkten soll zukünftig nur dann mit Hilfe einer „minimal important difference“ (MID) erfolgen, wenn diese präspezifiziert ist und mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht. Andernfalls sollen entweder die Analysen der kontinuierlichen Daten oder post hoc Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden [3, 4]. Dieses Vorgehen entspricht somit der Methodik des Institutes für Qualität &amp; Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß „Allgemeine Methoden Version 6.0 [5].</p> <p>Innerhalb des Dossiers wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer für die Endpunkte European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire 30 (EORTC QLQ-C30), European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Multiple Myeloma Module Questionnaire 20 (EORTC QLQ-MY20) Auswertungen mit einer Responseschwelle von 10 % und 15 %, und für den Endpunkt EuroQol Five Dimensions Questionnaire Visual Analogue Scale (EQ-5D VAS) Auswertungen mit einer Responseschwelle von 7 %, 10 % und 15 % vorgelegt. In der vorliegenden Nutzenbewertung zieht das IQWiG für die Endpunkte EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 die Auswertungen mit einer Responseschwelle von 10 % heran und verweist dabei auf eine hinreichende Annäherung durch diese an eine 15 % Responseschwelle. Für den Endpunkt EQ-5D VAS zieht das IQWiG hingegen die Auswertungen mit einer 15 % Responseschwelle heran, ohne dies weiter zu kommentieren [1, 2].</p> <p>Das Vorgehen des IQWiG, für EORCT QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 die etablierte Grenze von 10 Punkten zu akzeptieren, wird von AbbVie begrüßt. Dem Gegenüber sieht AbbVie eine generische</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Responseschwelle von 15 % allgemein als diskussionswürdig und möchte diesen Standpunkt wie folgt erläutern:</p> <p>Aus Sicht von AbbVie gibt es zunächst weder eine wissenschaftlich nachvollziehbare Rationale zur Herleitung der generischen Responseschwelle, noch gibt es eine wissenschaftliche Grundlage für einen anzunehmenden Vorteil gegenüber einer klinisch etablierten und validierten MID, die insbesondere durch ihre Definition als „minimal important difference“ einen für den individuellen Patienten bedeutsamen Unterschied beschreibt und daher per se patientenrelevant ist. Des Weiteren finden patienten- und indikationsspezifische Gegebenheiten sowie Unterschiede in Skalencharakteristika bei der Verwendung einer generischen Responseschwelle keine Berücksichtigung mehr. Schließlich ist nicht hinreichend klar, wie diese vorgeschlagene generische Responseschwelle mit den bereits validierten und etablierten Responseschwellen in Form der MID im Einklang steht.</p> <p>Insgesamt weicht das Vorgehen zu Identifizierung sowie die vorgeschlagene Responseschwelle selbst vom wissenschaftlichen Vorgehen sowie dem aktuellen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse ab und setzt sich ebenso über international anerkannten Kriterien und Standards der evidenzbasierten Medizin hinweg [6-10]. Daher sollte eine Neuregelung nicht zur Ablehnung von bisher verwendeten und akzeptierten Responseschwellen bei validierten und etablierten Fragebögen / Skalen führen und es sollte insbesondere eine Konsistenz in den Bewertungskriterien innerhalb verschiedener / vergangener Nutzenbewertungen, zwischen der Nutzenbewertung und den</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zulassungsverfahren [11, 12], sowie dem Vorgehen zu anderen HTA-Agenturen [13-16] angestrebt werden.</p> <p>Aus Sicht von AbbVie sollte die Festlegung einer generischen Responseschwelle entfallen, denn eine generelle Eignung sieht AbbVie basierend auf der Herleitung und Begründung des IQWiG nicht. Stattdessen sollte in einer Einzelfallüberprüfung anhand eines von Wissenschaftlern zuvor festgelegten Kriterienkatalogs und unter Einbezug von Patientenvertretern eine spezifische Responseschwelle festgelegt werden. Erst wenn sich auf diese Weise keine Responseschwelle ableiten lässt, kann ein pragmatischer Ansatz durch Wahl einer generischen Responseschwelle sinnvoll sein.</p>	
<p><b>2) Geänderte Berichtsstruktur des IQWiG</b></p> <p>Mit seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wurde erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf die Bewertung der Daten in Modul 5 sowie auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 und Modul 4 in Nutzenbewertungen verzichtet. Dieses Vorgehen wurde durch die Einschränkungen durch die Corona-Pandemie begründet [17].</p> <p>Im vorliegenden Verfahren greift das IQWiG auf die Daten aus Modul 5 zwar zu, auf die Erstellung eines gängigen Abschnitts mit Kommentaren zu den wesentlichen Inhalten aus Modul 4 des Dossiers wurde dennoch verzichtet. Dadurch entfielen z.B. Kommentare zu einem Teil der vom pU vorgelegten Endpunkte. Das Vorgehen im vorliegenden Verfahren wird im IQWiG Bericht nicht begründet [1].</p> <p>AbbVie plädiert für transparente und nachvollziehbare Bewertungsverfahren, die ohne die Berücksichtigung aller integralen Bestandteile des Dossiers nicht sichergestellt werden können.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>AbbVie sieht die Kommentare zu den Modulen als notwendige Voraussetzung für die Nachvollziehbarkeit des Vorgehens des IQWiG, die Gewährleistung einer transparenten Nutzenbewertung sowie die Sicherstellung eines fairen Stellungnahmeverfahrens für pharmazeutische Unternehmen.</p> <p>Durch fehlende Kommentierung sieht AbbVie zudem die Beobachtung der methodischen Entwicklung als erschwert und erhofft sich eine Begründung für das geänderte Vorgehen und Rückkehr zum alten Berichtsformat. AbbVie betrachtet diese Information vor dem Hintergrund der Dossiererstellung oder der Studienplanung als von essenzieller Bedeutung.</p>	

### **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. IQWiG. (2021) IQWiG-Berichte – Nr. 1175 - Isatuximab (multiples Myelom, nach  $\geq 1$  Vortherapie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (frühe Nutzenbewertung). Im Internet unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4729/2021-05-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Isatuximab\\_D-676.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4729/2021-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Isatuximab_D-676.pdf) [Zugriff am: 24.08.2021]
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. (2021) Modul 4 B - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Isatuximab (Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Carfilzomib u. Dexamethason). Im Internet unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/685/> [Zugriff am: 24.08.2021]
3. G-BA. (2021) Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlagen in der Anlage II zum 5. Kapitel. Im Internet unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4904/2021-06-17\\_VerfO\\_Einleitung-SN\\_Modulvorlage-Anlage-II-Kap-5.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4904/2021-06-17_VerfO_Einleitung-SN_Modulvorlage-Anlage-II-Kap-5.pdf) [Zugriff am: 24.08.2021]
4. G-BA. (2021) Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Verfahrensordnung: Änderung der Modulvorlage in der Anlage II zum 5. Kapitel. Im Internet unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7640/2021-06-17\\_VerfO\\_Einleitung-SN\\_Modulvorlage-Anlage-II-Kap-5\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7640/2021-06-17_VerfO_Einleitung-SN_Modulvorlage-Anlage-II-Kap-5_TrG.pdf) [Zugriff am: 24.08.2021]
5. IQWiG. (2020) Allgemeine Methoden Version 6.0. Im Internet unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-version-6-0.pdf?rev=180500> [Zugriff am: 24.08.2021]
6. Carrasco-Labra A, Devji T, Qasim A et al. (2020) Minimal important difference estimates for patient-reported outcomes: A systematic survey. *Journal of Clinical Epidemiology*.
7. Coens C, Pe M, Dueck AC et al. (2020) International standards for the analysis of quality-of-life and patient-reported outcome endpoints in cancer randomised controlled trials: recommendations of the SISAQOL Consortium. *The Lancet Oncology*; 21: e83-e96
8. Devji T, Carrasco-Labra A, Qasim A et al. (2020) Evaluating the credibility of anchor based estimates of minimal important differences for patient reported outcomes: instrument development and reliability study. *Bmj*; 369
9. Prinsen CA, Mokkink LB, Bouter LM et al. (2018) COSMIN guideline for systematic reviews of patient-reported outcome measures. *Quality of Life Research*; 27: 1147-1157
10. Reni M, Braverman J, Hendifar A et al. (2021) Evaluation of Minimal Important Difference and Responder Definition in the EORTC QLQ-PAN26 Module for Assessing Health-Related Quality of Life in Patients with Surgically Resected Pancreatic Adenocarcinoma. *Annals of surgical oncology*. 1-10
11. Europäische Arzneimittel-Agentur. (2005) Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products.

12. Europäische Arzneimittel-Agentur. (2016) Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. Im Internet unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf) [Zugriff am: 24.08.2021]
13. EUnetHTA. (2015) Endpoints used for Relative Effectiveness Assessment: Clinical Endpoints. November 2015
14. Brazier J, Longworth L. (2017) NICE DSU Technical Support Document 8: an introduction to the measurement and valuation of health for NICE submissions.
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. (2017) Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies: Canada 4th Edition. Im Internet unter: <https://cadth.ca/node/101497> [Zugriff am: 24.08.2021]
16. Haute Autorité de Santé. (2018) Evaluation of Health Technologies at HAS: Role of Quality of Life. Im Internet unter: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2883073/fr/evaluation-des-technologies-de-sante-a-la-has-place-de-la-qualite-de-vie](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2883073/fr/evaluation-des-technologies-de-sante-a-la-has-place-de-la-qualite-de-vie) [Zugriff am: 24.08.2021]
17. IQWiG. (2020) Daratumumab (neu diagnostiziertes multiples Myelom, Stammzelltransplantation nicht geeignet) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Im Internet unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/521/> [Zugriff am: 24.08.2021]

## 5.5 Stellungnahme der Karyopharm Therapeutics Inc.

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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Karyopharm Therapeutics Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</b></p> <p>Isatuximab (Sarclisa®) als Dreifachkombination mit Carfilzomib und Dexamethason wurde im Jahr 2021 von der EMA zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, zugelassen [1]. Grundlage für die Zulassung war die pivotale randomisierte, kontrollierte Studie (RCT) IKEMA, in der Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason im Interventionsarm gegen die Zweifachkombination Carfilzomib und Dexamethason im Kontrollarm verglichen wurde. Im Rahmen eines dem Nutzenbewertungsverfahren vorausgehenden Beratungsgespräch mit dem G-BA im Juli 2020 wurde der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH folgende zVT mitgeteilt [2]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder</li> <li>• Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>• Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>• Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>• Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> </ul>	<p><u>Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder</li> <li>- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul> <p>Für Carfilzomib wurde in den Nutzenbewertungen mit Beschluss vom 15. Februar 2018 jeweils ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowohl für die Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid plus Dexamethason als auch für die Zweifachkombination mit Dexamethason gegenüber Bortezomib</p>

Stellungnehmer: Karyopharm Therapeutics Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>• Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>• Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul> <p>Aus Sicht von Karyopharm Therapeutics Inc. (Karyopharm) haben diese zVT-Optionen auch weiterhin ihre Gültigkeit in der Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Dies wird im Folgenden begründet:</p> <p>Zwar gewinnen bei der Therapie des rezidivierten/refraktären Multiplem Myeloms entsprechend der S3-Leitlinie Multiples Myelom in der Konsultationsfassung vom Juni 2021 Triple-Kombinationstherapien aus zwei neuen Substanzen (monoklonale Anti-CD38-Antikörper, immunmodulierende Substanzen(IMiDs), Proteasom-inhibitoren (PIs)) und einem Steroid (i. d. R. Dexamethason) zunehmend an Bedeutung [3]. Diese Therapien können jedoch nicht bei jedem Patienten angewendet werden. So müssen bei der Wahl, der eingesetzten Therapien alle krankheits-, patienten- und therapiespezifischen Faktoren, wie der Myelom-Typ, das individuelle Risikoprofil und die Gesamtfitness, berücksichtigt werden. Zudem gehen Triple-Kombinationstherapien mit einem erhöhten Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse einher, sodass diese Therapien nicht für alle Patienten geeignet sind und bei höherer Therapietoxizität bzw. bei einem häufigeren Auftreten von Nebenwirkungen die Lebensqualität nachhaltig negativ beeinflussen können [3].</p>	<p>plus Dexamethason festgestellt. Demgegenüber ist ein Zusatznutzen für Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason gegenüber Carfilzomib und Dexamethason nicht belegt (Beschluss vom 15. Juli 2021), weshalb diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird.</p> <p>In der Nutzenbewertung zu Daratumumab wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 für die Kombinationstherapie Daratumumab mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib und Dexamethason als auch für die Kombinationstherapie Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid und Dexamethason jeweils ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. April 2022 befristet.</p> <p>Für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 für Patientinnen und Patienten nach mindestens einer vorangegangenen Therapie gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.</p> <p>Aufgrund von unterschiedlichen Toxizitätsprofilen, die therapierelevant sein können, wird den Zweifachkombinationen von Bortezomib und Lenalidomid weiterhin, d.h. auch nach der Einführung von neuen Behandlungsoptionen, ein entsprechender Stellenwert beigemessen. Eine Monotherapie mit Bortezomib wird aufgrund der bezüglich des Gesamtüberlebens nachgewiesenen Unterlegenheit in relevanten Leitlinien dagegen nicht mehr als Therapieoption empfohlen und wird somit nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p>

Stellungnehmer: Karyopharm Therapeutics Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Weitere Leitlinien geben ähnliche Empfehlungen. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie-(DGHO)-Leitlinie beschreibt ebenfalls vielfältige Therapieoptionen aus Dreifach- und Zweifachkombinationen, die an das Krankheitsbild, die Vortherapie(n) und Komorbiditäten der Patienten angepasst werden sollten [4]. Ebenso empfiehlt die ASCO (American Society of Clinical Oncology) and CCO (Cancer Care Ontario) Joint Clinical Practice Guideline, dass die Behandlung des rezidivierten Myeloms patientenindividuell unter Berücksichtigung früherer Therapien und der Toleranz des Patienten gegenüber einer erhöhten Toxizität der Triple-Kombinationstherapien erfolgen sollte [5]. Die Nachteile solcher Toxizitätseffekte der Triple-Kombinationstherapien wurden auch in der frühen Nutzenbewertung des G-BA des Triplets Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason erkannt und als patientenrelevant bewertet [6]. Nicht zuletzt zeigt die aktuelle NCCN-Leitlinie eine umfangreiche Liste an möglichen Zweifach bzw. Dreifach-Therapieoptionen auf, die je nach individuellem Risikoprofil eingesetzt werden können [7].</p> <p>Auch der G-BA schreibt den Zweifachkombinationen, und insbesondere der Kombination aus Bortezomib und Dexamethason, weiterhin einen hohen Stellenwert zu. So hat der G-BA in seinen Tragenden Gründen zu den Nutzenbewertungsverfahren von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason [6] und auch kürzlich von Carfilzomib in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason unter anderem die Relevanz von Bortezomib und Dexamethason begründet [8]. Dass dies auch weiterhin für die zweite und spätere Behandlungslinien im Multiplem Myelom zutrifft, bestätigt der G-BA erneut durch die Festlegung der zVT in der vorliegenden Nutzenbewertung von</p>	<p>Pomalidomid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert bei Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapie, darunter Lenalidomid. In der entsprechenden Nutzenbewertung mit Beschluss vom 5. Dezember 2019 konnte zu dieser Kombination bei den benannten Patienten kein Zusatznutzen im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt werden. Daher wird diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.</p> <p>In der Nutzenbewertung von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason konnte mit Beschluss vom 6. Juli 2017 festgestellt werden, dass ein Zusatznutzen für Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom nach mindestens einer Vortherapie gegenüber Lenalidomid und Dexamethason vorliegt, dieser jedoch nicht quantifizierbar ist. Die Geltungsdauer des entsprechenden Beschlusses vom 6. Juli 2017 wurde bis zum 1. November 2021 befristet. Daher wird auch diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.</p> <p>Die Kombinationstherapie aus Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason wurde im Juni 2021 zugelassen. Das Nutzenbewertungsverfahren ist derzeit laufend. Aus der vorliegenden Evidenz gehen keine Empfehlungen für diese Kombination hervor, sodass der Stellenwert dieser Kombination in der Behandlung des multiplen Myeloms derzeit noch nicht bewertbar ist und auch diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird.</p> <p>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason, Panobinostat in</p>

Stellungnehmer: Karyopharm Therapeutics Inc.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason [9] aber auch in der zeitgleich veröffentlichten Nutzenbewertung von Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason [10]. Entsprechend dieser Verfahren stellt die Zweifachkombination aus Bortezomib und Dexamethason aufgrund von unterschiedlichen therapierelevanten Toxizitätsprofilen der verschiedenen Therapieoptionen auch nach der Einführung von neuen Behandlungsoptionen weiterhin eine wichtige Alternative bei der Behandlung des rezidivierten/refraktären Multiplem Myeloms dar [8].</p> <p>Karyopharm stimmt dieser Einschätzung zu, dass diese Relevanz weiterhin besteht und weist weiterhin darauf hin, dass die Kombination aus Bortezomib und Dexamethason ein ausgesprochen gut bekanntes Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil aufweist, was es als soliden Bestandteil des klinischen Alltags in der Myelom-Behandlung rechtfertigt.</p>	<p>Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason sowie die Monotherapien mit Daratumumab, Belantamab Mafodotin und Selinexor sind entsprechend ihres Zulassungsstatus und der vorliegenden Evidenz erst nach mindestens zwei bzw. vier vorausgegangenen Therapien angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation gegenüber Personen, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, besteht. Die genannten Kombinationen werden nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.</p> <p>Entsprechend der Empfehlungen aus Leitlinien und unter Berücksichtigung des jeweiligen Zulassungsstatus stellen für Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, die Kombinationen von Bortezomib mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib mit Dexamethason oder Lenalidomid mit Dexamethason oder Elotuzumab mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib mit Lenalidomid und Dexamethason oder Carfilzomib mit Dexamethason oder Daratumumab mit Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab mit Bortezomib und Dexamethason gleichermaßen zweckmäßige Therapieoptionen dar.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Karyopharm Therapeutics Inc.

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

## Literaturverzeichnis

1. Sanofi (2021): SARCLISA® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: 2021 [Zugriff: 27.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Sanofi (2021): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Isatuximab (SARCLISA®) - Modul 3B. [Zugriff: 30.08.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4723/2021\\_05\\_07\\_Modul3B\\_Isatuximab.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4723/2021_05_07_Modul3B_Isatuximab.pdf).
3. Leitlinienprogramm Onkologie (2021): S3-Leitlinie – Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom – Langversion 1.01 (Konsultationsfassung) – Juni 2021 – AWMF-Registernummer: 018/035OL [Zugriff: 26.07.2021]. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/018-035OLI\\_KF\\_S3\\_Multiples\\_Myelom\\_2021-06.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-035OLI_KF_S3_Multiples_Myelom_2021-06.pdf)
4. DGHO (2018): Onkopedia-Leitlinie – Multiples Myelom. [Zugriff: 23.07.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
5. Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al. (2019): Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO joint clinical practice guideline. Journal of Clinical Oncology; 37(14):1228-63.
6. G-BA (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom) [Zugriff: 03.08.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6198/2019-12-05\\_AM-RL-XII\\_Pomalidomid\\_D-456\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6198/2019-12-05_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-456_TrG.pdf).
7. NCCN (2021): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) – Multiple Myeloma –Version 7.2021 – April 26, 2021. [Zugriff: 26.07.2021]. URL: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf).
8. G-BA (2021): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Daratumumab und Dexamethason) [Zugriff: 26.07.2021]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7679/2021-07-15\\_AM-RL-XII\\_Carfilzomib\\_D-617\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7679/2021-07-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-617_TrG.pdf).
9. G-BA (2021): Zweckmäßige Vergleichstherapie für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason. [Zugriff: 16.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/685/#zweckmaessige-vergleichstherapie>.
10. G-BA (2021): Zweckmäßige Vergleichstherapie für Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason. [Zugriff: 16.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/687/#zweckmaessige-vergleichstherapie>.

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

Datum	03.09.2021
Stellungnahme zu	Isatuximab / Sarclisa Vorgangsnummer: 2021-05-15-D-676
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Isatuximab (Sarclisa®) ist in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason indiziert zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.<sup>1</sup> Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason erfolgte am 16.08.2021 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).<sup>2</sup></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt in seinem Dossier Ergebnisse aus der randomisierten kontrollierten Studie IKEMA zur Untersuchung von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (IsaKd) gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd) vor. Sowohl beim progressionsfreien Überleben (PFS) als auch beim Gesamtansprechen (ORR) wurde in der Studie unter IsaKd jeweils eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu Kd festgestellt.</p> <p>Vor dem Hintergrund dieser Evidenz wird die Bewertung des IQWiG dem Zusatznutzen von IsaKd in der vorliegenden Indikation aus Sicht von BMS nicht gerecht. Mit Pomalidomid (Imnovid®) und Lenalidomid (Revlimid®) 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, zu der Dossierbewertung von Isatuximab Stellung zu nehmen.</p>	<p>Die einleitenden Anmerkungen des pharmazeutischen Unternehmers 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. 24	<p><b>Endpunkt Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Anmerkung von BMS:</p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Bewertung den Endpunkt PFS nicht ein, obwohl er vom pU als primärer Endpunkt der Studie IKEMA angegeben wurde. Nach Überzeugung von BMS handelt es sich beim PFS in der Indikation Multiples Myelom um einen patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>Eine Progression stellt für Patienten mit Multiplem Myelom - insbesondere für diejenigen mit fortgeschrittener, refraktärer Erkrankung und damit schlechter Prognose - ein negatives Ereignis mit direkt spürbaren Folgen dar. So bestätigen Patienten, dass die Verzögerung der Progression einen positiven psychologischen wie auch körperlich spürbaren Effekt (Symptomverbesserung) hat.<sup>3</sup> Ein Progress, auch wenn er vorerst labordiagnostisch identifiziert wurde, zieht im Allgemeinen Endorganschäden und damit einhergehende Symptome nach sich. Insbesondere seien hier die sogenannten CRAB-Kriterien genannt (Calcium, Renal, Anemia, Bone), welche die hauptsächlich auftretenden Progressfolgen zusammenfassen. Diese beinhalten osteolytische Knochenerkrankungen mit einhergehenden Schmerzen und/oder</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie IKEMA dar. Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien durch ein unabhängiges Prüfkomitee.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (Isa-Kd) gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nach</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>Frakturen, Hyperkalzämie mit Folgen wie Übelkeit, Herzrhythmusstörungen, Somnolenz und Koma, sowie myelominduzierte Nierenschädigung aufgrund des akkumulierenden M-Proteins und Anämie als Konsequenz der durch die Knochenmarksinfiltration und weitere pathologische Prozesse gestörten Hämatopoese.<sup>4</sup> Insofern kann auch ein biochemischer Progress, d.h. ein solcher, der über einen Anstieg des M-Proteins nachgewiesen wird, im fortgeschrittenen Zustand der Erkrankung als Therapieindikation gewertet werden, um dem Auftreten oder zumindest der Verschlechterung der genannten Endorganschäden vorzubeugen und die dadurch bedingte Einschränkung der Lebensqualität der Patienten zu vermeiden.<sup>5</sup> Im gesamten Feld der Onkologie wird das PFS in klinischen Studien als wesentlicher Endpunkt verwendet und von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als relevant angesehen.<sup>6,7,8</sup> Experten der IMWG sowie deutsche Therapiehandbücher bezeichnen das PFS als Endpunkt der Wahl zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Therapie bei fortgeschrittenem, refraktärem Multiplen Myelom.<sup>Fehler! Textmarke nicht definiert.,9,10</sup></p> <p>Bereits eine labordiagnostische Progression weist oftmals statistisch signifikante, negative Auswirkungen auf die Lebensqualität eines</p>	<p>IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt, da selbst bei einer Berücksichtigung des vorliegenden Ergebnisses zum PFS in der Gesamtbewertung die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bliebe. Dem liegt zugrunde, dass die vorliegenden Daten aus der Studie IKEMA keine statistisch signifikanten Ergebnisse bei den Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen. Demnach war das verlängerte PFS nicht mit einem Vorteil hinsichtlich dieser Endpunkte verbunden. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Ein statistisch signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben konnte zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung vorliegenden Datenschnittes nicht gezeigt werden. Vor diesem Hintergrund wird das vorliegende Ausmaß des Effektes auf das PFS nicht als hinreichend bewertet, um in der Gesamtaussage zu einer anderen Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu gelangen.</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>Patienten mit Multiplem Myelom aus. In einer Metaanalyse von 153 Studien wurde gezeigt, dass beim Multiplen Myelom das PFS mit dem Gesamtüberleben der Patienten korreliert. Ein Monat PFS-Verlängerung übersetzte sich demnach im Mittel in einen Gewinn von 2,5 Monaten Gesamtüberleben.<sup>11</sup> Eine Progression der Erkrankung zieht im Allgemeinen, insbesondere wenn die vorhergehende progressionsfreie Zeit kurz war, eine Therapieänderung nach sich.<sup>12</sup> Ein Therapiewechsel geht mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für den Patienten einher.<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b> Aus Hulin et al. geht hervor, dass jede weitere Krankheitsprogression für die Patienten mit einer stärkeren Verzweiflung, Hoffnungslosigkeit und Depression verbunden ist, insbesondere da sie realisieren, dass nach und nach alle möglichen Therapieregime ausgeschöpft sind, aber die Erkrankung nicht mehr ausreichend kontrolliert wird.<sup>13</sup></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung des PFS als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation des Multiplen Myeloms.</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)
S. 24	<p><b>Endpunkt Ansprechen</b></p> <p>Anmerkung von BMS:</p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Bewertung den Endpunkt Gesamtansprechrates (ORR) nicht ein. Nach Überzeugung von BMS handelt es sich beim Ansprechen in der Indikation Multiples Myelom um einen patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>Das unmittelbare Ziel der Behandlung des symptomatischen Multiplen Myeloms ist das Erreichen eines bestmöglichen Ansprechens mit rascher Symptomkontrolle und der Normalisierung Myelom-bedingter Komplikationen.<sup>14</sup> Eine Reduktion der Myelomzellen im Knochenmark und der M-Proteinkonzentration sind gemäß den International Myeloma Working Group (IMWG) Kriterien, die primären Parameter zur Bestimmung des Ansprechens auf eine Therapie.<sup>15</sup> Die therapiebedingte Reduktion der Myelomzellen, wie sie bei einem tiefen Ansprechen erreicht wird, spiegelt sich primär in der Senkung des M-Proteins im Blut oder Urin wider. Ein rasches Ansprechen und die damit einhergehende Reduktion der Tumormasse ist somit ein bedeutender Aspekt bei der Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom und verbessert die Symptomatik der Patienten entsprechend.</p>	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

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>Studiendaten zeigen, dass das Ansprechen in Form einer tiefgehenden Remission sowie eine möglichst lange Verzögerung der Krankheitsprogression die Morbidität der Patienten senken und die Lebensqualität der Patienten bewahren oder verbessern kann.<sup>16,17,18</sup> Zudem zeigt sich, dass eine tiefgehende Remission darüber hinaus mit einer verbesserten Prognose für das Gesamtüberleben einhergeht.<sup>Fehler! Textmarke nicht definiert.,Fehler! Textmarke nicht definiert.,20,21,22,23</sup></p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung der Gesamtansprechrates als patientenrelevanter Endpunkt in der Indikation des Multiplen Myeloms.</p>	

## Literaturverzeichnis

<sup>1</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sarclisa-epar-product-information_en.pdf)

<sup>2</sup> [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4729/2021-05-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Isatuximab\\_D-676.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4729/2021-05-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Isatuximab_D-676.pdf)

<sup>3</sup> SCHMIDT, U. & JUNG CURT, A. 2013. Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte. Market Access & Health Policy, 19-20.

<sup>4</sup> ABEDINPOUR, F., OSTERMANN, H. & FISCHER, N. 2012. Klinik. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom. München: W. Zuckschwerdt Verlag.

<sup>5</sup> STRAKA, C., ODUNCU, et al. 2012. Therapeutisches Konzept. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom. München: W. Zuckschwerdt Verlag.

<sup>6</sup> 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

<sup>7</sup> EUROPEAN MEDICINE AGENCY (EMA). 2017. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/11/WC500238764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf), abgerufen am: 05.01.2021.

<sup>8</sup> FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). 2018. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>, abgerufen am: 05.01.2021.

<sup>9</sup> ANDERSON K.C., KYLE R.A., et al. 2008. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. Leukemia 22(2): 231-239.

<sup>10</sup> STRAKA C. & SCHMIDMAIER A. 2017a. Endpunkte klinischer Studien. MANUAL Multiples Myelom. In: Straka, C.&Dietzfelbinger, H. (editors). München. W. Zuckschwerdt Verlag.

<sup>11</sup> FELIX, J., ARAGAO, F., ALMEIDA, J. M., CALADO, F. J. M., FERREIRA, D., PARREIRA, A. B. S., RODRIGUES, R. & RIJO, J. F. R. 2013. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. BMC Cancer, 13, 122.

<sup>12</sup> PALUMBO, A. & ANDERSON, K. 2011. Multiple myeloma. N Engl J Med, 364, 1046-60.

<sup>13</sup> HULIN C., HANSEN T., et al. 2017. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. Leuk Res 59: 75-84.

<sup>14</sup> DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE E.V. (DGHO). 2018. Multiples Myelom: Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 05.01.2021.

<sup>15</sup> KUMAR S., PAIVA B., ANDERSON K. C., DURIE B., LANDGREN O., MOREAU P., MUNSHI N., LONIAL S., BLADÉ J., MATEOS M.-V., DIMOPOULOS M., KASTRITIS E., BOCCADORO M., ORLOWSKI R., GOLDSCHMIDT H., SPENCER A., HOU J., CHNG W. J., USMANI S. Z., ZAMAGNI E., SHIMIZU K., JAGANNATH S., JOHNSEN H. E., TERPOS E., REIMAN A., KYLE R. A., SONNEVELD P., RICHARDSON P. G., MCCARTHY P., LUDWIG H., CHEN W., CAVO M., HAROUSSEAU J.-L., LENTZSCH S., HILLEGASS J., PALUMBO A., ORFAO A., RAJKUMAR S. V., MIGUEL J. S. UND AVET-LOISEAU, HERVE 2016. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. The Lancet Oncology 17(8): e328-e346.

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

## 5.7 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	06.09.2021
Stellungnahme zu	Isatuximab / Sarclisa® in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
Stellungnahme von	Amgen GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In seiner Bewertung hat das IQWiG den positiven Trend im Gesamtüberleben nicht in der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt (siehe S. 34 und S. 41).</p> <p>Aus bisherigen Studien im multiplen Myelom kann abgeleitet werden, dass ein signifikanter Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) und zusätzlich ein positiver Trend im Gesamtüberleben zum Zeitpunkt einer Interimanalyse, sehr wahrscheinlich mit einem signifikanten Überlebensvorteil in der finalen Analyse einhergeht. Dies konnte unter anderem für Carfilzomib sowohl in der ASPIRE-Studie als auch in der ENDEAVOR-Studie gezeigt werden (Amgen 2017a, Amgen 2017b, G-BA 2018). Ein längeres PFS ist mit einer Verlängerung im Gesamtüberleben assoziiert.</p> <p>Der positive Trend im Gesamtüberleben sollte deshalb in der Zusatznutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>In seiner Bewertung hat das IQWiG den Endpunkt PFS nicht in die Ableitung des Zusatznutzens eingeschlossen (siehe S. 23ff). Der Endpunkt PFS und damit die Bestimmung der Progression in der Studie IKEMA wurde anhand der IMWG-Kriterien definiert.</p> <p>Beim Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression zusammensetzt. Die Patientenrelevanz des Ereignisses Tod ist unbestritten. Das Ereignis Krankheitsprogression ist für den betroffenen Patienten ebenfalls schwerwiegend und relevant – insbesondere auch nach der Primärtherapie. Eine klinische Krankheitsprogression bedeutet in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung von</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie IKEMA dar. Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien durch ein unabhängiges Prüfkomitee.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Symptomen und damit eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Verkürzung der Lebenserwartung (Jordan et al. 2013, Ludwig et al. 2014, Mols et al. 2012). Daher ist die Verlängerung der Zeit bis zur Progression und die Ausweitung der symptomfreien Zeit ein primäres Therapieziel (DGHO 2018), insbesondere, da es sich beim multiplen Myelom trotz aller Fortschritte in den vergangenen Jahren durch neue Medikamente und Kombinationen im absolut überwiegenden Fall noch um eine unheilbare Erkrankung handelt.</p> <p>Die Krankheitsprogression ist u.a. definiert durch die Entstehung neuer oder die Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmozytome. Dies sind für die Betroffenen kritische Ereignisse, die mit Schmerzen, Frakturgefahr und Hyperkalzämie einhergehen können. Knochenschmerzen und -frakturen sowie Fatigue haben nachgewiesenermaßen den größten negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit von Patienten mit multiplen Myelom (Jordan et al. 2013). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Störungen des Zentralnervensystems bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (Ralston et al. 1990). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark assoziiert. Dies bedingt eine Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen und schwächt das Immunsystem, wodurch Anämie-bedingte Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Tachykardie begünstigt werden und teils schwere Infektionen auftreten können. Der Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und / oder Urin ist ein weiterer Parameter zur Messung der Krankheitsprogression. Das M-Protein bezeichnet funktionslose Immunglobuline (auch Teile davon,</p>	<p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (Isa-Kd) gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunkt Komponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt, da selbst bei einer Berücksichtigung des vorliegenden Ergebnisses zum PFS in der Gesamtbewertung die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bliebe. Dem liegt zugrunde, dass die vorliegenden Daten aus der Studie IKEMA keine statistisch signifikanten Ergebnisse bei den Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen. Demnach war das verlängerte PFS nicht mit einem Vorteil hinsichtlich dieser Endpunkte verbunden. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Ein statistisch</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sog. Leichtketten), die von entarteten Plasmazellen produziert werden und im Falle von Leichtketten bei höherer Konzentration in den Nieren ausfallen und zu Niereninsuffizienz bis hin zu Nierenversagen und Dialysepflicht führen können (Dimopoulos et al. 2008, Stringer et al. 2011).</p> <p>Ein Aufschub der Progression stellt daher ein patientenrelevantes Therapieziel gerade bei mehrfach rezidivierenden malignen Erkrankungen dar und ist insbesondere in klinischen Studien mit kurzer Beobachtungsdauer ein wichtiger Endpunkt, um Aussagen zur Effektivität einer Therapie zu ermöglichen (DGHO 2013). Auch die Zulassungsbehörden (EMA 2019, FDA 2018) sehen den Endpunkt als relevant an und er ist gerade beim multiplen Myelom als ein wichtiges Therapieziel anerkannt (DGHO 2018).</p> <p>Insgesamt sollte der Endpunkt PFS aufgrund der Relevanz für Myelompatienten uneingeschränkt als patientenrelevant in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben konnte zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung vorliegenden Datenschnittes nicht gezeigt werden. Vor diesem Hintergrund wird das vorliegende Ausmaß des Effektes auf das PFS nicht als hinreichend bewertet, um in der Gesamtaussage zu einer anderen Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu gelangen.</p>
<p>In seiner Bewertung hat das IQWiG den Endpunkt minimale Resterkrankung (MRD)-Negativität bis zu einem Wert von <math>10^{-5}</math> nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe S. 23ff).</p> <p>Der MRD-Status gilt als Maß für die Tumorbelastung des Patienten und wird zur Prognose des Rezidivrisikos herangezogen (FDA 2020, G-BA 2020). Die Bestimmung des MRD-Status mit Hilfe von Durchflusszytometrie oder Next Generation Sequencing (NGS) bei Patienten, die nach aktuellen IMWG Kriterien eine komplette Remission erreicht haben, ermöglicht eine noch sensitivere bzw. tiefergehende Bestimmung der verbliebenen Krankheitslast (Davies 2017, DGHO 2018). Ein negativer MRD-Status spricht für ein sehr effektives Ansprechen und</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>geht aufgrund der starken Krankheitsreduktion mit einem deutlich verbesserten Gesundheitszustand und Lebensqualität eines Patienten einher (Avet-Loiseau et al. 2018, Panjabi et al. 2020).</p> <p>Die übereinstimmende Expertenmeinung ist, dass die MRD-Negativität in hohem Maße mit einem verlängerten PFS und Gesamtüberleben des Patienten zusammenhängt (G-BA 2020, Mina et al. 2020). Dies wird in einer aktuellen Meta-Analyse bestätigt, in der die MRD-Negativität mit einer signifikanten Verbesserung beim PFS sowie beim Gesamtüberleben verbunden ist (Munshi et al. 2020). Ein negativer MRD-Status bei nachgewiesener kompletter Remission wird in Zukunft verstärkt Einfluss auf Dauer, Intensität und Länge einer Therapie in Studien haben (Moreau et al. 2017).</p> <p>Daher ist die MRD-Negativität in der Behandlung des multiplen Myeloms von besonderer Relevanz für die Patienten und sollte als ein patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung herangezogen werden.</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

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

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

1. Amgen 2017a. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V -Carfilzomib (Kyprolis®) - Modul 4 A. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2025/2017-08-14\\_Modul4A\\_Carfilzomib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2025/2017-08-14_Modul4A_Carfilzomib.pdf), abgerufen am: 24.08.2021.
2. Amgen 2017b. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V -Carfilzomib (Kyprolis®) - Modul 4 B. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2027/2017-08-14\\_Modul4B\\_Carfilzomib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2027/2017-08-14_Modul4B_Carfilzomib.pdf), abgerufen am: 24.08.2021.
3. Avet-Loiseau, H., He, J., Gries, K. S., Pei, H., Saha, S., Chiu, C., Cote, S. and Lam, A. 2018. The Relationship between Minimal Residual Disease and Patient Reported Outcomes in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. Blood 132(Supplement 1): 3273-3273.
4. Davies, F. E. 2017. Is molecular remission the goal of multiple myeloma therapy? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2017(1): 205-211.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e V. (DGHO) 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Verfügbar unter: [https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf), abgerufen am: 24.08.2021.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e V. (DGHO) 2018. Multiples Myelom Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung). Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/pdf/20180918-051944.pdf>, abgerufen am: 24.08.2021.
7. Dimopoulos, M. A., Kastiris, E., Rosinol, L., Bladé, J. and Ludwig, H. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. Leukemia 22(8): 1485-1493.
8. European Medicines Agency (EMA) 2019. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products, EMA/CHMP/205/95 Rev.6. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf), abgerufen am: 24.08.2021.
9. Food and Drug Administration (FDA) 2018. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>, abgerufen am: 24.08.2021.
10. Food and Drug Administration (FDA) 2020. Hematologic Malignancies: Regulatory Considerations for Use of Minimal Residual Disease in Development of Drug and Biological Products for Treatment Guidance for Industry. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/134605/download>, abgerufen am: 24.08.2021.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der

- 50 Mio. Euro-Grenze). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3220/2018-02-15\\_AM-RL-XII\\_Carfilzomib\\_D-302\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3220/2018-02-15_AM-RL-XII_Carfilzomib_D-302_BAnz.pdf), abgerufen am: 24.08.2021.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Daratumumab (D-521 + D-522). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-522/2020-06-22\\_Wortprotokoll\\_Daratumumab\\_D-522.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-522/2020-06-22_Wortprotokoll_Daratumumab_D-522.pdf), abgerufen am: 24.08.2021.
  13. Jordan, K., Proskorovsky, I., Lewis, P., Ishak, J., Payne, K., Lordan, N., Kyriakou, C., Williams, C. D., Peters, S. and Davies, F. E. 2013. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer* 22(2): 417-426.
  14. Ludwig, H., Miguel, J. S., Dimopoulos, M. A., Palumbo, A., Garcia Sanz, R., Powles, R., Lentzsch, S., Ming Chen, W., Hou, J., Jurczynszyn, A., Romeril, K., Hajek, R., Terpos, E., Shimizu, K., Joshua, D., Hungria, V., Rodriguez Morales, A., Ben-Yehuda, D., Sondergeld, P., Zamagni, E. and Durie, B. 2014. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 28(5): 981-992.
  15. Mina, R., Oliva, S. and Boccadoro, M. 2020. Minimal Residual Disease in Multiple Myeloma: State of the Art and Future Perspectives. *Journal of clinical medicine* 9(7).
  16. Mols, F., Oerlemans, S., Vos, A. H., Koster, A., Verelst, S., Sonneveld, P. and van de Poll-Franse, L. V. 2012. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol* 89(4): 311-319.
  17. Moreau, P. and Zamagni, E. 2017. MRD in multiple myeloma: more questions than answers? *Blood cancer journal* 7(12): 639.
  18. Munshi, N. C., Avet-Loiseau, H., Anderson, K. C., Neri, P., Paiva, B., Samur, M., Dimopoulos, M., Kulakova, M., Lam, A., Hashim, M., He, J., Heeg, B., Ukropec, J., Vermeulen, J., Cote, S. and Bahlis, N. 2020. A large meta-analysis establishes the role of MRD negativity in long-term survival outcomes in patients with multiple myeloma. *Blood advances* 4(23): 5988-5999.
  19. Panjabi, S., Gebregergish, S., Abbas, Z., Buchanan, J. and Yuan, Z. 2020. PCN321 Relationship between Minimal Residual Disease (MRD) and patient outcomes in Haematology indications; a targeted literatur review. *Value in Health* 23: 80-81.
  20. Ralston, S. H., Gallacher, S. J., Patel, U., Campbell, J. and Boyle, I. T. 1990. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 112(7): 499-504.
  21. Stringer, S., Basnayake, K., Hutchison, C. and Cockwell, P. 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res* 2011: 493697.

## 5.8 Stellungnahme der Roche Pharma AG

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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

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

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche Pharma AG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 6, Abschn itte 3 und 7	<p>Anmerkung:</p> <p>In der Dossierbewertung A21-60 vom 12.08.2021 zu Isatuximab (Multiples Myelom, Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason, eine vorausgegangene Therapie) zieht das IQWiG das vom PU vorgelegte Response-Kriterium von 10% für die Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 bei der Beurteilung des Zusatznutzens heran.</p> <p>Da es sich hierbei um eine validierte und anerkannte Response-Schwelle handelt, begrüßt Roche dieses Vorgehen sehr und ist der Ansicht, dass dies auch zukünftig für den EORTC QLQ-C30 Fragebogen sowie das Zusatzmodul -MY20 beibehalten werden sollte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Keine</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## **Literaturverzeichnis**

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Isatuximab (multiples Myelom, nach  $\geq 1$  Vortherapie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0; 12.8.2021.

## 5.9 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Datum	06.09.2021
Stellungnahme zu	Isatuximab Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, nach mind. 1 Vortherapie, Kombination mit Carfilzomib u. Dexamethason
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Prinzregentenplatz 9 81675 München

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.08.2021 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) durchgeführte Nutzenbewertung gem. §35a SGB V für den Wirkstoff Isatumximab (Handelsname: Sarclisa) in Kombination mit Carfilzomib u. Dexamethason im Anwendungsgebiet des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer mit zugelassenen Arzneimitteln zur Behandlung des Multiplen Myeloms im Markt (Wirkstoff Belantamab-Mafodotin) nimmt GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG gemäß Kap. 5 §19 VerfO G-BA zu allgemeinen Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Hintergrund:</b> Isatumximab ist zugelassen in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Reihe von verschiedenen alternativen Kombinationstherapien fest.</p> <p>Das IQWiG sieht basierend auf einer Studie mit einem Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die Bewertung ergibt sich aus einer Abwägung des positiven Effekts bei Lebensqualität sowie positiver und negativer Effekte bei Nebenwirkungen.</p>	
<p><b>Berücksichtigung wichtiger Wirksamkeitsendpunkte für die Nutzenbewertung</b></p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG weicht in seiner Bewertung in der Auswahl von patientenrelevanten Endpunkten von der Auswahl des pharmazeutischen Unternehmers ab. Wichtige Therapievor-teile, die sich in der Studie IKEMA zeigen, werden vom IQWiG somit nicht berücksichtigt.</p> <p>Diese Therapievor-teile zeigen sich in der statistisch signifikanten Reduktion des Risikos für eine Progression oder Tod um 40 % zugunsten von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason im Vergleich zu Carfilzomib und Dexamethason (HR = 0,53; 95%-KI [0,36; 0,79]).</p> <p>Zudem konnte ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für die Dreifachkombination bzgl. der progressionsfreien Zeit (TTP) gezeigt werden (HR = 0,50; 95%-KI [0,32; 0,76]).</p> <p>Aus Sicht von GSK stellt progressionsfreies Überleben einen wichtigen patientenrelevanten Endpunkt in der Therapie des Multiplen Myeloms dar, welcher auch von den Zulassungsbehörden anerkannt wird.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sollten die Therapievor-teile des betrachteten Wirkstoffs im Hinblick auf PFS ebenfalls für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie IKEMA dar. Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß der International Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien durch ein unabhängiges Prüfkomitee.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (Isa-Kd) gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidität“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt, da selbst bei einer Berücksichtigung des vorliegenden Ergebnisses zum PFS in der Gesamtbewertung die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bliebe. Dem liegt zugrunde, dass die vorliegenden Daten aus der Studie IKEMA</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	keine statistisch signifikanten Ergebnisse bei den Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen. Demnach war das verlängerte PFS nicht mit einem Vorteil hinsichtlich dieser Endpunkte verbunden. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Ein statistisch signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben konnte zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung vorliegenden Datenschnittes nicht gezeigt werden. Vor diesem Hintergrund wird das vorliegende Ausmaß des Effektes auf das PFS nicht als hinreichend bewertet, um in der Gesamtaussage zu einer anderen Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu gelangen.
<p><b>Anmerkung:</b></p> <p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p>Die für die Indikation: "erwachsene Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie erhalten haben" festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet laut G-BA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder</li> <li>• Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>• Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</li> </ul>	<p><u>Erwachsene Patienten mit Multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder</li> <li>- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> <li>- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li> </ul>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul> <p>Am 13. Mai 2019 hat Pomalidomid die Zulassungserweiterung für die Zweitlinientherapie des multiplen Myeloms erhalten:</p> <p><i>„Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben“</i> (<sup>1</sup>Celgene, 2020) und wurde daraufhin auch der Nutzenbewertung unterzogen.</p> <p>Die DGHO Leitlinien datieren in der aktuellen Version vom Mai 2018 und bilden diese Zulassungserweiterung (noch) nicht ab. In der</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</li> </ul> <p>oder</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</li> </ul> <p>Pomalidomid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert bei Patienten mit mindestens einer vorangegangenen Therapie, darunter Lenalidomid. In der entsprechenden Nutzenbewertung mit Beschluss vom 5. Dezember 2019 konnte zu dieser Kombination bei den benannten Patienten kein Zusatznutzen im Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt werden. Daher wird diese Kombination nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen.</p>

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Stellungnahme zu der vorläufigen Nutzenbewertung (<sup>2</sup>DGHO, 2019) dieser Indikationserweiterung stellt die DGHO aber schon fest: <i>„Pomalidomid /Bortezomib/Dexamethason erweitert das Spektrum der Therapieoptionen nach Vortherapie nach Lenalidomid um eine wirksame Kombination. Dies ist besonders im Hinblick auf den zunehmenden Einsatz von Lenalidomid und Daratumumab in der Erstlinien- und Erhaltungstherapie von Bedeutung, weil sich für so vorbehandelte Patienten das Spektrum wirksamer Therapieoptionen im ersten Rezidiv erweitert und damit auf mögliche Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen besser Rücksicht genommen werden kann.“</i></p> <p>In den kürzlich neu verfassten ESMO Leitlinien (<sup>3</sup>Dimopoulos, et al., 2021) wird diese Kombination mittlerweile als neue Behandlungsoption in der Zweitlinientherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• nach VRd in der Erstlinientherapie und im Progress dann Lenalidomid-sensitiven oder -refraktären Patienten sowie Bortezomib-sensitiven Patienten</li></ul> <p>und</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• nach DaraRd in der Erstlinientherapie und im Progress, dann unabhängig vom Lenalidomid-Status</li></ul> <p>empfohlen.</p> <p>GSK geht davon aus, dass sich hierdurch eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des <sup>4</sup>G-BA, 2021).</p>	

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die beschriebene Indikation ist um die Wirkstoffkombination „Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason“ zu erweitern.	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

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:	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

## Literaturverzeichnis

1. Celgene, Celgene Europe B.V. Fachinformation IMNOVID® Hartkapseln 2020 23.04.2021. Available from: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/014845>.
2. DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet) veröffentlicht am 16. September 2019 Vorgangsnummer 2019-06-15-D-456. 2019 07.10.2019.
3. Dimopoulos MA; Moreau P; Terpos E; Mateos M-V; Zweegman S; Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2021; 32(3): 309-22.
4. G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses 2021 06.09.2021. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO\\_2021-07-15\\_iK-2021-08-28.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2597/VerfO_2021-07-15_iK-2021-08-28.pdf).

### 5.10 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. August 2021 eine Nutzenbewertung des IQWiG zu Isatuximab (Sarclisa) von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Isatuximab ist u.a. zugelassen in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine Reihe von verschiedenen alternativen Kombinationstherapien fest. Das IQWiG sieht basierend auf einer Studie mit einem Vergleich zu Carfilzomib + Dexamethason einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die Bewertung ergibt sich aus einer Abwägung des positiven Effekts bei Lebensqualität sowie positiver und negativer Effekte bei Nebenwirkungen. Die Therapievorteile bei PFS, Therapieansprechen und MRD-Negativität werden vom IQWiG nicht gewürdigt. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist 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</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)
<p>medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	
<p><b>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG während der Corona-Pandemie / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fair-ness des AMNOG-Verfahrens</b></p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses <b>temporäre Vorgehen</b> zwischen-zeitlich mit den „<b>Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie</b>“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell</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)
<p>enthalten die IQWiG-Bewertungen <b>keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen</b>. Dennoch ist das IQWiG <b>bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben</b>. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p> <p>Der <b>Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung</b>, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, ist nach Auffassung des vfa damit <b>nicht gerechtfertigt</b>. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem dauerhaften Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Insgesamt ist es zwingend erforderlich, dass das IQWiG im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleistet und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehrt.</p>	
<p><b>Progressionsfreies Überleben ist als patientenrelevanter Endpunkt zu akzeptieren</b></p> <p>Für das progressionsfreie Überleben (PFS) liegen nach Angaben des Herstellers im Dossier signifikante Vorteile vor. Das IQWiG schließt den Endpunkt PFS aus seiner Bewertung aus, weil PFS im institutseigenen Verständnis nicht patientenrelevant sei. Be-gründet wird dies damit, dass die Beurteilung der Progression auf Basis bildgebender Verfahren</p>	<p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt den primären Endpunkt der Studie IKEMA dar. Das PFS wurde definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Zeitpunkt der ersten dokumentierten Progression der Erkrankung bzw. dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches Ereignis früher eintrat. Die Erhebung einer Krankheitsprogression erfolgte gemäß der International</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und nicht über eine von den Patienten wahrgenommenen Symptomatik geschehe. Mit der gleichen Begründung wird der Endpunkt PFS bislang auch vom G-BA in seiner bisherigen Bewertungspraxis nicht akzeptiert. Jedoch bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen im G-BA. Diese unterschiedlichen Auffassungen werden bei der Beurteilung der Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht jedoch im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen, in den der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), die medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit (AGO, DGHO, ESMO, ASCO) sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B. Cochrane Collaboration). Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-Ergebnissen stellt damit offenkundig einen Sonderweg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht damit folglich auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung „nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ erfolgen soll. Nach Auffassung des vfa ist damit der praktizierte Ausschluss des Endpunktes PFS nicht sachgerecht.</p>	<p>Myeloma Working Group (IMWG)-Kriterien durch ein unabhängiges Prüfkomitee.</p> <p>Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason (Isa-Kd) gegenüber Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien „Mortalität“ und „Morbidity“ zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Krankheitsprogression“ erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt, da selbst bei einer Berücksichtigung des vorliegenden Ergebnisses zum PFS in der Gesamtbewertung die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens unverändert bliebe. Dem liegt zugrunde, dass die vorliegenden Daten aus der Studie IKEMA keine statistisch signifikanten Ergebnisse bei den Endpunkten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen. Demnach war das verlängerte PFS nicht mit einem Vorteil hinsichtlich dieser Endpunkte verbunden. Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind diesbezüglich potenziell von Relevanz, insbesondere wenn, wie im vorliegenden Fall, eine</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	radiologisch bestimmte Krankheitsprogression mit Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität assoziiert wird. Ein statistisch signifikanter Effekt auf das Gesamtüberleben konnte zum Zeitpunkt des für die Nutzenbewertung vorliegenden Datenschnittes nicht gezeigt werden. Vor diesem Hintergrund wird das vorliegende Ausmaß des Effektes auf das PFS nicht als hinreichend bewertet, um in der Gesamtaussage zu einer anderen Feststellung zum Ausmaß des Zusatznutzens zu gelangen.

### 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:**

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Isatuximab (D-675 + D-676)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 27. September 2021

von 10:00 Uhr bis 10:52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Zietze

Frau Dr. Kiewitz

Herr Hahn

Frau Dr. Kurucz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Oncopeptides GmbH:**

Frau Sager

Frau Digel

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

Frau Dr. Barbus

Herr Strangl

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

Frau Dr. Kausche

Herr Dr. Krüger

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

Frau Land

Frau Rieder

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Ertel

Frau Dr. Floßmann

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

Frau Dr. Breuleux

Frau Dr. Kellershohn

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

Herr Dr. Fuchs

Herr Auerbach

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

Frau Dr. Hülsmans

Frau Dr. Wacker

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

Frau Prof. Dr. Weisel

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

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

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

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

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

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

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

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Sehr gerne. Vielen Dank. – Sehr geehrte Frau Dr. Behring! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und für die Gelegenheit, in diesem Rahmen die noch offenen Fragen für die Nutzenbewertungen von Isatuximab in der Rezidivsituation der zweiten und dritten Therapielinie diskutieren zu können. Zunächst möchte ich gerne kurz unsere Delegation vorstellen. Frau Dr. Kiewitz ist verantwortlich für die

Zusammenfassende  
Dokumentation

Medizin, Frau Dr. Kurucz verantwortet maßgeblich das Nutzendossier und die Stellungnahme, Herr Hahn steht für biostatistische Fragen zur Verfügung. Mein Name ist Henny Zietze und ich bin verantwortlich für die evidenzbasierte Medizin bei Sanofi.

Wir sprechen heute über Isatuximab in der Behandlung des multiplen Myeloms, einer immer noch unheilbaren Krebserkrankung. Etwa 90 Prozent der Patienten erleiden früher oder später ein Rezidiv oder sprechen auf eine Therapie unzureichend an. Das multiple Myelom ist geprägt von Phasen der Krankheitskontrolle und Phasen des Voranschreitens der Erkrankung. Die Stabilisierung und Verbesserung der Symptomatik und Lebensqualität stellen daher in allen Therapielinien ein zentrales Therapieziel dar. Anders als das IQWiG das einschätzt, sind aus unserer Sicht daher sowohl Endpunkte von Bedeutung, die eine Verzögerung der Verschlechterung zeigen, als auch solche, in denen die Therapie eine Verbesserung zeigen kann. Obwohl in den vergangenen Jahren neue Therapieoptionen hinzugekommen sind, besteht weiterhin ein hoher Bedarf an hoch effektiven und gut verträglichen Therapieoptionen in der Rezidivsituation.

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

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

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

Mit den vorgelegten Zulassungsfragen im Datenschnitt zeigen sich folgende Vorteile: Beim Gesamtüberleben zeigte sich ein deutlicher numerischer, nur knapp nicht signifikanter Vorteil zugunsten von Isa-Pd. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass circa 54 Prozent der Patienten im

Kontrollarm im Gegensatz zu lediglich 10 Prozent der Patienten im Isa-Pd-Arm eine potente Folgetherapie erhielten. Die Behandlung mit Isa-Pd zeigte eine Reduktion des Risikos für ein progressionsfreies Überleben um 40 Prozent. Auch im patientenberichteten Fragebogen EORTC QLQ-C30 zeigte Isa-Pd signifikante patientenrelevante Vorteile sowohl im Bereich Morbidität – so trat unter Isa-Pd eine dauerhafte Verschlechterung der Schmerzen erst später auf – als auch in der Lebensqualität. Trotz Hinzunahme einer weiteren effektiven Substanz zur bisherigen Standardtherapie gab es hier nicht nur keine Verschlechterung, sondern eine Stabilisierung und sogar eine Verbesserung in der Dimension physisches Empfinden.

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

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

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

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

**Frau Prof. Dr. Weisel (DGHO):** Vielen Dank. – Grundsätzlich ist für uns die Dreifachkombination in der Myelomtherapie ein wesentlicher Standard geworden. Das spiegelt sich auch in den im Februar publizierten Leitlinien der ESMO wider, in denen vor allem gerade ab dem ersten Rezidiv, ab der Zweitlinie quasi ausschließlich Dreifachkombinationen empfohlen sind. Das wird in den letzten Linien etwas differenter, was aber auch an den etablierten Therapieregimen liegt. Wissenschaftlich macht das viel Sinn. Das Myelom ist eine klonale heterogene Erkrankung. Die Erkrankung mit verschiedenen Mechanismen in einer nach wie vor unheilbaren Situation zu unterdrücken, geht sehr stark auf diese klonale

Zusammenfassende  
Dokumentation

Heterogenität ein und verhindert in einem gewissen Zeitraum Resistenzmechanismen. Es ist ein wesentlicher Punkt, den Patienten länger auf der Therapie zu halten. Das gelingt natürlich nur mit verträglichen Substanzen. Isatuximab als monoklonaler Antikörper gehört zu diesen sehr gut verträglichen Substanzen im klinischen Alltag, das kann man absolut bestätigen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Preukschat:** Vielen Dank. – Ich wollte an Ihre Frage zu den Nebenwirkungen anknüpfen, Frau Behring, und zwar haben wir in der Dossierbewertung weitere Punkte kritisiert, die die Auswertungen zu Nebenwirkungen betreffen, die für uns auch nach Ihrer Stellungnahme offengeblieben und auf die Sie in dem Eingangsstatement nicht eingegangen sind. Der erste Punkt betrifft die Erfassung von Laborwerten als UE. Da ist in beiden Studien die Lage so, dass

Zusammenfassende  
Dokumentation

diese nur dann als UE erfasst wurden, wenn sie entweder zum Abbruch der Behandlung führten, eine Dosismodifikation zur Folge hatten oder ein SUE waren. Dies war für uns ungewöhnlich und führt potenziell erst mal zu einem Underreporting. Ich glaube, die FDA hat das in ihrem Review auch thematisiert. Das ist hier potenziell relevant, zum Beispiel für das UE Neutropenie, CTCAE Grad 3 oder 4, was hier auch eine Rolle spielt, besonders in der ICARIA-Studie. Wir haben dennoch die Auswertungen zu Nebenwirkungen mit eingeschränkter Aussagesicherheit als verwertbar eingeschätzt. Trotzdem würde uns der Hintergrund für Ihr Vorgehen interessieren. Warum sind Sie so vorgegangen? Warum dieses eingeschränkte Reporting für die Laborwerte? – Vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

machen, aber das ist letztlich mehr ein Behandlungsgefühl als klar mit Evidenzen untermauert. Aber das ist momentan sicherlich der breiteste klinische Alltag.

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

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

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

**Frau Dr. Ludwig:** Vielen Dank.

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

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

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

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

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

Zusammenfassende  
Dokumentation

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Hahn (Sanofi-Aventis):** Ja.

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Pitura:** Meine nächste Frage richtet sich an die klinischen Sachverständigen. Es geht noch mal um die Lebensqualität. Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung nur die Zeit bis zur

Verschlechterung der Lebensqualität oder Symptomatik herangezogen und nicht die Endpunkte, die eine Zeit bis zur Verbesserung der Lebensqualität betrachten. Dazu würde mich Ihre Einschätzung als Kliniker interessieren. Das IQWiG hat das mit dem aufgrund des in diesem Anwendungsgebiet zu erwartenden progredienten Verlaufs begründet. Deshalb sei hier nur eine Verschlechterung der Lebensqualität relevant. Könnten Sie dazu bitte Stellung nehmen?

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

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

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

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

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

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

**Frau Preukschat:** Ja. Gerade diese Analyse müssten wir uns einmal anschauen. Das kann ich so jetzt hier nicht bewerten. – Ich hatte aber noch zwei andere Punkte, einen zu der Frage, ob uns mehr die Verbesserung oder die Verschlechterung interessiert. Wir sind immer bestrebt, uns für eine Analyse zu entscheiden. Das haben wir zuletzt meines Wissens in der Anhörung

Zusammenfassende  
Dokumentation

zu Carfilzomib im Mai 2021 diskutiert. Damals hat sich Professor Scheid von der DGHO meines Erachtens recht eindeutig geäußert, dass es primär hier die Verschlechterung ist, die interessant ist. So sind wir meines Wissens auch in anderen bisherigen Myelomprojekten vorgegangen.

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

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

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

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

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

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

**Frau Preukschat:** Wir werden das überprüfen. Danke.

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

**Frau Dr. Holtkamp:** Guten Tag! Ich habe auch eine Rückfrage zu dem klinischen Stellenwert dieser Kombinationen. Sie hatten – wir haben eben diskutiert, ob man es wiederholen kann oder nicht – in Ihrer schriftlichen Stellungnahme vor allen Dingen betont, dass es einen

Stellenwert bei Patienten hat, die noch keinen Anti-CD38-Antikörper hatten. Das würde aber heißen, dass das Patienten sind, bei denen man durchaus eine Daratumumab-Kombination in Erwägung ziehen würde. Da würde mich von den Klinikern interessieren, nach welchen Kriterien Sie entscheiden, ob man die eine Antikörper-Kombination nimmt oder die andere. Das mit dem Carfilzomib haben wir schon geklärt. Es geht wirklich rein um den Vergleich. Dieser Aspekt, dass man nach einer Therapiepause oder einem Therapiewechsel möglicherweise noch mal einen anderen Antikörper einsetzt, könnte auch bedeuten, dass man dann sagt, man könnte denselben noch mal einsetzen, wenn man dazwischen etwas anderes hatte. Dazu würde mich Ihre Einschätzung interessieren, und in dem Kontext auch die Frage: Ist Ihnen irgendetwas an Head-to-Head-Vergleichen bekannt? Läuft da irgendetwas, oder ist etwas geplant?

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

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

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

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

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

Wenn Sie die Antikörper anschauen, haben die unterschiedliche Aktionen. Isatuximab macht vor allen Dingen eine Enzyminhibierung, etwas stärker als Daratumumab. Die Evidenz haben wir nicht. Head-to-Head gibt es nicht. Ich habe eine junge Kollegin, Frau Dr. Leipold, die das ausgerechnet und auch ein Studiendesign geschrieben hat. Wenn wir einen Finanzunterstützer finden würden, dann gebe es ein solches Konzept. Wir haben das auch komplett mit der Statistikerin durchgerechnet. Es gibt eine fertige Synopse. Wenn es jemand machen möchte, können wir es tun. Im Zusammenhang mit dieser Idee haben wir die gesamte Datenbank bei ClinicalTrials.gov durchgesehen. Es gibt meines Wissens keine Head-to-Head-Vergleiche.

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

Zusammenfassende  
Dokumentation

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Sehr gerne. – Vielen Dank, Frau Dr. Behring. Ich will es gar nicht zu lang machen. Ich möchte gerne noch einmal betonen, dass wir in beiden Therapielinien signifikante Vorteile in patientenrelevanten Endpunkten zeigen konnten – bei gleichzeitig bekannten, wie wir gehört haben, und handhabbaren Sicherheitsprofilen. Der therapeutische Bedarf beim multiplen Myelom ist – auch das wurde ausgeführt – unverändert hoch. Für Patienten ist es sehr wichtig, therapeutische Alternativen zu haben. Außerdem sollten zur

Zusatznutzenableitung alle relevanten Operationalisierungen betrachtet werden, sowohl die Zeit bis zur ersten bzw. zur dauerhaften Verschlechterung als auch die Zeit bis zur ersten bzw. dauerhaften Verbesserung, weil Letzteres eben auch für Patienten in einer progredienten Erkrankung in allen Therapielinien ein sehr wichtiges Therapieziel ist. – Herzlichen Dank.

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

Schluss der Anhörung: 10:52 Uhr

Zusammenfassende  
Dokumentation

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

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

Datum	01.10.2021
Stellungnahme zu	Isatuximab (Sarclisa®)
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>

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

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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie im Rahmen der Anhörung vom 27.09.2021 diskutiert und im Nachgang vom G-BA angefragt, reicht Sanofi mit dieser Stellungnahme (Vorgangsnummer 2021-05-15-D-676) ergänzende Auswertungen für die drei Patientenfragebögen EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-MY20 und EQ-5D nach (Tabelle 2 bis Tabelle 7):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung, ohne Patienten deren Verbesserungen erst zur letzten dokumentierten Visite einsetzt</li> <li>• Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung, ohne Patienten deren Verbesserungen erst zur letzten dokumentierten Visite einsetzt</li> </ul> <p>Im Dossier wurde eine dauerhafte Veränderung wie folgt operationalisiert:</p> <p>Veränderung um mindestens die Responseschwelle (10 Punkte) ohne diese anschließend wieder zu unterschreiten (Ausgangswert + Responseschwelle &lt; Messwert). Dies schließt auch den Fall ein, dass nach der Veränderung um mindestens die Responseschwelle keine nachfolgenden Werte mehr dokumentiert wurden.</p> <p>Im Zuge der Stellungnahme wurden Übersichtstabellen vorgelegt, denen der Anteil der Patienten, deren Verbesserungen bzw. Verschlechterung erst zur letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist, zu entnehmen ist. Es zeigte sich, dass die betroffenen Patienten zwischen den Behandlungsarmen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p>Die Krankheitssymptomatik wird in der IKEMA-Studie anhand des krebspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 und des myelomspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-MY20 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um <math>\geq 10</math> Punkte und <math>\geq 15\%</math> der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung sowie für die Zeit bis zu 1. Verbesserung und Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung vor.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung werden die Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um <math>\geq 10</math> Punkte zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen.</p> <p>Die Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptomatik kann ein eigenes Therapieziel in der vorliegenden Indikation darstellen. Anhand der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im Dossier für die Nutzenbewertung und den im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Analysen ist jedoch festzustellen, dass in der Gesamtbetrachtung der Ausgangswerte zu Studienbeginn sowie der vorliegenden Responderanalysen der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Verbesserung in relevantem Umfang übersteigt. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung des zu erwartenden progredienten Krankheitsverlauf</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>insgesamt und auch auf Endpunktebene (pro Fragebogendomäne) gleichmäßig verteilt sind und die Anzahl der betreffenden Ereignisse pro Endpunkt gering ist.</p> <p>Für die hiermit vorgelegten Sensitivitätsanalysen wurden alle Patienten, deren Verbesserungen bzw. Verschlechterung erst zur letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist, als non-Responder gewertet. Diese Analysen berichten keine inhaltlichen Neuerungen, sondern unterstützen und bestätigen die bisher im Rahmen des Nutzendossiers und der Stellungnahme berichteten und diskutierten Daten. Es ist Ziel dieser Analysen die Robustheit der im Dossier dargelegten Auswertungen zu unterstreichen.</p> <p>Es zeigt sich weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil bei Übelkeit und Erbrechen im EORTC-QLQ-C30 für Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason. Alle weiteren Domänen blieben unverändert. Die Ergebnisse werden in den Tabellen 1 bis 7 vollständig dargestellt.</p> <p>Bei der Morbidität zeigen sich für den EORTC-QLQ-C30 folgende Ergebnisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung, ohne Verbesserungen ausschließlich zur letzten Visite, ergibt sich für Übelkeit und Erbrechen ein geringer Zusatznutzen (HR=2,49; 95 %-KI [1,00; 6,17]) im Vergleich zu einem beträchtlichen Zusatznutzen bei der Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung, inkl. Verbesserungen ausschließlich zur letzten Visite (HR=2,73; 95 %-KI [1,11; 6,71]).</li> </ul>	<p>werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur Verschlechterung herangezogen.</p> <p>In Bezug auf die Auswertungen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung war auf der Grundlage der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zur Operationalisierung der Endpunkte im Dossier für die Nutzenbewertung u.a. unklar, wie Patientinnen und Patienten in der Auswertung eingingen, die zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung hatten.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden vom pharmazeutischen Unternehmer u.a. diesbezügliche ergänzende Informationen und Sensitivitätsanalysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung nachgereicht. In diesen zusätzlichen Analysen wurden Patientinnen und Patienten, bei denen zum letzten Erhebungszeitpunkt eine (dann einmalige) Verschlechterung vorlag, als non-responder gewertet.</p> <p>Die nachgereichten Sensitivitätsanalysen zur dauerhaften Verschlechterung sind konsistent mit den Ergebnissen zur dauerhaften Verschlechterung aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, womit die in dem Dossier vorgelegten Auswertungen als adäquat erachtet werden.</p> <p>Insgesamt liegen somit geeignete Auswertungen sowohl für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung als auch für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor. Gleichwohl beide Operationalisierungen als patientenrelevant erachtet werden, werden der vorliegenden Bewertung die Auswertungen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung zugrunde gelegt, da eine Verschlechterung, die über einen Zeitraum anhält, für die Patientinnen und Patienten aufgrund der Dauerhaftigkeit eine höhere Relevanz zugesprochen wird.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
<p>Bei der Lebensqualität zeigt sich für den EORTC-QLQ-C30 für keine der Operationalisierungen von Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung oder Verschlechterung eine Signifikanz.</p> <p><b>Insgesamt werden die Ergebnisse, die im Dossier dargestellt wurden, durch die zusätzlichen Analysen im Rahmen der Stellungnahme bestätigt, so dass die im Dossier getroffene Ableitung des Zusatznutzens auch weiterhin zutreffend ist.</b></p> <p>Tabelle 1: Vergleich zum Zusatznutzen für die Operationalisierungen von Zeit bis zur Verbesserung/ Verschlechterung</p> <table border="1" data-bbox="163 866 1014 1246"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>HR [95 % KI]</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>HR [95 % KI]</th> <th>Zusatznutzen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>Morbidität</b></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td><i>Ohne letzte Visite</i></td> <td></td> <td><i>Inkl. letzter Visite</i></td> </tr> <tr> <td><i>Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung (QLQ-C30)</i></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Übelkeit und Erbrechen</td> <td>2,49 [1,00; 6,17]</td> <td>gering</td> <td>2,73 [1,11; 6,71]</td> <td>beträchtlich</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	HR [95 % KI]	Zusatznutzen	HR [95 % KI]	Zusatznutzen	<b>Morbidität</b>							<i>Ohne letzte Visite</i>		<i>Inkl. letzter Visite</i>	<i>Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung (QLQ-C30)</i>					Übelkeit und Erbrechen	2,49 [1,00; 6,17]	gering	2,73 [1,11; 6,71]	beträchtlich	<p>In Hinblick auf die dauerhafte Verschlechterung der Krankheitssymptomatik zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p><i>Gesundheitszustand</i></p> <p>Der Gesundheitszustand wird in der IKEMA-Studie mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen operationalisiert als die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung sowie Zeit bis zu 1. Verbesserung und Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung vor. Die Auswertungen erfolgten zu den Responsekriterien <math>\geq 7</math> Punkte, <math>\geq 10</math> Punkte sowie 15 % der Skalenspannweite (0–100).</p> <p>Unter Berücksichtigung der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ zur Verbesserung sowie Verschlechterung werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur dauerhaften Verschlechterung des Gesundheitszustands herangezogen.</p> <p>Für keines der Responsekriterien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Insgesamt ergeben sich in der Endpunktkategorie Morbidität keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen Isa-Kd gegenüber Kd.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der IKEMA-Studie anhand der Funktionsskalen und der Skala zum globalen Gesundheitsstatus (Gesamteinschätzung) des krebsspezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legte Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um <math>\geq 10</math> Punkte</p>
Endpunkt	HR [95 % KI]	Zusatznutzen	HR [95 % KI]	Zusatznutzen																						
<b>Morbidität</b>																										
		<i>Ohne letzte Visite</i>		<i>Inkl. letzter Visite</i>																						
<i>Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung (QLQ-C30)</i>																										
Übelkeit und Erbrechen	2,49 [1,00; 6,17]	gering	2,73 [1,11; 6,71]	beträchtlich																						

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
Tabelle 2: Zeit bis zur Dauerhaften Verbesserung, ohne Patienten, deren Verbesserung erst zu letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist - EORTC-QLQ-C30							und $\geq 15\%$ der Skalenspannweite für die Zeit bis zur 1. Verschlechterung und Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung sowie für die Zeit bis zu 1. Verbesserung und Zeit bis zur dauerhaften Verbesserung vor.						
		Kd		IsaKd		IsaKd vs. Kd							
		n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert	Log-Rank-p-Wert					
<b>Morbidität</b>													
Appetitverlust		13/123 (10,6)	NE [NE; NE]	20/179 (11,2)	NE [NE; NE]	1,08 [0,54; 2,18]	0,8218	0,8218					
Obstipation		12/123 (9,8)	NE [NE; NE]	27/179 (15,1)	NE [NE; NE]	1,58 [0,80; 3,13]	0,1822	0,1861					
Diarrhö		11/123 (8,9)	NE [NE; NE]	16/179 (8,9)	NE [NE; NE]	0,99 [0,46; 2,13]	0,9738	0,9738					
Dyspnoe		15/123 (12,2)	NE [NE; NE]	17/179 (9,5)	NE [NE; NE]	0,76 [0,38; 1,53]	0,4399	0,4413					
Fatigue		29/123 (23,6)	NE [NE; NE]	45/179 (25,1)	NE [NE; NE]	1,16 [0,72; 1,85]	0,5451	0,5454					
Finanzielle Schwierigkeiten		15/123 (12,2)	NE [NE; NE]	25/179 (14,0)	NE [NE; NE]	1,15 [0,61; 2,18]	0,6710						
							Für die vorliegenden Bewertung werden die Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um $\geq 10$ Punkte zur Beurteilung der Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität herangezogen.						
							Unter Berücksichtigung der Ausführungen im Abschnitt „Symptomatik“ zur Verbesserung sowie Verschlechterung werden für die vorliegende Nutzenbewertung die Auswertungen zur dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität herangezogen.						
							Für keines der Responsekriterien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.						
							Für die Endpunktkategorie Lebensqualität liegen somit keine Vor- oder Nachteile von Isa-Kd gegenüber Kd vor.						

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
					0,6712		
Schlafstörungen	22/123 (17,9)	NE [NE; NE]	31/179 (17,3)	NE [NE; NE]	0,96 [0,55; 1,65] 0,8726		0,8731
Übelkeit und Erbrechen	6/123 (4,9)	NE [NE; NE]	21/179 (11,7)	NE [NE; NE]	2,49 [1,00; 6,17] 0,0495		<b>0,0421</b>
Schmerzen	32/123 (26,0)	NE [NE; NE]	47/179 (26,3)	NE [NE; NE]	1,03 [0,66; 1,62] 0,8905		0,8902
<b>Lebensqualität</b>							
Kognitives Empfinden	14/123 (11,4)	NE [NE; NE]	23/179 (12,8)	NE [NE; NE]	1,17 [0,60; 2,29] 0,6374		0,6370
Emotionales Empfinden	18/123 (14,6)	NE [NE; NE]	27/179 (15,1)	NE [NE; NE]	1,06 [0,58; 1,93] 0,8518		0,8510
Physisches Empfinden	25/123 (20,3)	NE [23,13; NE]	31/179 (17,3)	NE [NE; NE]	0,83 [0,49; 1,42] 0,5030		0,5025
Rollenfunktion	24/123 (19,5)	NE [NE; NE]	39/179 (21,8)	NE [NE; NE]	1,11 [0,66; 1,85] 0,6980		0,6978

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Soziale Funktion	15/123 (12,2)	NE [NE; NE]	36/179 (20,1)	NE [NE; NE]	1,68 [0,92; 3,07] 0,0912	0,0875		
Allgemeiner Gesundheitszustand	25/123 (20,3)	NE [NE; NE]	29/179 (16,2)	NE [NE; NE]	0,72 [0,42; 1,22] 0,2216	0,2195		
Studie IKEMA (Datenschnitt 07.02.2020)								
Tabelle 3: Zeit bis zur Dauerhaften Verschlechterung, ohne Patienten, deren Verschlechterung erst zu letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist - EORTC-QLQ-C30								
	Kd		IsaKd		IsaKd vs. Kd		Log-Rank-p-Wert	
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert		
<b>Morbidität</b>								
Appetitverlust	19/123 (15,4)	NE [NE; NE]	22/179 (12,3)	NE [NE; NE]	0,79 [0,43; 1,47] 0,4633	0,4624		
Obstipation	10/123 (8,1)	NE [NE; NE]	14/179 (7,8)	NE [NE; NE]	0,91 [0,40; 2,05] 0,8205	0,8204		
Diarrhö	9/123 (7,3)	NE [NE; NE]	11/179 (6,1)	NE [NE; NE]	0,83 [0,34; 2,01] 0,6840	0,6836		

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Dyspnoe	29/123 (23,6)	NE [NE; NE]	41/179 (22,9)	NE [NE; NE]	0,94 [0,59; 1,52] 0,8061	0,8072		
Fatigue	37/123 (30,1)	NE [NE; NE]	55/179 (30,7)	NE [NE; NE]	1,03 [0,68; 1,56] 0,8948	0,8945		
Finanzielle Schwierigkeiten	15/123 (12,2)	NE [NE; NE]	18/179 (10,1)	NE [NE; NE]	0,83 [0,42; 1,65] 0,5913	0,5908		
Schlafstörungen	23/123 (18,7)	NE [NE; NE]	29/179 (16,2)	NE [NE; NE]	0,87 [0,50; 1,50] 0,6116	0,6113		
Übelkeit und Erbrechen	14/123 (11,4)	NE [NE; NE]	14/179 (7,8)	NE [NE; NE]	0,66 [0,31; 1,38] 0,2700	0,2666		
Schmerzen	25/123 (20,3)	NE [NE; NE]	43/179 (24,0)	NE [NE; NE]	1,20 [0,74; 1,97] 0,4593	0,4586		
<b>Lebensqualität</b>								
Kognitives Empfinden	27/123 (22,0)	NE [NE; NE]	48/179 (26,8)	NE [NE; NE]	1,27 [0,79; 2,05] 0,3172	0,3160		
Emotionales Empfinden	15/123 (12,2)	NE [NE; NE]	24/179 (13,4)	NE [NE; NE]	1,07 [0,56; 2,04] 0,8358	0,8357		

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Physisches Empfinden	24/123 (19,5)	NE [NE; NE]	42/179 (23,5)	NE [NE; NE]	1,18 [0,71; 1,94] 0,5265		0,5260	
Rollenfunktion	33/123 (26,8)	NE [23,13; NE]	49/179 (27,4)	NE [NE; NE]	1,07 [0,68; 1,66] 0,7775		0,7762	
Soziale Funktion	28/123 (22,8)	NE [NE; NE]	51/179 (28,5)	NE [NE; NE]	1,27 [0,80; 2,03] 0,3061		0,3049	
Allgemeiner Gesundheitszustand	25/123 (20,3)	NE [NE; NE]	43/179 (24,0)	NE [NE; NE]	1,25 [0,76; 2,04] 0,3840		0,3830	
Studie IKEMA (Datenschnitt 07.02.2020)								
Tabelle 4: Zeit bis zur Dauerhaften Verbesserung, ohne Patienten, deren Verbesserung erst zu letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist - EORTC-QLQ-MY20								
	<b>Kd</b>		<b>IsaKd</b>		<b>IsaKd vs. Kd</b>			
	<b>n/N (%)</b>	<b>Median (Monate) [95 %-KI]</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>Median (Monate) [95 %-KI]</b>	<b>HR [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Log-Rank-p-Wert</b>	
<b>Morbidität</b>								
Krankheitssymptome	32/123 (26,0)	NE [NE; NE]	47/179 (26,3)	NE [NE; NE]	0,99 [0,63; 1,55] 0,9570		0,9570	

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Nebenwirkungen der Behandlung	8/123 (6,5)	NE [NE; NE]	20/179 (11,2)	NE [NE; NE]	1,87 [0,82; 4,29] 0,1383		0,1320	
<b>Lebensqualität</b>								
Zukunftsperspektive	36/123 (29,3)	NE [NE; NE]	70/179 (39,1)	NE [19,84; NE]	1,37 [0,91; 2,05] 0,1298		0,1283	
Körperbild	10/123 (8,1)	NE [NE; NE]	20/179 (11,2)	NE [NE; NE]	1,38 [0,65; 2,97] 0,4027		0,4007	
Studie IKEMA (Datenschnitt 07.02.2020)								
Tabelle 5: Zeit bis zur Dauerhaften Verschlechterung, ohne Patienten, deren Verschlechterung erst zu letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist - EORTC-QLQ-MY20								
	<b>Kd</b>		<b>IsaKd</b>		<b>IsaKd vs. Kd</b>			
	<b>n/N (%)</b>	<b>Median (Monate) [95 %-KI]</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>Median (Monate) [95 %-KI]</b>	<b>HR [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Log-Rank-p-Wert</b>	
<b>Morbidität</b>								
Krankheitssymptome	25/123 (20,3)	NE [NE; NE]	33/179 (18,4)	NE [NE; NE]	0,88 [0,53; 14,9] 0,6448		0,6446	
Nebenwirkungen der Behandlung	24/123 (19,5)	NE [NE; NE]	36/179 (20,1)	NE [NE; NE]	1,01 [0,60; 1,69] 0,9752		0,9752	

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
<b>Lebensqualität</b>								
Zukunfts- perspektive	30/123 (24,4)	NE [NE; NE]	40/179 (22,3)	NE [NE; NE]	0,92 [0,57; 1,48] 0,7241	0,7240		
Körperbild	25/123 (20,3)	NE [NE; NE]	29/179 (16,2)	NE [NE; NE]	0,76 [0,44; 1,29] 0,3040	0,3024		
Studie IKEMA (Datenschnitt 07.02.2020)								
Tabelle 6: Zeit bis zur Dauerhaften Verbesserung, ohne Patienten, deren Verbesserung erst zu letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist – EQ-5D								
	<b>Kd</b>		<b>IsaKd</b>		<b>IsaKd vs. Kd</b>			
	<b>n/N (%)</b>	<b>Median (Monate) [95 %-KI]</b>	<b>n/N (%)</b>	<b>Median (Monate) [95 %-KI]</b>	<b>HR [95 %-KI]</b>	<b>p-Wert</b>	<b>Log-Rank-p-Wert</b>	
10 Punkte	27/123 (22,0)	NE [NE; NE]	38/179 (21,2)	NE [NE; NE]	0,94 [0,57; 1,53] 0,7923	0,7936		
15 Punkte	18/123 (14,6)	NE [NE; NE]	23/179 (12,8)	NE [NE; NE]	0,86 [0,46; 1,60] 0,6355	0,6352		
Studie IKEMA (Datenschnitt 07.02.2020)								

Stellungnehmer: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																													
<p>Tabelle 7: Zeit bis zur Dauerhaften Verschlechterung, ohne Patienten, deren Verschlechterung erst zu letzten dokumentierten Visite aufgetreten ist – EQ-5D</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Kd</th> <th colspan="2">IsaKd</th> <th colspan="2">IsaKd vs. Kd</th> </tr> <tr> <th>n/N (%)</th> <th>Median (Monate) [95 %-KI]</th> <th>n/N (%)</th> <th>Median (Monate) [95 %-KI]</th> <th>HR [95 %-KI] p-Wert</th> <th>Log-Rank-p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 Punkte</td> <td>23/123 (18,7)</td> <td>NE [NE; NE]</td> <td>39/179 (21,8)</td> <td>NE [NE; NE]</td> <td>1,17 [0,70; 1,96] 0,5540</td> <td>0,5536</td> </tr> <tr> <td>15 Punkte</td> <td>21/123 (17,1)</td> <td>NE [NE; NE]</td> <td>22/179 (12,3)</td> <td>NE [NE; NE]</td> <td>0,68 [0,37; 1,23] 0,2000</td> <td>0,1971</td> </tr> </tbody> </table> <p>Studie IKEMA (Datenschnitt 07.02.2020)</p>								Kd		IsaKd		IsaKd vs. Kd		n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	Log-Rank-p-Wert	10 Punkte	23/123 (18,7)	NE [NE; NE]	39/179 (21,8)	NE [NE; NE]	1,17 [0,70; 1,96] 0,5540	0,5536	15 Punkte	21/123 (17,1)	NE [NE; NE]	22/179 (12,3)	NE [NE; NE]	0,68 [0,37; 1,23] 0,2000	0,1971
	Kd		IsaKd		IsaKd vs. Kd																												
	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95 %-KI]	HR [95 %-KI] p-Wert	Log-Rank-p-Wert																											
10 Punkte	23/123 (18,7)	NE [NE; NE]	39/179 (21,8)	NE [NE; NE]	1,17 [0,70; 1,96] 0,5540	0,5536																											
15 Punkte	21/123 (17,1)	NE [NE; NE]	22/179 (12,3)	NE [NE; NE]	0,68 [0,37; 1,23] 0,2000	0,1971																											

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

## Literaturverzeichnis

### **3. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2020-B-105 (Isatuximab)**

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 29. Mai 2020

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	3
1 Indikation .....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	5
3.2 Cochrane Reviews .....	11
3.3 Systematische Reviews.....	14
3.4 Leitlinien.....	38
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	47
Referenzen .....	49
Anhang .....	51

## Abkürzungsverzeichnis

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

## **1 Indikation**

Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits eine bis drei vorangegangene Therapien erhalten haben.

## **2 Systematische Recherche**

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

Die Erstrecherche wurde am 06.08.2019 durchgeführt, die Folgerecherche am 04.12.2019. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 626 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 16 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

---

#### **G-BA, 2020 [2].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) vom 2. April 2020

#### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2019)**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

---

#### **G-BA, 2019 [5].**

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

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens:**

Ixazomib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.

Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar

---

### **G-BA, 2019 [3].**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom), vom 5. Dezember 2019

#### **Anwendungsgebiet**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

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

- Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

---

### **G-BA, 2018 [7].**

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

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

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

#### **Indikation**

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

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

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Mai 2016):

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

### **Vergleichstherapie**

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Zu a)

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

Zu b)

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

---

### **G-BA, 2018 [6].**

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

## **Indikation**

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

## **Vergleichstherapie**

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

## **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

Zu a)

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Zu b)

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

---

**G-BA, 2016 [4].**

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

**Anwendungsgebiet**

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

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

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

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

---

**G-BA, 2016 [8].**

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

**Indikation**

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28.08.2015):

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

**Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

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

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

Ausmaß des Zusatznutzens: nicht quantifizierbar

---

### **G-BA, 2016 [9].**

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

#### **Indikation**

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

#### **Vergleichstherapie**

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

– eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes.

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis**

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

- 1) Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt: Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.
- 2) Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) nicht die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

## 3.2 Cochrane Reviews

---

**Scott K et al., 2016 [12].**

Bortezomib for the treatment of multiple myeloma

### **Fragestellung**

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

### **Methodik**

#### Population:

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

#### Intervention/Komparator:

We included RCTs that investigated the following comparisons.

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

#### Endpunkte:

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

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

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Approach

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

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

Studiencharakteristika: Hier Studien zu relapsed/refractory myeloma

- APEX Study (IV bortezomib vs Oral dexamethasone)
- MMVAR/IFM 2005-04 Study (IV bortezomib vs Oral thalidomide and oral dexamethasone)
- NMSG 17/07 Study (IV Bortezomib + oral Dexamethasone vs oral Thalidomide + oral Dexamethasone )
- CREST Study (Bortezomib 1.0 mg/m<sup>2</sup> IV vs Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> IV)
- MMY-3021 Study (Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> by SC vs Bortezomib 1.3 mg/m<sup>2</sup> by IV)

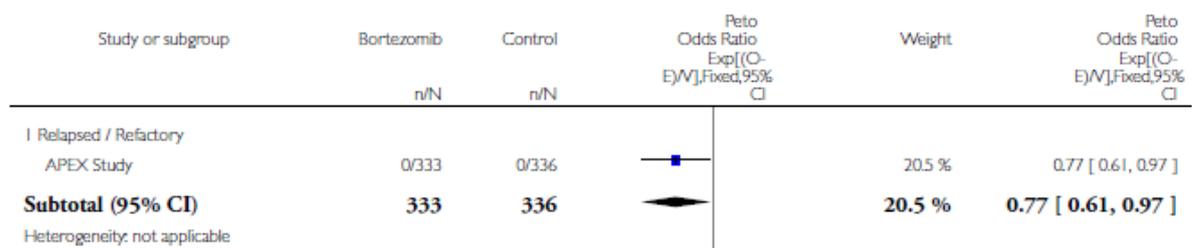
Qualität der Studien:

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias) for OS	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
All India Institute Study	?	?	-	+	?	+	-	?
APEX Study	+	?	-	+	+	+	+	?
CREST Study	+	+	-	+	+	+	+	?
GEM05MENOS65 Study	+	+	-	+	+	+	+	?
GEM2010MAS65 Study	+	?	-	+	?	?	?	?
GIMEMA-MM-03-05 Study	+	?	-	+	?	+	?	?
GIMEMA-MMY-3006 Study	+	+	-	+	+	+	+	?
HOVON-65/GMMG-HD4 Study	+	+	-	+	?	+	+	?
IFM 2005-01 Study	+	+	-	+	+	+	+	?
IFM 2007-02 Study	+	+	-	+	+	+	+	?
M.D Anderson Study	+	?	-	+	+	+	+	?
MMVAR/IFM 2005-04 Study	+	?	-	+	?	+	+	?
MMY-3021 Study	+	+	-	+	+	+	+	?
NMSG 15/05 Study	+	+	-	+	+	+	?	?
NMSG 17/07 Study	+	+	-	+	+	+	?	?
VISTA Study	+	?	-	+	+	+	?	?

Studienergebnisse:

nur Darstellung der Ergebnisse für relapsed/refractory myeloma

**OS (1 trial):**



**PFS (3 trials):**

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

### Complete response rate (3 trials):

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

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

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

### AE (alle Patienten; keine Subgruppenanalysen für RRMM verfügbar)

- Patients treated with bortezomib have increased risk of thrombocytopenia, neutropenia, gastro-intestinal toxicities, peripheral neuropathy, infection and fatigue with the quality of evidence highly variable.

- There is high-quality evidence for increased risk of cardiac disorders from analysing trials of bortezomib versus no bortezomib with different background therapy in each arm or versus other agents.
- The risk of treatment-related death in either comparison group analysed is uncertain due to the low quality of the evidence.

**Fazit der Autoren** (bezogen auf alle untersuchten Patientenpopulationen)

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

### 3.3 Systematische Reviews

---

**Weisel K et al., 2019 [16].**

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

**Fragestellung**

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

**Methodik**

Population:

- Adult patients with primary diagnosis of RRMM

Additional criteria added to the NMA

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

Intervention/Komparator:

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

Additional criteria added to the NMA:

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

#### Endpunkte:

- OS, PFS, ORR

#### Recherche/Suchzeitraum:

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

#### Qualitätsbewertung der Studien:

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

#### NMA-spezifische Angaben

- An assessment was made on the feasibility of conducting an NMA of efficacy outcomes in the identified RCTs. This was informed by eliciting views from key opinion-leaders and clinical experts on the comparability of the patient-selection criteria that had been used in the individual studies. RCTs were considered for the NMA only if they had two or more treatment arms of interest for the network of IMiD-free regimens.
- All analyses were conducted within a Bayesian framework
- As there was only one study per treatment comparison, only fixed effects models were fitted, and it was not possible to test for statistical heterogeneity or inconsistency in effects.
- To assess the robustness of results from the base-case analysis, subgroup analyses for PFS were conducted. These explored whether or how clinically meaningful treatment-effect modifiers affected the NMA results. Specifically, these analyses involved stratification by previous LOT (one prior LOT vs. two or more prior LOTs), patients with/without prior bortezomib exposure, and patients with/without prior IMiD exposure

### **Ergebnisse**

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 7 studies

## Charakteristika der Studien

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

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

<sup>a</sup>Data not yet mature.

<sup>b</sup>Outcome not explored in study; time-to-progression reported and used in analysis.

<sup>c</sup>Can be calculated or derived from KM curves.

<sup>d</sup>Outcome not explored in sensitivity analysis.

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

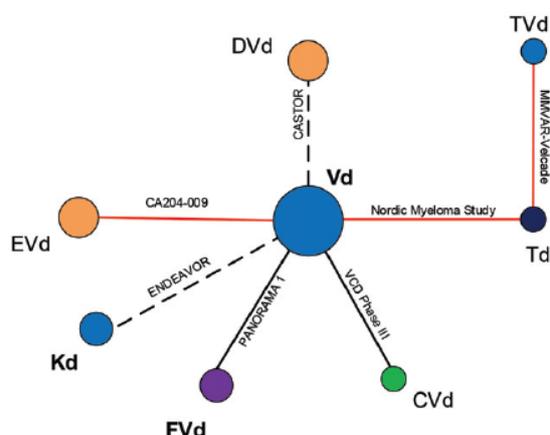
## Qualität der Studien:

- the base case trials were of low to moderate quality

## Studienergebnisse:

## Netzwerkgeometrie

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



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

### Ergebnisse der direkten Vergleiche

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

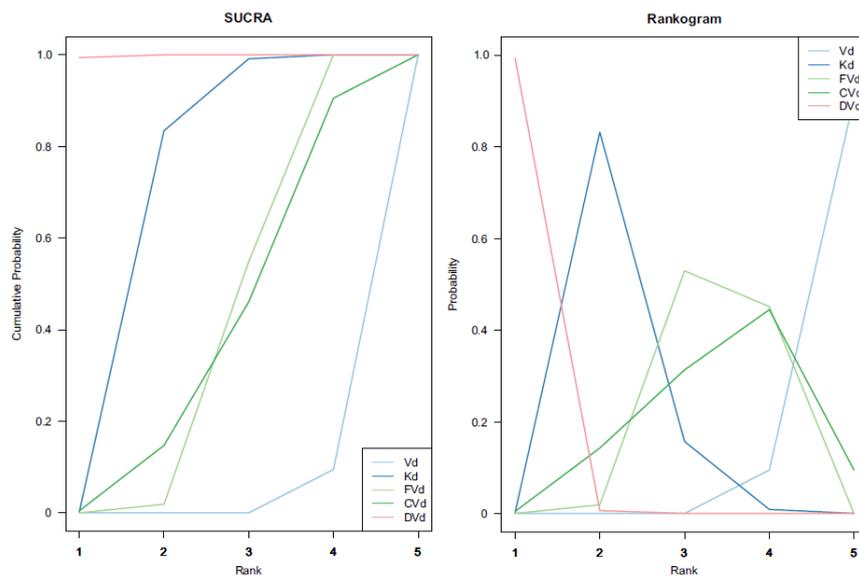
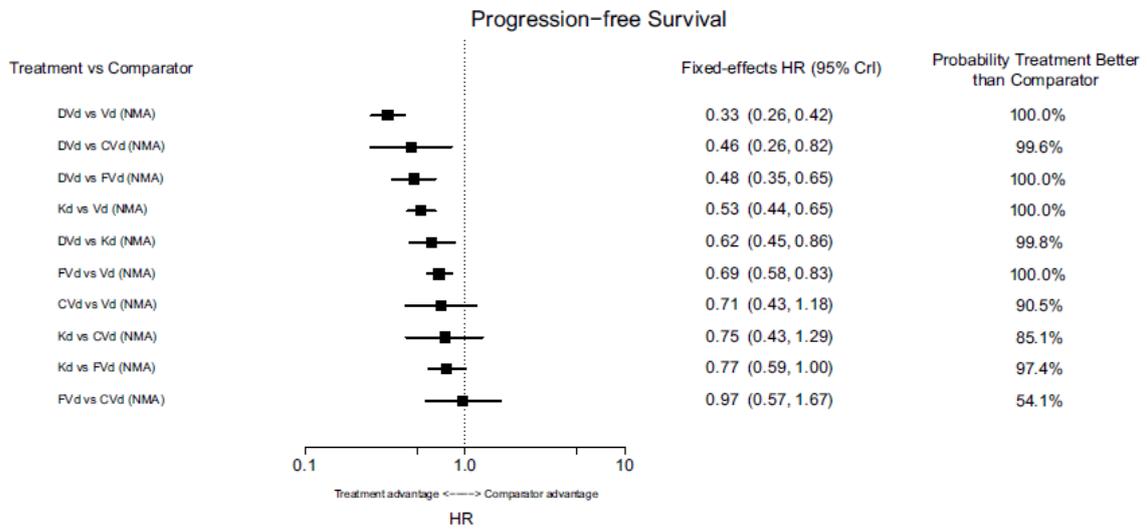
\* HR value less than 1.0 favors Vd

Abbreviations: CI = confidence interval; CVd = cyclophosphamide + bortezomib + dexamethasone; DVd = daratumumab + bortezomib + dexamethasone; FVd = panobinostat + bortezomib + dexamethasone; HR = hazard ratio; Kd = carfilzomib + dexamethasone; OR = odds ratio; ORR = overall response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; Vd = bortezomib + dexamethasone

# Ergebnisse der NMA

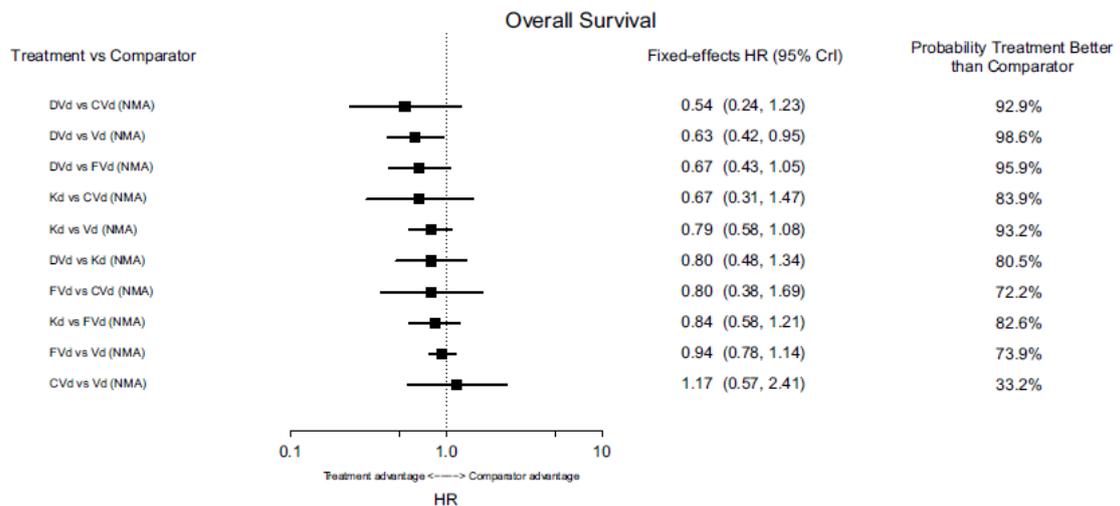
## PFS

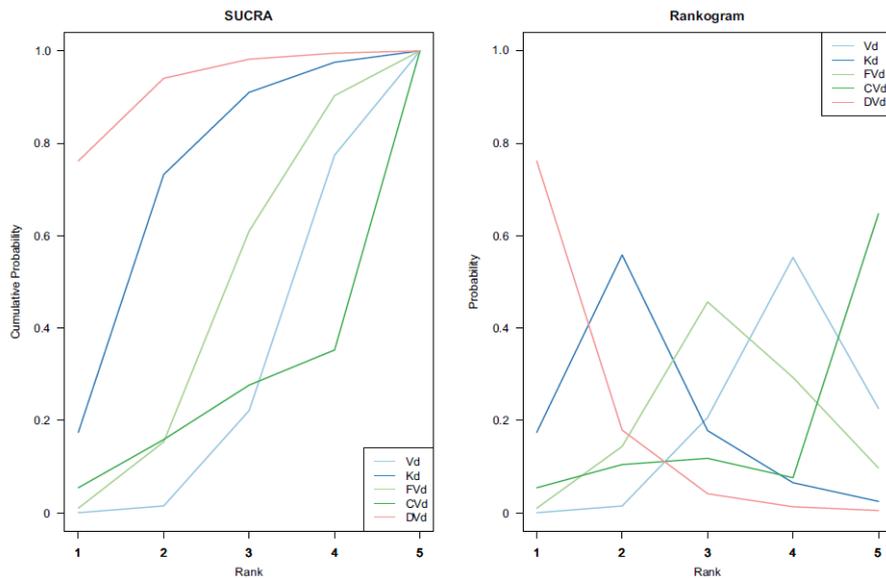
(A)



## OS

(B)

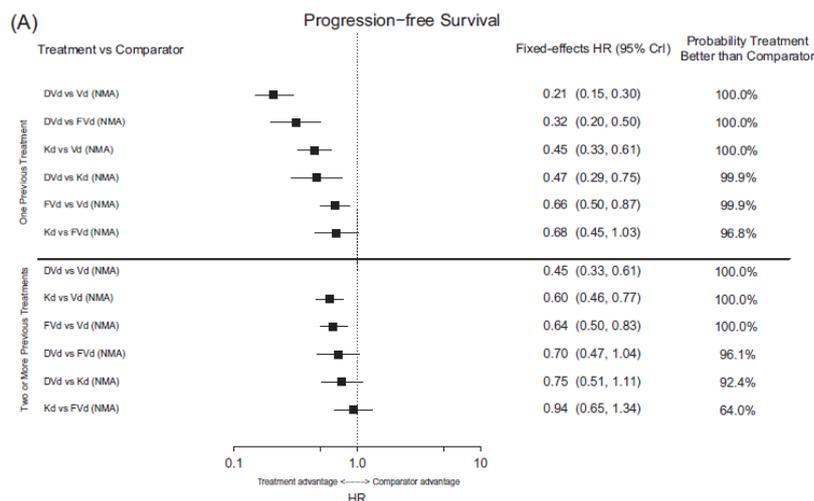




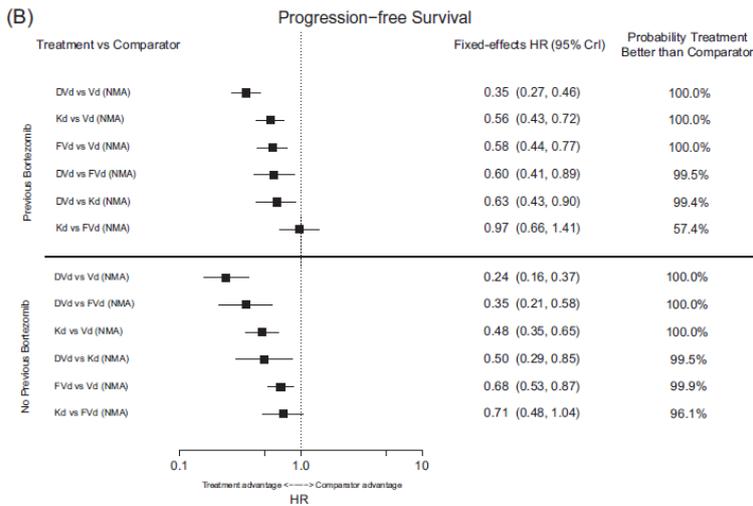
CrI: credible interval; CVd: cyclophosphamide + bortezomib + dexamethasone; DVd: daratumumab+ bortezomib+ dexamethasone; FVd: panobinostat + bortezomib + dexamethasone; HR: hazard ratio; Kd: carfilzomib+ dexamethasone; SUCRA: surface under the cumulative ranking; Vd: bortezomib + dexamethasone

### Subgroup analyses for PFS.

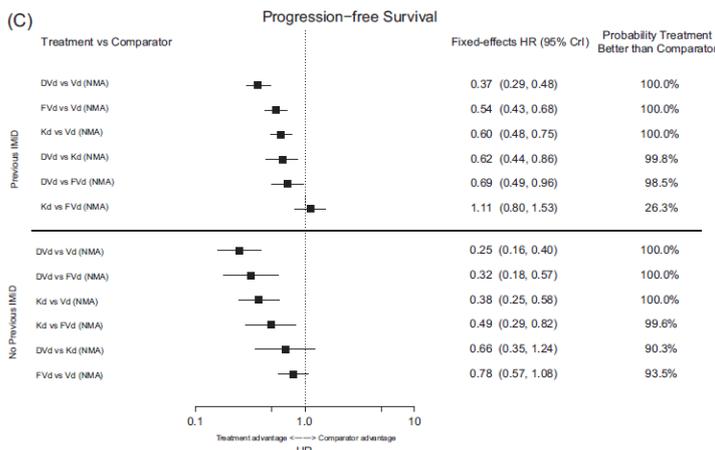
- Prior lines of therapies (Figure 4(A)).
  - In patients who had received 1 prior LOT, there was an additional statistical advantage for DVd in prolonging PFS compared with all other IMiD-free regimens, and for FVd or Kd compared with Vd
  - there were no added advantages in terms of HRs for PFS in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



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



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



### Anmerkung/Fazit der Autoren

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

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

### Kommentare zum Review

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

---

**Dimopoulos MA et al., 2018 [1].**

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

**Fragestellung**

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

**Methodik**Population:

- Adult patients with primary diagnosis of RRMM

Intervention/Komparator:

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

Endpunkte:

- OS, PFS, ORR

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien:

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

NMA spezifische Angaben/ Überprüfung der NMA-Annahmen:

- NMA using Bayesian framework
- RCTs were included in the network only if they had  $\geq 2$  arms that allowed the formation of a network of IMiD-containing regimens, regardless of drug class or mechanism of action
- RCTs comparing different administration routes, doses, or schedules of a specific regimen were excluded
- assessment was undertaken to determine the feasibility of conducting an NMA of the efficacy outcomes in the identified RCTs. The feasibility assessment included a comparison of patient population similarity (eg, number of previous lines of therapy and previous treatment criteria) and intervention similarity (eg, treatment dosing and administration). This included eliciting views from key opinion leaders and clinical experts from North and South America and Europe using an advisory board meeting on the patient eligibility criteria across RCT
- Subgroup analyses for PFS were conducted to confirm the robustness of the results from the base-case analysis by exploring the effect of the clinically meaningful treatment-effect modifiers. The specific analyses included stratification by previous line of therapy (LOT; 1 previous LOT or  $\geq 2$  previous LOTs), patients with and without previous bortezomib exposure, and patients with and without previous lenalidomide exposure

- Because of the limitations of the network (ie, the presence of only 1 study per treatment comparison), only fixed-effects models were fitted. Because only 1 study was present per comparison, it was not possible to test for statistical heterogeneity or inconsistency in effects.

## Ergebnisse

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 studies

### Charakteristika der Studien

Trial	Intervention (Dosage); Patients, n	Outcomes	Median (Range) LOT at Baseline	Previous Treatment Criteria	Previous Treatment Exposure at Baseline	Relapsed/Refractory Status
Base-Case Analyses ASPIRE <sup>15</sup>	Carfilzomib (20-27 mg/m <sup>2</sup> ) + lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 396	PFS: HR, KM; OS: HR, KM; ORR: sCR, CR, and VGPR	2 (1-3)	Excluding bortezomib or lenalidomide + dexamethasone refractory; previous carfilzomib refractory	Bortezomib, 66%; lenalidomide, 20%; IMD, 59%; bortezomib + IMD, 37%	Bortezomib nonresponsive, 15%; lenalidomide refractory, 7%; IMD refractory, 22%; bortezomib nonresponsive and IMD refractory, 6%
ELOQUENT-2 <sup>17</sup>	Lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 396	PFS: HR, KM; OS: HR <sup>a,b</sup> , ORR: sCR, CR, VGPR, and PR	2 (1-3)	Including lenalidomide < 10% of study sample; excluding lenalidomide refractory	Bortezomib: 66%; lenalidomide: 20%; IMD: 58%; bortezomib + IMD: 35%	Bortezomib nonresponsive, 15%; lenalidomide refractory, 7%; IMD refractory, 22%; bortezomib nonresponsive and IMD refractory, 7%
POLLUX <sup>18</sup>	Eltuzumab (10 mg/kg) + lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 321 Lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 325 Daratumumab (16 mg/kg) + lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 286	PFS: HR <sup>a</sup> , OS: HR <sup>a</sup> , ORR: sCR, CR, VGPR, and PR	2 (1-4)	Excluding allogeneic SCT; lenalidomide refractory	Bortezomib, 68%; thalidomide, 48%; lenalidomide, 5%	Bortezomib refractory, 22%; thalidomide refractory, 9%
Tourmaline-MM1 <sup>18</sup>	Lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 283	PFS: HR <sup>a</sup> , OS: HR <sup>a</sup> , ORR: sCR, CR, VGPR, and PR	2 (1-4)	Excluding allogeneic SCT; lenalidomide refractory	Bortezomib, 71%; thalidomide, 48%; lenalidomide, 6%	Bortezomib refractory, 21%; thalidomide refractory, 11%
Sensitivity Analyses MM1-003 <sup>13</sup>	Ixazomib (4 mg) + lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 360 Lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 362	PFS: HR, KM <sup>c</sup> ; OS: <sup>a,d</sup> ; ORR: sCR, CR, VGPR, and PR	1 (1-11)	Including thalidomide refractory; excluding PI, lenalidomide refractory	PI, 86%; bortezomib, 84%; carfilzomib, 2%; IMD, 55%; lenalidomide, 18%; thalidomide, 43%	PI refractory, 16%; IMD refractory, 4%; PI + IMD refractory, 5%; bortezomib refractory, 21%; carfilzomib refractory, 1%; thalidomide refractory, 9%
MM1-009 <sup>12,14</sup>	Pomalidomide (4 mg) + dexamethasone (40 mg); 302 Dexamethasone (40 mg); 153 Lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 177 Dexamethasone (40 mg); 176	PFS: HR, KM; OS: HR, KM; ORR: <sup>e</sup>	Mean, 1.5 (1-3) Mean, 1.5 (1-3) 5 (2-17) 1 previous LOT, 38%; > 2 previous LOTs, 62%	Including ≥ 2 cycles of lenalidomide and/or bortezomib; previous alkylator; excluding thalidomide, lenalidomide, dexamethasone hypersensitivity; high-dose dexamethasone resistance	PI, 86%; bortezomib, 84%; carfilzomib, 2%; IMD, 55%; lenalidomide, 18%; thalidomide, 44%	PI refractory, 20%; IMD refractory, 4%; PI + IMD refractory, 2%; bortezomib refractory, 21%; carfilzomib refractory, 1%; pomalidomide refractory, 0.7%; thalidomide refractory, 6%
					Bortezomib, 69%; carfilzomib, 1%; lenalidomide, 12%; thalidomide, 47%	PI refractory, 1%; IMD refractory, 21%
					ASCT, 69%-71%; bortezomib, 100%; dexamethasone, 98%-99%; lenalidomide, 100%; thalidomide, 57%-61%	PI refractory, 2%; IMD refractory, 25%
					Bortezomib, 11%; SCT, 62%; thalidomide, 44%	Bortezomib refractory, 79%; lenalidomide refractory, 92%-95%; bortezomib and lenalidomide refractory, 74%-75%
						NR

**Table 2** Continued

Trial	Intervention (Dosage); Patients, n	Outcomes	Median (Range) LOT at Baseline	Previous Treatment Criteria	Previous Treatment Exposure at Baseline	Relapsed/Refractory Status
MM-010 <sup>12,14</sup>	Lenalidomide (25 mg) + dexamethasone (40 mg); 176	PFS: <sup>1</sup> OS: HR, KM; ORR: <sup>2</sup>	1 previous LOT, 32%; ≥ 2 previous LOTs, 68%	Excluding thalidomide or dexamethasone intolerance	Bortezomib, 4%; SCT, 55%; thalidomide, 34%	NR
PomCydex phase II <sup>11</sup>	Dexamethasone (40 mg); 175 Pomalidomide (4 mg) + CP (400 mg) + dexamethasone (40 mg); 34	PFS: HR, KM; OS: HR, KM; ORR: <sup>3</sup>	4 (2-12)	Including previous IMiDs and refractory to lenalidomide	HDM/ASCT, 75%-82%; previous alkylating agent, 89%-94%	Bortezomib refractory, 71%-78%; carfilzomib refractory, 38%-44%; lenalidomide refractory, 100%
	Pomalidomide (4 mg) + dexamethasone (40 mg); 36					

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

<sup>1</sup>Data not yet mature.

<sup>2</sup>Can be calculated/derived from KM curves.

<sup>3</sup>Events reported in the KM curve were used to derive the HR.

<sup>4</sup>Outcome explored in study but relevant data required for analysis not provided.

<sup>5</sup>Outcome not explored in sensitivity analyses.

<sup>6</sup>Outcome not explored in study; time to progression reported and used in analysis.

## Qualität der Studien:

Supplemental Table 5 Quality Assessment					
Assessment	Details	ASPIRE	ELOQUENT-2	POLLUX	Tourmaline-MM1 Study
Number of patients randomized Was the method of allocation concealment presented? (yes/no)	Total across groups The process (ie, central telephone service, computer-based system) only readable at time of allocation, opaque and sequenced sealed envelopes used to prevent foreknowledge of which comparison group an individual will be assigned to in a RCT	792 NA (open-label trial)	646 NA (open-label trial)	569 NA (open-label trial)	722 No
How was allocation concealed?	If applicable, state methods used for allocation concealment: central telephone service, computer-based system only readable at the time of allocation, opaque and sequenced sealed envelopes	NA (open-label trial)	NA (open-label trial)	NA (open-label trial)	NR
Which randomization technique was used?	Simple (single sequence), block (into group that results in equal sample sizes), stratification (by covariates)	Stratified randomization; randomization stratified according to baseline $\beta_2$ -microglobulin level (< 2.5 mg/L vs. $\geq$ 2.5 mg/L); previous therapy with bortezomib (no vs. yes); previous therapy with lenalidomide (no vs. yes)	Stratified randomization; randomization stratified according to baseline $\beta_2$ -microglobulin level (< 3.5 mg/L vs. $\geq$ 3.5 mg/L); number of previous therapies (1 vs. 2 or 3 vs. $>$ 3); previous immunomodulatory drug therapy (none vs. thalidomide only or other)	Central randomization; randomization was balanced using randomly permuted blocks and stratified according to ISS (I, II, or III); number of previous lines of therapy (1 vs. 2 or 3 vs. $>$ 3); previous lenalidomide treatment (no vs. yes)	Stratified randomization; randomization was stratified according to number of previous treatment lines (1 vs. 2 or 3); previous exposure to proteasome inhibitors (no vs. yes); ISS (I or II vs. III)
Was a justification of the sample size provided?	If yes, copy and paste justification provided	Yes: total of 700 subjects enrolled uniformly over 18-mo period and followed up for an additional 18 mo after planned closure of enrollment expected to result in required 526 events within ~36 mo of first randomized subject; a number of 526 events (disease progression or death) required to provide 90% power to detect a 25% reduction in risk of disease progression or death (HR, 0.75) at 1-sided significance level of 0.025 Median follow-up: 32.3 mo; interim analysis for PFS	Yes: it was determined that 640 patients with $\geq$ 68 events would provide a power of 89% to detect an HR of 0.74 for disease progression or death in the elotuzumab group in the final analysis Minimum follow-up: 2 y; final analysis for PFS	Yes: total of 295 PFS events such that the study would have 80% power to detect a 30% difference in OS (HR, 0.70), at a 2-sided $\alpha$ level of 0.05; study was powered to detect the superiority of intervention over placebo Median follow-up: 17.3 mo; interim analysis for PFS and OS	Yes: total sample size was calculated such that the study would have 80% power to detect a 30% difference in OS (HR, 0.70), at a 2-sided $\alpha$ level of 0.05; study was powered to detect the superiority of intervention over placebo Median follow-up: 23 mo; interim analysis for OS
Was follow-up adequate?	Report latest time point of follow-up results (1-, 2-, 3-year and/or median follow-up) and whether this was interim or final and/or if additional updated analyses are planned	No: open-label trial	No: open-label trial	No: open-label trial	Yes: double-blinded study
Were all care providers blinded?	Was the study open-label, single or double-blinded? Were those providing treatment blinded?	No	Yes: ISS (I, II, III)	Yes: ISS (I, II, III); ECOG performance score (0, $\geq$ 1)	Yes: ISS (I, II, III)
Was the RCT conducted in the UK?	Yes, no?	No: international; North America, Europe, and Middle East	No: international; North America (US, Canada, Mexico, Puerto Rico), Europe, Japan, rest of world	No: international; North America (US, Canada), Europe, Russia, Australia, Israel, Korea	No: international
Are dosage regimens within those cited in the summaries of product characteristics?	Available at: <a href="https://www.medicines.org.uk/emc/">https://www.medicines.org.uk/emc/</a>	Yes: unable to find dexamethasone 40 mg in electronic Medicines Compendium	Yes: unable to find elotuzumab 10 mg in electronic Medicines Compendium	Yes: unable to find dexamethasone 40 mg in electronic Medicines Compendium	Yes: unable to find bortezomib 4 mg in electronic Medicines Compendium
Overall quality score	Based on information above, was the trial of high (+++), moderate (+), or low (-) quality?	Moderate	Moderate	Moderate	Moderate

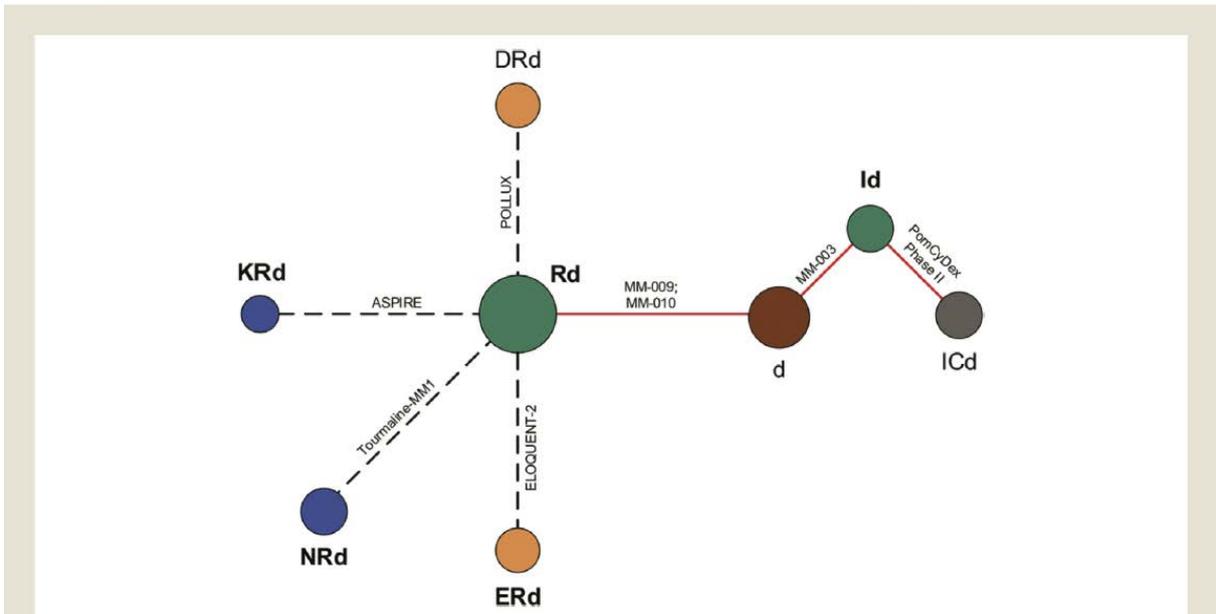
Abbreviations: DRd = daratumumab, lenalidomide, dexamethasone; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; ISS = International Staging System; NA = not applicable; NR = not reported; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; RCT = randomized controlled trial; Rd = lenalidomide,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

## Studienergebnisse:

### Netzwerkgeometrie

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

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



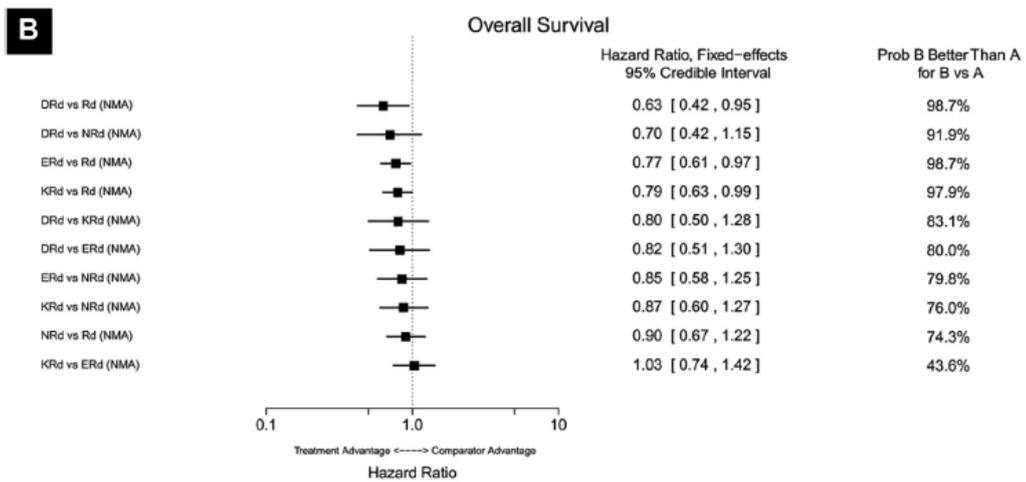
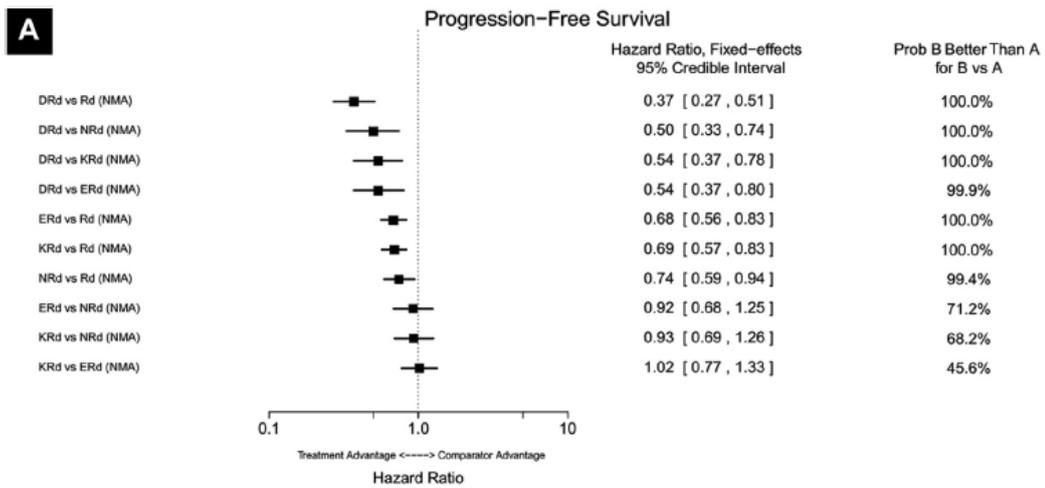
Abbreviations: d = dexamethasone; DRd = daratumumab, lenalidomide, dexamethasone; ERd = elotuzumab, lenalidomide, dexamethasone; ICd = pomalidomide, cyclophosphamide, dexamethasone; Id = pomalidomide, dexamethasone; KRd = carfilzomib, lenalidomide, dexamethasone; NRd = ixazomib, lenalidomide, dexamethasone;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

### Ergebnisse der direkten Vergleiche

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

### NMA-Ergebnisse

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

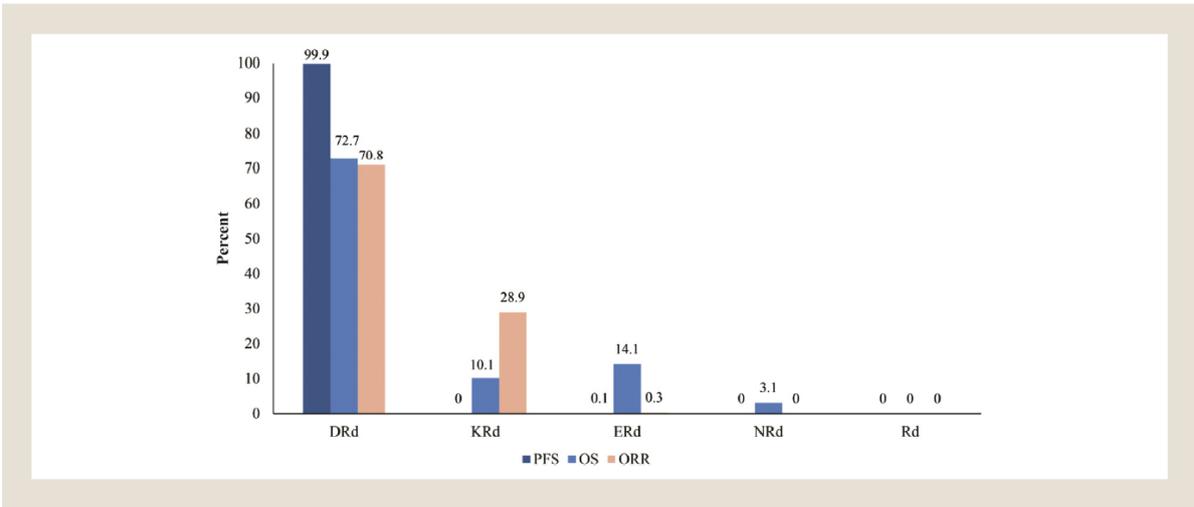


**C**

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

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

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



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

#### Subgroup Analyses for PFS:

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

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

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

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

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

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

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

### Anmerkung/Fazit der Autoren

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

#### Kommentare zum Review

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

---

### Sun Z et al., 2017 [14].

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

## **Fragestellung**

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

## **Methodik**

### Population:

- patients with previously treated RRMM

### Intervention:

- triplet combination therapy

### Komparator:

- doublet combination therapy

### Endpunkte:

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

### Recherche/Suchzeitraum:

- 05/2016

### Qualitätsbewertung der Studien:

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

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs

### Charakteristika der Studien

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

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

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

- Intervention: **Carfilzomib** 20mg/m<sup>2</sup> + lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg
- Control: Lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg

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

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

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

- Intervention: **Panobinostat** 20mg + bortezomib 1.3mg/m<sup>2</sup> + dexamethasone 20mg
- Control: Placebo + bortezomib 1.3mg/m<sup>2</sup> + dexamethasone 20mg

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

- Intervention: Bortezomib 1.3mg/m<sup>2</sup> + thalidomide 200mg + dexamethasone 40mg
- Control: Thalidomide 200mg + dexamethasone 40mg

## Patientencharakteristika

the patients' characteristics of the included trials.

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

Abbreviations: NR, not reported.

### Qualität der Studien:

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

### Studienergebnisse:

#### Efficacy

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Triplet vs. doublet therapies - Pooled analyses of 5 studies**

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

#### Safety (pooled analyses)

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

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

#### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

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

#### *Kommentare zum Review*

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

---

**Shah et al., 2018 [13].**

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

**Fragestellung**

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

**Methodik**Population:

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

Intervention:

- carfilzomib

Komparator:

- nicht spezifiziert

Endpunkte

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

Recherche/Suchzeitraum:

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

Qualitätsbewertung der Studien

Cochrane Collaboration's tools

**Ergebnisse**Anzahl an Studien:

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

Charakteristika der Studien

Hier Darstellung auf RCTs beschränkt

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

Qualität der Studien:

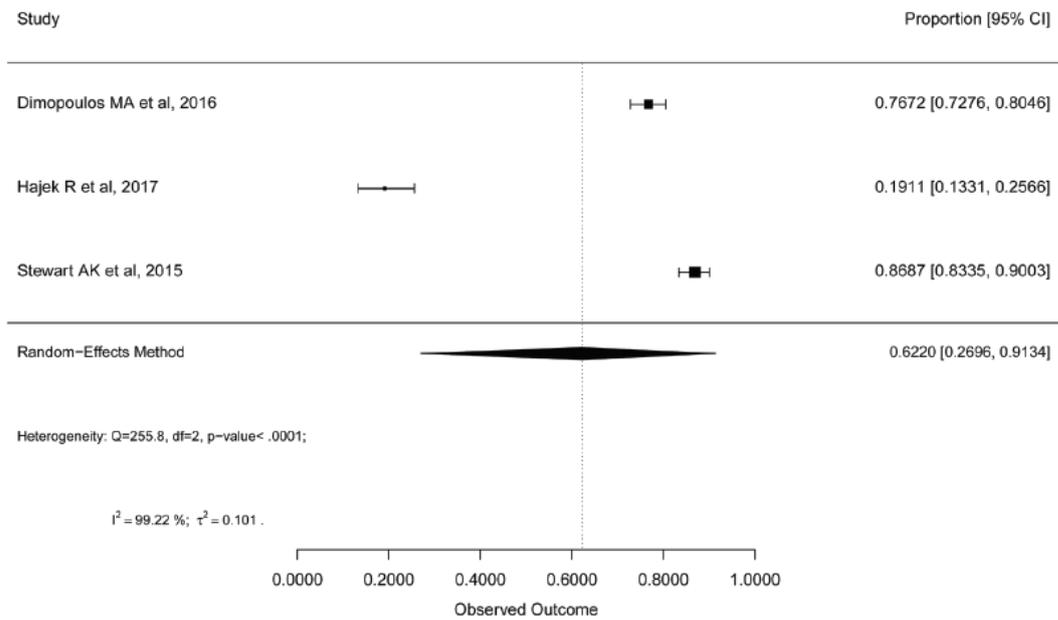
- Among the RCTs, the risk of selection bias and attrition bias were low while performance bias, detection bias, and reporting bias were unclear as per Cochrane Collaboration's tools.

Studienergebnisse: (nur RCTs)

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

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

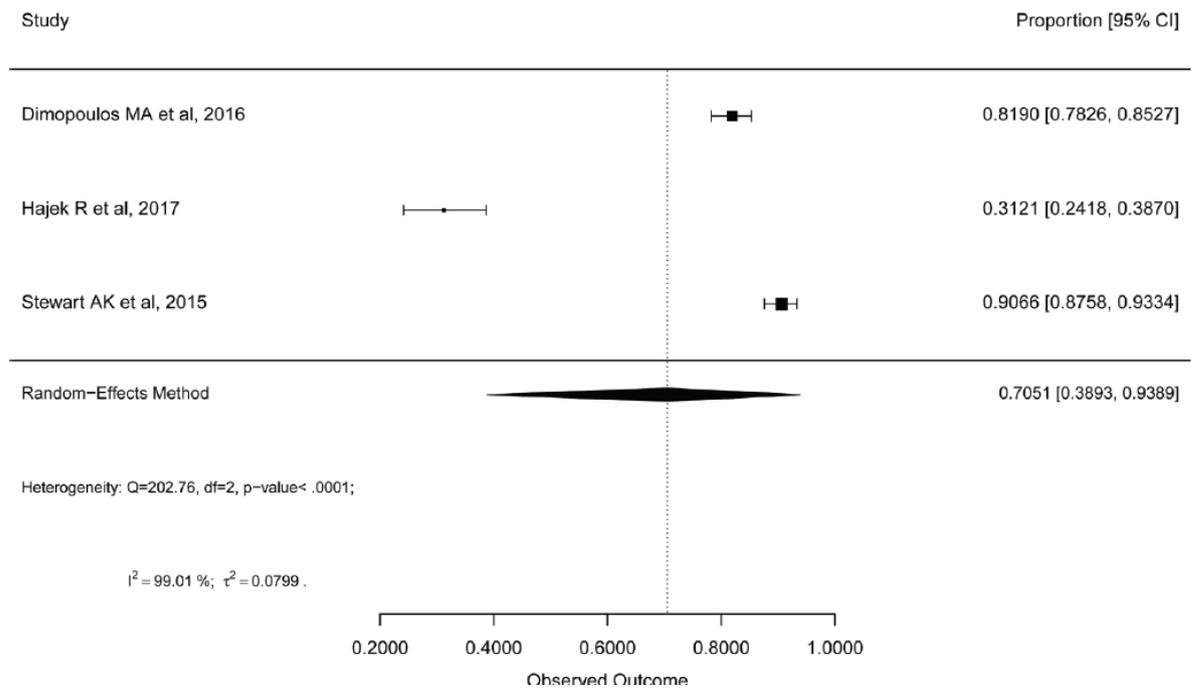
- ORR



- Clinical benefit rate (nur RCTs)

**Clinical benefit rate(Phase III only)**

**C**



- AE

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

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

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval

### Fazit der Autoren

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

### Kommentare zum Review

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

---

### Teh BW et al., 2016 [15].

Infection risk with immunomodulatory and proteasome inhibitor-based therapies across treatment phases for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis

### Fragestellung

To determine the impact of immunomodulatory drugs (IMiDs) and proteasome inhibitor (PI) based therapy on infection risk in patients with MM 3 treatment periods:

- induction,
- maintenance therapy and
- relapse/ refractory disease (RRMM).

## **Methodik**

### Population:

- patients with MM

### Intervention/Komparator

- IMiDs or PI-based therapies versus conventional chemotherapy as induction therapy for non-transplant-eligible patients
- IMiDs or PI-based therapies versus combination conventional chemotherapy as induction therapy for transplant eligible patients
- IMiDs or PI-based therapies versus high-dose corticosteroids or placebo or interferon for maintenance therapy
- IMiD or PI-based treatment regimens (single or multi agent combination) for RRMM

### Endpunkte:

- severe infection, febrile neutropaenia, pneumonia and deaths from infection

### Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) from 1990 to 2015

### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias; GRADE for assessing overall quality of evidence

## **Ergebnisse**

### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 30, davon 5 RCT in RRMM

### Charakteristika der Studien:

Darstellung auf RCTs zu RRMM beschränkt.

#### *Bortezomib vs. Dexamethasone*

- Richardson et al, 2005:

#### *Lenalidomide+ dexamethasone vs. dexamethasone*

- Dimououlos et al., 2007
- Weber et al. 2007

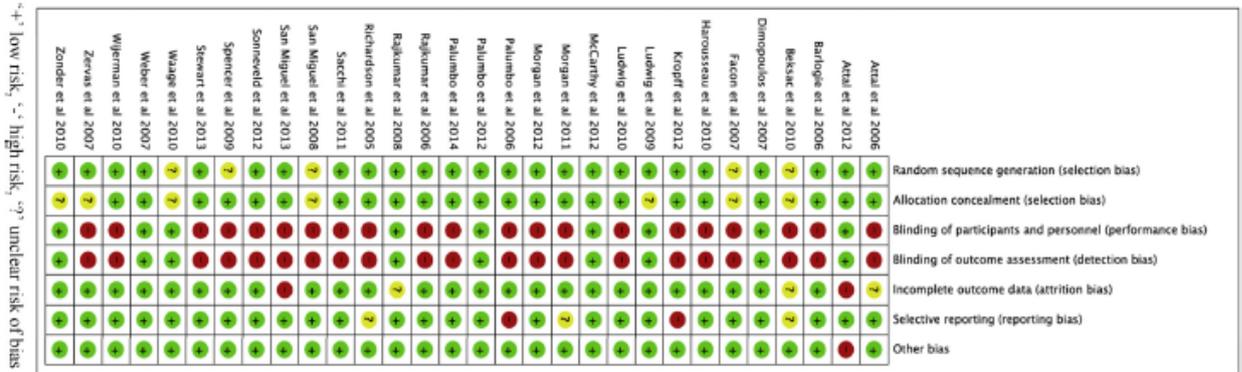
#### *Pomalidomide dexamethasone vs. dexamethasone*

- San Migueal et al., 2013

#### *Thalidomide*

- Kropf et al. 2012

**Qualität der Studien:**



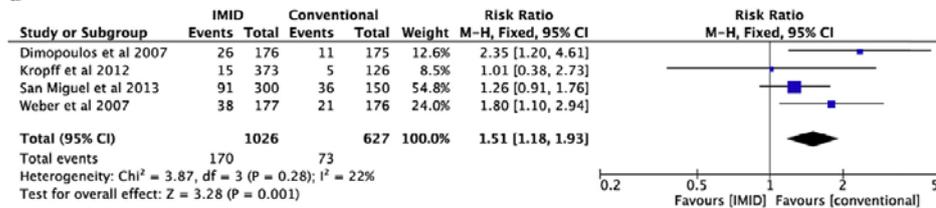
**Studienergebnisse:**

Darstellung auf RCTs zu RRMM beschränkt

**IMiD-based therapy versus conventional therapy for relapsing and refractory myeloma**

- All grade 3/4 infection: (Kropff et al. 2012 (Thalidomid) nicht relevant)

**d**



(Moderate quality of evidence)

- febrile neutropaenia (gleiche RCT wie bei all grade 3/4 infection): RR 13.57 (95% CI: 3.30-55.72;  $p < 0.01$ ), no significant heterogeneity; low quality of evidence
- pneumonia (2 Studien: Weber 2007, San Miguel 2013): RR 1.63 (95% CI: 1.04-2.55;  $p < 0.03$ ) with no significant heterogeneity; moderate quality of evidence

**Lenalidomide versus conventional**

- All grade 3/4 infection (2 RCT: Dimopoulos 2007, Weber 2007): RR 1.99 (1.34 -2.96)  $< 0.01$ , moderate quality of evidence

**Anmerkung/Fazit der Autoren**

The addition of IMiDs to corticosteroids for relapse and refractory MM is associated with higher risk of severe infection

## 3.4 Leitlinien

---

**Mikhael J et al., 2019 [10].**

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

### **Leitlinienorganisation/Fragestellung**

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

### **Methodik**

#### Grundlage der Leitlinie

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

- from 2005 through 2018

#### LoE/GoR

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

### **Recommendations**

#### TRANSPLANT-ELIGIBLE POPULATION

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

- Recommendation 1.1. Patients should be referred to a transplant center to determine transplant eligibility (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate)
- Recommendation 1.2. Chronologic age and renal function should not be the sole criteria used to determine eligibility for SCT (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

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

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

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

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

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

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

#### TRANSPLANT-INELIGIBLE POPULATION

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

- Recommendation 5.1. Initial treatment recommendations for patients with multiple myeloma who are transplant ineligible should be individualized based on shared decision making between physicians and patients. Multiple factors should be considered; disease-specific factors such as stage and cytogenetic abnormalities, and patient-specific factors including age, comorbidities, functional status, frailty status, and patient preferences should also be considered (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.2. Initial treatment of patients with multiple myeloma who are transplant ineligible should include a minimum a novel agent (immunomodulatory drugs or PI) and a steroid if possible (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.3. Triplet therapies for patients with multiple myeloma who are transplant ineligible, including bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone, should be considered. Daratumumab plus bortezomib plus melphalan plus prednisone may also be considered (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 5.4. Physicians/patients should balance the potential improvement in response and disease control with a possible increase in toxicity. Initial dosing should be individualized based on patient age, renal function, comorbidities, functional status, and frailty status. Subsequent dosing may be tailored based on initial response and tolerability (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

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

## RELAPSED DISEASE

*(Anmerkung: auch Evidenz zur Behandlung refraktärer Patienten berücksichtigt)*

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

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

Hintergrundinformationen : siehe Anhang

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

Hintergrundinformationen: siehe Anhang

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

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

- Recommendation 8.1. The risk status of the patients should be assessed using the Revised International Staging System for all patients at the time of diagnosis (Type: evidence based;

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

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

---

### **National Collaborating Centre for Cancer, 2016 [11].**

*Institute for Health and Care Excellence (NICE)*

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

#### **Leitlinienorganisation/Fragestellung:**

Diagnosis and management of MM

#### **Methodik**

##### Grundlage der Leitlinie:

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

##### Recherche/Suchzeitraum:

- Up to 8<sup>th</sup> June 2015

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

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

### GoR:

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

**Table 3: Overall quality of outcome evidence in GRADE**

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

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

### Sonstige methodische Hinweise:

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

### **Recommendations**

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

## 6 Managing newly diagnosed myeloma

### 6.1 First-line treatment

- Bortezomib is recommended as an option within its marketing authorisation, that is, in combination with dexamethasone, or with dexamethasone and thalidomide, for the induction treatment of adults with previously untreated multiple myeloma, who are eligible for high-dose chemotherapy with haematopoietic stem cell transplantation.

Evidence: based on TA 311 “Bortezomib for induction therapy in multiple myeloma before high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation” ([www.nice.org.uk/TA331](http://www.nice.org.uk/TA331))

- Thalidomide in combination with an alkylating agent and a corticosteroid is recommended as an option for the first-line treatment of multiple myeloma in people for whom high-dose chemotherapy with stem cell transplantation is considered inappropriate.

Evidence: based on TA 228 "Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma" ([www.nice.org.uk/TA228](http://www.nice.org.uk/TA228).)

- Bortezomib in combination with an alkylating agent and a corticosteroid is recommended as an option for the first-line treatment of multiple myeloma if:
  - high-dose chemotherapy with stem cell transplantation is considered inappropriate and
  - the person is unable to tolerate or has contraindications to thalidomide

Evidence: based on TA 228 "Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma" ([www.nice.org.uk/TA228](http://www.nice.org.uk/TA228).)

#### 6.1.1 First autologous stem cell transplantation

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

Evidence: low-moderate quality of evidence

#### 6.1.2 Allogeneic stem cell transplantation

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

Evidence:

- The Guideline Committee considered the outcomes of overall survival, progression free survival, health-related quality of life, treatment related mortality and morbidity, patient/carer/family acceptability, adverse events and patient reported outcome measures to be the most relevant in determining whether allogeneic stem cell transplant was effective in specific subgroups of patients.
- No evidence was identified for the outcomes treatment related morbidity, health-related quality of life, adverse events, patient reported outcome measures and patient/carer/family acceptability
- When drafting the recommendations the Guideline Committee considered overall survival and progression free survival to be the most important
- quality of the evidence was very low to low for all outcomes

## 11 Managing relapsed myeloma

### 11.1 first relapse

- Bortezomib monotherapy is recommended as an option for the treatment of progressive multiple myeloma in people who are at first relapse having received one prior therapy and who have undergone, or are unsuitable for, bone marrow transplantation, under the following circumstances:

- the response to bortezomib is measured using serum M protein after a maximum of four cycles of treatment, and treatment is continued only in people who have a complete or partial response (that is, reduction in serum M protein of 50% or more or, where serum M protein is not measurable, an appropriate alternative biochemical measure of response) [...]

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

### 11.2 Second autologous stem cell transplant

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

Evidence:

- The Guideline Committee considered the outcomes of overall survival, progression-free survival, health-related quality of life, treatment related mortality and morbidity, patient/carer/family acceptability, adverse events and patient reported outcome measures to be the most relevant in determining whether second autologous stem cell transplant was effective in specific subgroups of patients with relapsed/refractory myeloma.
- Of these, evidence was identified for overall survival and progression-free survival. Evidence was also reported for time to progression in one study. When drafting the recommendations the Guideline Committee considered overall survival and progression-free survival to be the most important as these are most clinically meaningful.
- There was moderate quality evidence for time to progression and very low to moderate quality evidence for overall survival and progression free survival.

### 11.3 Subsequent therapy

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

Evidence: based on TA 171 Lenalidomid, NICE 2009; [www.nice.org.uk/TA171](http://www.nice.org.uk/TA171)

- Pomalidomide, in combination with dexamethasone, is not recommended within its marketing authorisation for treating relapsed and refractory multiple myeloma in adults who have had at least 2 previous treatments, including lenalidomide and bortezomib, and whose disease has progressed on the last therapy

Based on NICE TA 338 ([www.nice.org.uk/TA338](http://www.nice.org.uk/TA338))

Please Note: guidance TA338 has been updated and replaced by NICE technology appraisal guidance 427. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta427>):

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

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2019) am 04.12.2019

#	Suchfrage
1	[mh "Multiple Myeloma"]
2	(multiple OR (plasma NEXT cell)):ti,ab,kw
3	(myeloma OR myelomas):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	((Kahler NEXT disease*) OR myelomatosis OR myelomatoses):ti,ab,kw
6	#1 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Dec 2014 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.12.2019

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mh]
2	((multiple[tiab] OR plasma-cell[tiab]) OR "plasma cell"[tiab])
3	(myeloma[tiab] OR myelomas[tiab])
4	#2 AND #3
5	(("Kahler Disease"[tiab] OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab])
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND

	overview*[tiab]) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab]) OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))
8	((#7) AND ("2014/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT retracted publication[ptyp]

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.12.2019

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mh]
2	((multiple[tiab]) OR plasma-cell[tiab]) OR "plasma cell"[tiab]
3	(myeloma[tiab]) OR myelomas[tiab]
4	#2 AND #3
5	((("Kahler Disease"[tiab]) OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab]
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	((#7) AND ("2014/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
9	(#8) NOT retracted publication[ptyp]

## Referenzen

1. **Dimopoulos MA, Kaufman JL, White D, Cook G, Rizzo M, Xu Y, et al.** A Comparison of the efficacy of immunomodulatory-containing regimens in relapsed/refractory multiple myeloma: A network meta-analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2018;18(3):163-173 e166.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) vom 2. April 2020 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 19.05.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4241/2020-04-02\\_AM-RL-XII\\_Elotuzumab\\_D-490.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4241/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-490.pdf).
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom) vom 5. Dezember 2019 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 06.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4063/2019-12-05\\_AM-RL-XII\\_Pomalidomid\\_D-456.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4063/2019-12-05_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-456.pdf).
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 1. Dezember 2016 - Elotuzumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 06.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-238/2016-12-01\\_Geltende-Fassung\\_Elotuzumab\\_D-232.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-238/2016-12-01_Geltende-Fassung_Elotuzumab_D-232.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 6. Juli 2017 / 5. September 2019 - Ixazomib [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 06.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-275/2017-07-06\\_Geltende-Fassung\\_Ixazomib\\_D-272.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-275/2017-07-06_Geltende-Fassung_Ixazomib_D-272.pdf).
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Februar 2018 - Carfilzomib [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 06.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-308/2018-02-15\\_Geltende-Fassung\\_Carfilzomib\\_D-302.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-308/2018-02-15_Geltende-Fassung_Carfilzomib_D-302.pdf).
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 15. Februar 2018 - Daratumumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 06.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-307/2018-02-15\\_Geltende-Fassung\\_Daratumumab\\_D-310.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-307/2018-02-15_Geltende-Fassung_Daratumumab_D-310.pdf).
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. März 2016 - Panobinostat [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 06.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-193/2016-03-17\\_Geltende-Fassung\\_Panobinostat\\_D-180.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-193/2016-03-17_Geltende-Fassung_Panobinostat_D-180.pdf).
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 17. März 2016 - Pomalidomid [online].

Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 06.03.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-194/2016-03-17\\_Geltende-Fassung\\_Pomalidomid\\_D-193.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-194/2016-03-17_Geltende-Fassung_Pomalidomid_D-193.pdf).

10. **Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al.** Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1228-1263.
11. **National Collaborating Centre for Cancer (NCC-C).** Myeloma: diagnosis and management [online]. 10.2018. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2016. [Zugriff: 06.03.2020]. (NICE Guideline; Band 35). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/evidence/full-guideline-2306487277>.
12. **Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I.** Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2016(4):Cd010816. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010816.pub2>.
13. **Shah C, Bishnoi R, Wang Y, Zou F, Bejjanki H, Master S, et al.** Efficacy and safety of carfilzomib in relapsed and/or refractory multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of 14 trials. *Oncotarget* 2018;9(34):23704-23717.
14. **Sun Z, Zheng F, Wu S, Liu Y, Guo H, Liu Y.** Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;113:249-255.
15. **Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, Thursky KA, Slavin MA.** Infection risk with immunomodulatory and proteasome inhibitor-based therapies across treatment phases for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016;67:21-37.
16. **Weisel K, Sonneveld P, Spencer A, Beksac M, Rizzo M, Xu Y, et al.** A comparison of the efficacy of immunomodulatory-free regimens in relapsed or refractory multiple myeloma: a network meta-analysis. *Leuk Lymphoma* 2019;60(1):151-162.

## Anhang

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

### Hintergrundinformationen

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

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

On first relapse, the choice of therapy should take into account patient-related, disease-related, as well as treatment-related factors. For patients who are fit, triplet is generally recommended over doublet therapy due to improved clinical outcomes. Triplet therapy is defined as containing two novel agents plus steroids. Novel agents include immunomodulatory drugs such as lenalidomide, pomalidomide, or thalidomide; PI such as ixazomib, bortezomib, or carfilzomib; and monoclonal antibodies such as daratumumab and elotuzumab. Doublet therapy is defined as one novel agent with steroids. Multiple randomized studies<sup>53,55,58,95,107,112</sup> as well as meta-analyses<sup>10,17,21,26,31</sup> have shown that triplets are more effective than doublet combinations in improving PFS, overall response rate, and/or OS, even in older adult patients.<sup>58</sup> In fact, the US Food and Drug Administration (FDA) approval of multiple recent drugs such as daratumumab,<sup>55,107</sup> elotuzumab,<sup>53</sup> carfilzomib,<sup>58</sup> ixazomib,<sup>95</sup> and panobinostat<sup>112</sup> have been based on the improved PFS of these drugs used in triplet combinations versus doublets in relapsed and/or refractory myeloma. Data suggest that even the use of alkylating agents as part of triplet therapy yields better outcomes than doublets.<sup>75</sup> Although triplet therapy offers better clinical outcomes, toxicity appears increased in triple versus doublet therapy,<sup>17,21,26,31,58</sup> and this must be considered when selecting therapy. For some patients, prior toxicity may result in the selection of doublet versus triplet therapy. The ENDEAVOR trial (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01568866) demonstrated the superiority of the doublet carfilzomib plus dexamethasone to bortezomib plus dexamethasone in both PFS and OS<sup>52</sup> in relapsed multiple myeloma. In subgroup analyses, carfilzomib, dexamethasone was superior to bortezomib, dexamethasone regardless of cytogenetic risk,<sup>44</sup> number of prior therapy lines,<sup>94</sup> or prior exposure to bortezomib or lenalidomide.<sup>94</sup> Overall, the selection of doublet versus triplet therapy should be individualized.

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

Although clinical trials are preferred at all treatment time points, as patients become multiply relapsed and resistance develops to immunomodulatory drugs, PI, and antibodies, referral for a novel clinical trial can be considered. In addition, the use of chemotherapeutic agents such as cyclophosphamide, melphalan, or panobinostat<sup>112</sup> may also be considered.

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

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

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

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

Prior treatments are important in deciding which regimen will be used. Patients who relapse more than 1 year after their treatment will likely respond to a repeat course of the previous therapy. If patients relapse during therapy or within 1 year of completing therapy, they are considered less sensitive to these agents and should be treated accordingly. For example, in patients progressing on lenalidomide maintenance therapy, salvage therapy with bortezomib and a monoclonal antibody can be considered. In bortezomib-refractory cases, lenalidomide with monoclonal antibody can be used. In double-refractory cases, pomalidomide combinations with monoclonal antibodies<sup>172</sup> or cyclophosphamide<sup>173</sup> are reasonable options.

This is particularly important in high-risk patients. Lui et al<sup>209</sup> performed a meta-analysis in relapsed multiple myeloma including patients with del(17p). Thirteen prospective studies were evaluated involving 3,187 patients with multiple myeloma and 685 with del(17p). The authors concluded that combined therapy (triplets and doublets) with second-generation PIs, monoclonal antibodies, and immunomodulatory drugs are associated with improved outcomes in patients with del(17p).

Evidenztabellen im Supplement der Publikation abgebildet