

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Isatuximab (SARCLISA®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 D

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	11
4.2 Methodik.....	22
4.2.1 Fragestellung.....	22
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	24
4.2.3 Informationsbeschaffung	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	28
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	33
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	34
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	35
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	35
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	36
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	39
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	39
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	41
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	42
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	43
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	46
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	48
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	49
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	49
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	54
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	56

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	56
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	56
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	56
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	57
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	57
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	57
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	60
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT	60
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	60
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	60
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	61
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	62
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	62
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	63
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	64
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	64
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	64
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	65
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	65
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	65
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	66
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	66
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	66
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	66
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	68
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	79
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	80
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	80
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	80
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	80
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	80
4.6	Referenzliste	82
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....		85
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken		89
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		91
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)		92
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		113

Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten..... 116

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien.....	12
Tabelle 4-2: Ergebnisse der Zulassungsstudie GMMG-HD7 von Isa-VRd vs. VRd für patientenrelevante Endpunkte	14
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien.....	25
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	52
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4 -17 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	55
Tabelle 4-18: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	55
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	57
Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	58
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	58

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	59
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	59
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	61
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	62
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	62
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	63
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen.....	65
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	65
Tabelle 4-30: Ergebnisse der Zulassungsstudie GMMG-HD7 von Isa-VRd vs. VRd für patientenrelevante Endpunkte	71
Tabelle 4-31: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	79
Tabelle 4-32 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ...	114
Tabelle 4-33 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	117

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	53

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
AWG	Anwendungsgebiet
CAD	Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason
CD38	Cluster of Differentiation 38
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CR	Komplette Remission (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
del	Deletion
D-VRd	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason
D-VTd	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason
EHA	European Hematology Association
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMN	European Myeloma Network
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
EORTC QLQ-MY20	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20
EQ-5D VAS	EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte Colony-Stimulating Factor)
GMMG	German Speaking Myeloma Multicenter Group
HR	Hazard Ratio bzw. Hazard Ratios
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform

Abkürzung	Bedeutung
IPW	Inverse Probability Weighting
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Isa-VRd	Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason
ISS	International Staging System
ITT	Intention-to-treat
k.A.	Keine Angabe
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall bzw. Konfidenzintervalle
KOF	Körperoberfläche
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
nCR	Nahezu komplette Remission (Near Complete Response)
NCT	National Clinical Trial
NDMM	Neu diagnostiziertes Multiples Myelom
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Krankheitsprogress (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PR	Partielle Remission (Partial Response)
PT	Preferred Term nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial) bzw. randomisierte kontrollierte Studien
R-ISS	Revised International Staging System
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
t	Translokation
TTCR	Zeit bis zum kompletten Ansprechen (Time to Complete Response)
UE	Unerwünschtes Ereignis bzw. unerwünschte Ereignisse

Abkürzung	Bedeutung
VAS	Visuelle Analogskala (Visual Analogue Scale)
VCd	Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason
VGPR	Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response)
VRd	Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
VTd	Bortezomib in Kombination mit Thalidomid und Dexamethason
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Isatuximab (SARCLISA®) ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind (Sanofi 2025). Im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 31. Oktober 2024 legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) die Zielpopulation einschließlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet (AWG) fest (G-BA 2024b). Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH folgt in Teilen der vom G-BA festgelegten zVT. Zur Begründung der Abweichungen siehe Abschnitt 3.1 in Modul 3. Insgesamt ergibt sich aus Sicht der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH für das vorliegende AWG folgende zVT:

- Eine Induktionstherapie bestehend aus:
 - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd)
 - oder*
 - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd)
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, ggf. durchgeführt als Tandemtransplantation
- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit D-VTd oder D-VRd (entsprechend der jeweiligen Induktionstherapie)

Insgesamt ergibt sich folgende Fragestellung:

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd oder Isa-RVd, im Folgenden Isa-VRd), indiziert zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms (NDMM) bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet sind, gegenüber der zVT hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zu bewerten?

Datenquellen

Im AWG der Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, konnte keine für die Ableitung eines Zusatznutzen geeignete Studie von Isatuximab gegenüber der zVT identifiziert werden.

Mit der deutschen Zulassungsstudie GMMG-HD7 liegt eine randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial, RCT) im AWG vor, in welcher Isa-VRd gegenüber der Dreifachkombination Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd oder RVd, im Folgenden VRd) verglichen wird. Da der Vergleich mit VRd nicht die zVT erfüllt, kann auf dieser Basis aus rein formalen Gründen kein Zusatznutzen abgeleitet werden: Die Induktionstherapie mit VRd kann nur aus rein formalen Gründen aufgrund der fehlenden Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) nicht als zVT für Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, benannt werden. Das Regime stellt jedoch einen in der klinischen Praxis etablierten und von Experten regelhaft bevorzugten Studienkomparator im AWG dar (Sonneveld 2024; Stadtmauer 2024). VRd zeigt eine hohe Wirksamkeit sowie ein positives Verträglichkeitsprofil im Vergleich zu anderen Dreifachkombinationen mit Bortezomib, vor allem in Bezug auf Patienten mit einer Hochrisikozytogenetik oder einem Risiko für Polyneuropathie. Auch in Deutschland aktuell durchgeführte Zulassungsstudien verwenden VRd seit 10 Jahren standardmäßig als Vergleichstherapie. Dies verdeutlicht die Relevanz der Wirkstoffkombination im deutschen Versorgungskontext (G-BA 2025a; Mai 2024; Mai 2025). Im Rahmen des abgeschlossenen Zulassungsverfahrens zu Lenalidomid (REVLIMID®) wurde festgestellt, dass aufgrund der vorhandenen Evidenz keine eindeutigen Schlussfolgerungen hinsichtlich einer Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit von VRd gegenüber der Standardtherapie für Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, getroffen werden können (EMA 2019). Diese Einschätzung wurde zuletzt vom G-BA bestätigt (G-BA 2025b).

Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der Zulassungsstudie GMMG-HD7 im Folgenden dargestellt und eingeordnet sowie der medizinische Nutzen von Isatuximab begründet. Eine Ableitung des Zusatznutzens erfolgt aufgrund der formal nicht erfüllten zVT jedoch nicht.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der oben aufgeführten Fragestellungen geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und -dauer, Sprache, Publikationstyp sowie Studienstatus.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Induktionsbehandlung des NDMM bei Erwachsenen, die für eine ASZT geeignet sind	A1	Andere Patientenpopulationen
Intervention	E2	Induktionsbehandlung mit Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und	A2	Andere Dosierung oder Formulierung von Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomid oder

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
		Dexamethason in zugelassener Dosierung		Dexamethason oder andere Medikation
Vergleichstherapie	E3	In jeweils zugelassener Dosierung: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) oder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd)	A3	Andere Vergleichstherapien Vergleichstherapien in anderer als gemäß Fachinformation empfohlener Dosierung oder Formulierung
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt gemäß E4 Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studientyp	E5	Studien in der höchsten verfügbaren Evidenzstufe; RCT	A5	Studien in geringerer als der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	-
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A8	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, Konferenz-Abstracts oder Poster, laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; NDMM: Neu diagnostiziertes Multiples Myelom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).				

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Im AWG der Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, konnte keine für die Ableitung eines Zusatznutzen geeignete Studie von Isatuximab gegenüber der zVT identifiziert werden. Mit der Zulassungsstudie GMMG-HD7 liegt eine RCT im AWG vor, in welcher Isatuximab gegenüber der Wirkstoffkombination VRd verglichen wird. Bei der Studie GMMG-HD7 handelt es sich um eine in Deutschland durchgeführte, laufende, prospektive, multizentrische, randomisierte, parallele, offene Phase-III-Studie in Patienten mit NDMM, die für eine Hochdosistherapie, gefolgt von einer ASZT, geeignet waren. Da der Vergleich mit VRd

nicht die zVT erfüllt, kann auf dieser Basis aus rein formalen Gründen kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Entsprechend entfällt die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im AWG der Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, konnte keine für die Ableitung eines Zusatznutzen geeignete Studie von Isatuximab gegenüber der zVT identifiziert werden.

Mit der Zulassungsstudie GMMG-HD7 liegt eine RCT im AWG vor, in welcher Isatuximab gegenüber der Wirkstoffkombination VRd verglichen wird. Da der Vergleich mit VRd nicht die zVT erfüllt, kann auf dieser Basis aus rein formalen Gründen kein Zusatznutzen abgeleitet werden. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie GMMG-HD7 werden im Folgenden dargestellt und der medizinische Nutzen von Isatuximab begründet. Eine Ableitung eines Zusatznutzens erfolgt aufgrund der formal nicht erfüllten zVT jedoch nicht.

In Tabelle 4-2 werden die Ergebnisse von Isa-VRd, indiziert zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, gegenüber der Wirkstoffkombination VRd aus der Studie GMMG-HD7 für die betrachteten, patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst.

Tabelle 4-2: Ergebnisse der Zulassungsstudie GMMG-HD7 von Isa-VRd vs. VRd für patientenrelevante Endpunkte

	Effektschätzer [95 %-KI] (Isa-VRd vs. VRd)
Mortalität	
OS ^a	HR = 1,14 [0,75; 1,72] Mediane nicht erreicht
Morbidität (schwere / schwerwiegende Morbidität)	
PFS ^a	HR = 0,70 [0,52; 0,95] Mediane nicht erreicht
ORR (nCR, CR, VGPR oder PR) ^b	OR = 1,40 [0,79; 2,48] 93,4 % vs. 90,9 %
CR-Rate ^b	OR = 1,16 [0,81; 1,67] 24,8 % vs. 22,1 %
TTCR ^b	173,0 Tage vs. 159,5 Tage
Rate an VGPR oder besser ^b	OR = 2,22 [1,56; 3,16] 79,8 % vs. 64,0 %
MRD-Negativitätsrate Sensitivität 10 ⁻⁵ – CR-Population ^b	OR = 1,36 [0,90; 2,06] 18,7 % vs. 14,5 %
MRD-Negativitätsrate Sensitivität 10 ⁻⁵ – ITT-Population ^b	OR = 1,84 [1,35; 2,51] 50,5 % vs. 35,6 %

	Effektschätzer [95 %-KI] (Isa-VRd vs. VRd)
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	
Fatigue	HR = 0,79 [0,60; 1,03] 12,91 Monate vs. 11,96 Monate
Übelkeit und Erbrechen	HR = 1,09 [0,73; 1,63] Median nicht erreicht vs. 17,54 Monate
Schmerz	HR = 0,75 [0,53; 1,07] Median nicht erreicht vs. 13,37 Monate
Dyspnoe	HR = 1,23 [0,90; 1,69] 13,11 Monate vs. 14,42 Monate
Schlaflosigkeit	HR = 0,92 [0,66; 1,27] 15,05 Monate vs. Median nicht erreicht
Appetitverlust	HR = 0,85 [0,61; 1,19] 16,39 Monate vs. 17,54 Monate
Obstipation	HR = 0,88 [0,54; 1,42] Mediane nicht erreicht
Diarrhö	HR = 0,95 [0,68; 1,34] 16,39 Monate vs. 17,54 Monate
Finanzielle Schwierigkeiten	HR = 0,85 [0,60; 1,20] Median nicht erreicht vs. 14,42 Monate
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	
Fatigue	HR = 0,78 [0,62; 0,98] 8,48 Monate vs. 5,22 Monate
Übelkeit und Erbrechen	HR = 0,94 [0,69; 1,27] 14,75 Monate vs. 17,54 Monate
Schmerz	HR = 0,83 [0,62; 1,12] 12,62 Monate vs. 12,16 Monate
Dyspnoe	HR = 1,08 [0,83; 1,40] 10,97 Monate vs. 11,96 Monate
Schlaflosigkeit	HR = 0,85 [0,66; 1,09] 10,02 Monate vs. 7,72 Monate
Appetitverlust	HR = 0,87 [0,67; 1,15] 12,19 Monate vs. 11,79 Monate
Obstipation	HR = 0,89 [0,67; 1,19] Median nicht erreicht vs. 16,46 Monate
Diarrhö	HR = 1,02 [0,77; 1,34] 12,71 Monate vs. 13,21 Monate
Finanzielle Schwierigkeiten	HR = 0,86 [0,64; 1,15] Median nicht erreicht vs. 12,88 Monate
EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen)	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 11 (Krankheitssymptome) bzw. ≥ 9 (Behandlungsbedingte UE) Punkte	

	Effektschätzer [95 %-KI] (Isa-VRd vs. VRd)
Krankheitssymptome	HR = 0,92 [0,64; 1,33] 14,36 Monate vs. 16,46 Monate
Behandlungsbedingte UE	HR = 0,81 [0,63; 1,05] 12,42 Monate vs. 10,15 Monate
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 11 (Krankheitssymptome) bzw. ≥ 9 (Behandlungsbedingte UE) Punkte	
Krankheitssymptome	HR = 0,92 [0,66; 1,27] 13,60 Monate vs. 16,46 Monate
Behandlungsbedingte UE	HR = 0,85 [0,68; 1,06] 8,97 Monate vs. 7,59 Monate
EQ-5D VAS	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	
EQ-5D VAS	HR = 1,06 [0,72; 1,54] Mediane nicht erreicht
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	
EQ-5D VAS	HR = 0,78 [0,57; 1,07] Mediane nicht erreicht
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	
Globaler Gesundheitszustand	HR = 0,85 [0,60; 1,21] 16,39 Monate vs. 17,54 Monate
Physisches Empfinden	HR = 1,05 [0,78; 1,42] 12,42 Monate vs. 17,54 Monate
Rollenfunktion	HR = 0,95 [0,71; 1,26] 10,97 Monate vs. 11,30 Monate
Kognitives Empfinden	HR = 0,92 [0,68; 1,25] 13,60 Monate vs. 15,47 Monate
Emotionales Empfinden	HR = 0,99 [0,63; 1,56] Mediane nicht erreicht
Soziale Funktion	HR = 0,99 [0,75; 1,31] 11,33 Monate vs. 12,78 Monate
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	
Globaler Gesundheitszustand	HR = 0,82 [0,61; 1,09] 16,39 Monate vs. 12,45 Monate
Physisches Empfinden	HR = 0,94 [0,72; 1,22] 11,07 Monate vs. 10,55 Monate
Rollenfunktion	HR = 0,88 [0,68; 1,14] 8,61 Monate vs. 7,49 Monate
Kognitives Empfinden	HR = 0,93 [0,72; 1,21] 12,35 Monate vs. 11,96 Monate

	Effektschätzer [95 %-KI] (Isa-VRd vs. VRd)
Emotionales Empfinden	HR = 0,93 [0,66; 1,31] Mediane nicht erreicht
Soziale Funktion	HR = 0,88 [0,69; 1,13] 9,03 Monate vs. 8,11 Monate
EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen)	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 11 (Zukunftsperspektive) bzw. ≥ 33 (Körperbild) Punkte	
Zukunftsperspektive	HR = 0,52 [0,35; 0,77] Median nicht erreicht vs. 13,63 Monate
Körperbild	HR = 1,00 [0,76; 1,32] 11,27 Monate vs. 12,71 Monate
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 11 (Zukunftsperspektive) bzw. ≥ 33 (Körperbild) Punkte	
Zukunftsperspektive	HR = 0,56 [0,40; 0,78] Median nicht erreicht vs. 12,88 Monate
Körperbild	HR = 0,93 [0,73; 1,19] 9,86 Monate vs. 9,00 Monate
Sicherheit und Verträglichkeit	
Gesamtraten^b	
Jegliche UE, %	82,7 % vs. 78,4 %
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), %	63,6 % vs. 61,3 %
SUE, %	35,2 % vs. 36,6 %
UE, die zum Therapieabbruch führten, %	3,0 % vs. 4,3 %
Population: ITT-Population der Induktionsphase (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzw. Sicherheitspopulation der Induktionsphase (Sicherheit und Verträglichkeit). a: Ab erster Randomisierung, unabhängig von der zweiten Randomisierung (Arm IA vs. Arm IB). b: Bis zum Ende der Induktionsphase. CR: Komplette Remission (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); nCR: Nahezu komplette Remission (Near Complete Response); OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PR: Partielle Remission (Partial Response); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen (Time to Complete Response); UE: Unerwünschtes Ereignis; VGPR: Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.	

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) ab der ersten Randomisierung, unabhängig von der zweiten Randomisierung, zeigt sich in der GMMG-HD7-Studie bezüglich

des Hazard Ratios (HR) kein relevanter Unterschied zwischen Isa-VRd und VRd. Der Median wurde zu diesem Zeitpunkt in beiden Studienarmen noch nicht erreicht und das Cox-Proportional-Hazards-Modell zeigt keine statistische Signifikanz (HR = 1,14; 95 %-Konfidenzintervall (KI) [0,75; 1,72]).

In dieser Population mit einem erwarteten medianen OS von über 8 Jahren sind die aktuellen OS-Daten jedoch noch vorläufig. Der Vergleich des OS von Isa-VRd vs. VRd in der Induktionsphase könnte durch die Isatuximab-Erhaltungstherapie, die zweite Transplantation, die COVID-19-Pandemie und nachfolgende Antimyelom-Therapien verzerrt werden.

Morbidität

Die Nutzenkategorie Morbidität umfasst für die Studie GMMG-HD7 die patientenrelevanten Endpunkte progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival, PFS), Therapieansprechen (inkl. Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD)-Negativität), EORTC QLQ-C30 – und EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen sowie die EQ-5D VAS.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunkts PFS ab der ersten Randomisierung, unabhängig von der zweiten Randomisierung der GMMG-HD7-Studie, verdeutlichen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Verzögerung der Krankheitsprogression bei den Patienten im Isa-VRd-Arm gegenüber denjenigen im VRd-Arm (HR = 0,70; 95 %-KI [0,52; 0,95]). Der Median wurde zu diesem Zeitpunkt in beiden Studienarmen noch nicht erreicht.

Therapieansprechen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens hinsichtlich des Therapieansprechens wurden die Endpunkte Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR), komplette Remissions (Complete Response, CR)-Rate, Rate an sehr guter partieller Remission (Very Good Partial Response, VGPR) (oder besser) und MRD-Negativitätsrate herangezogen.

Für die Endpunkte ORR und CR-Rate zeigt sich in der GMMG-HD7-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Zeit bis zum Auftreten einer CR beträgt im Isa-VRd Arm 173,0 Tage und im VRd-Arm 159,5 Tage.

Für den Endpunkt Rate an VGPR oder besser zeigt sich in der GMMG-HD7-Studie ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd (Odds Ratio (OR) = 2,22; 95 %-KI [1,56; 3,16]).

Für den patientenrelevanten und primären Endpunkt der Studie MRD-Negativitätsrate zeigt sich in der GMMG-HD7-Studie auf Basis der Intention-to-treat (ITT)-Population und einer Sensitivität von 10^{-5} bereits nach der Induktionsphase ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd (OR = 1,84; 95 %-KI [1,35; 2,51]). Für die Patienten mit einer CR zeigt sich für die MRD-Negativitätsrate eine positive Tendenz zugunsten von Isa-VRd im Vergleich zu VRd (OR = 1,36; 95 %-KI [0,90; 2,06]).

Insgesamt zeigt sich für den patientenrelevanten Endpunkt Therapieansprechen somit auf Basis einer statistisch signifikant erhöhten Rate an Patienten mit VGPR oder besser sowie einer signifikant höheren MRD-Negativitätsrate von Isa-VRd gegenüber VRd ein deutlicher medizinischer Nutzen von Isa-VRd; und dies bereits schon sehr früh nach der Induktionsphase.

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen

Die Betrachtung der Auswirkung der Behandlung auf die Krankheitssymptomatik, gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, umfasst sowohl Responderanalysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung als auch der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.

Für den patientenrelevanten Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, zeigt sich in der GMMG-HD7-Studie in insgesamt einer Domäne ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Isa-VRd hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung.

Für die Domäne Fatigue des EORTC QLQ-C30 tritt die erste Verschlechterung statistisch signifikant später bei Patienten unter Isa-VRd verglichen mit Patienten unter VRd (HR = 0,78; 95 %-KI [0,62; 0,98]) auf und zeigt somit einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd.

Insgesamt zeigt sich für den patientenrelevanten Endpunkt EORTC QLQ-C30 und des insbesondere im Multiplen Myelom relevanten Symptoms Fatigue somit auf Basis einer statistisch signifikant später auftretenden ersten Verschlechterung unter Isa-VRd gegenüber VRd ein deutlicher medizinischer Nutzen von Isa-VRd.

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zeigt sich in der GMMG-HD7-Studie bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung sowie der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Isa-VRd und VRd.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen

Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, zeigt sich in der GMMG-HD7-Studie insgesamt in einer Domäne ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Isa-VRd hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung sowie der Zeit bis zur ersten Verschlechterung.

Für die Domäne Zukunftsperspektive tritt eine dauerhafte Verschlechterung statistisch signifikant später bei Patienten unter Isa-VRd verglichen mit Patienten unter VRd (HR = 0,52; 95 %-KI [0,35; 0,77]) auf und zeigt somit einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd.

Auch die erste Verschlechterung tritt für die Domäne Zukunftsperspektive statistisch signifikant später bei Patienten unter Isa-VRd verglichen mit Patienten unter VRd (HR = 0,56; 95 %-KI [0,40; 0,78]) auf und zeigt somit auch für diese Analyse einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd.

Insgesamt zeigt sich für den patientenrelevanten Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben anhand des EORTC QLQ-MY20, für die Domäne Zukunftsperspektive somit auf Basis einer statistisch signifikant später auftretenden ersten und auch dauerhaften Verschlechterung unter Isa-VRd gegenüber VRd ein deutlicher medizinischer Nutzen von Isa-VRd.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die mediane Dauer der Behandlung war in beiden Studienarmen während der Induktionsphase ähnlich (18 Wochen).

Bei 273 (82,7 %) Patienten im Isa-VRd-Arm und 257 (78,4 %) Patienten im VRd-Arm trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) während der Induktionsphase auf. Die Anzahl an Patienten mit mindestens einem schweren UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3) (63,6 % Isa-VRd vs. 61,3 % VRd), einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SUE) (35,2 % Isa-VRd vs. 36,6 % VRd) und einem UE, das zum Therapieabbruch führte (3,0 % Isa-VRd vs. 4,3 % VRd) ist in beiden Studienarmen vergleichbar.

Am häufigsten traten in der Induktionsphase UE aus den System Organ Classes (SOC) nach MedDRA Erkrankungen des Nervensystems (jegliche UE: 29,1 % Isa-VRd und 35,1 % VRd; schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): 8,2 % Isa-VRd und 10,1 % VRd), Untersuchungen (jegliche UE: 24,8 % Isa-VRd und 25,0 % VRd; schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): 23,9 % Isa-VRd und 23,5 % VRd), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jegliche UE: 25,8 % Isa-VRd und 17,1 % VRd; Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): 25,8 % Isa-VRd und 16,8 % VRd) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (jegliche UE: 15,8 % Isa-VRd und 4,0 % VRd; Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): 4,5 % Isa-VRd und 3,7 % VRd) auf. Die am häufigsten berichteten Preferred Terms (PT) nach MedDRA (mind. 10 % der Patienten) sind dabei Polyneuropathie / Periphere sensomotorische Neuropathie, Lymphozytenzahl erniedrigt / Lymphopenie, Neutropenie / Neutrophilenzahl erniedrigt und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion.

Insgesamt zeigt sich somit, dass die zusätzliche Gabe von Isatuximab während der Induktionsphase gut verträglich ist und das allgemeine Sicherheitsprofil des Induktionsschemas nicht beeinträchtigt.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Mit dem Anti-Cluster of Differentiation 38 (CD38)-Antikörper Isatuximab steht eine neue, wirksame Therapie mit gutem Verträglichkeitsprofil für Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, zur

Verfügung. Vierfachkombinationen mit Anti-CD38-Antikörpern stellen gegenüber den bis zu ihrer Einführung empfohlenen Dreifachkombinationen eine überlegene Therapieoption dar.

Die Vierfachkombination Isa-VRd zeigt in der GMMG-HD7-Studie zudem eine klinisch relevante und statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der Dreifachkombination VRd bzgl. der Rate an Patienten, die eine MRD-Negativität bereits am Ende der Induktion erreichen, der Tiefe des Therapieansprechens sowie einer Verlängerung des PFS. Isatuximab trägt somit zur Erreichung der Therapieziele eines langanhaltenden und tiefen Ansprechens in der Erstlinie für ASZT-geeignete Patienten bei. Zudem zeigten sich sogar trotz der Hinzunahme von Isatuximab einzelne positive statistisch signifikante Einflüsse auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Symptomlast und Funktionseinschränkungen der Patienten und somit eine effektive Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. Domäne Zukunftsperspektive) sowie Reduzierung von krankheitsbezogenen Symptomen (z.B. Fatigue) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Außerdem führte die Hinzunahme von Isatuximab zur Dreifachkombination während der Induktion nicht zu einem vermehrten Auftreten von schweren UE ($\text{Grad} \geq 3$), SUE oder UE, die zu Therapieabbrüchen führen.

Damit stellt Isatuximab als monoklonaler Anti-CD38-Antikörper in Kombination mit VRd eine neue, wirksame und gut verträgliche Therapieoption für Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, dar und kann daher den bestehenden therapeutischen Bedarf decken.

Der medizinische Nutzen von Isatuximab im AWG der Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, zeigt sich in den Daten der Studie GMMG-HD7 und ist durch die Zulassung der Europäischen Kommission bereits belegt (EC 2025). Die Relevanz von Isatuximab wird zudem durch die Aufnahme von Isa-VRd in die aktuellen Empfehlungen der Leitlinien (Onkopedia-Leitlinie sowie die gemeinsame Leitlinie der European Hematology Association (EHA) und des European Myeloma Network (EMN)) bereits vor Erteilung der Zulassung deutlich (DGHO 2024; Dimopoulos 2025). Da jedoch der Studienkomparator der Zulassungsstudie GMMG-HD7 aus rein formalen Gründen nicht Teil der zVT ist, liegt trotz der statistischen Signifikanz und der daraus resultierenden hohen medizinischen Relevanz der Studienergebnisse keine geeignete Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zVT vor, sodass kein Zusatznutzen beansprucht werden kann.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Isatuximab (SARCLISA®) ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind (Sanofi 2025). Im Rahmen eines Beratungsgesprächs am 31. Oktober 2024 legte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) die Zielpopulation einschließlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet (AWG) fest (G-BA 2024b). Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH folgt in Teilen der vom G-BA festgelegten zVT, weicht jedoch in 2 Punkten ab (siehe Abschnitt 3.1 in Modul 3). Hieraus ergibt sich folgende Fragestellung:

Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd oder Isa-RVd, im Folgenden Isa-VRd), indiziert zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms (NDMM) bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet sind, gegenüber der zVT hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit zu bewerten?

Patientenpopulation

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens wurde die folgende Population betrachtet: Induktionsbehandlung des NDMM bei Erwachsenen, die für eine ASZT geeignet sind.

Intervention

Isatuximab ist ein Cluster of Differentiation 38 (CD38)-spezifischer Antikörper, welcher an Myelomzellen bindet und damit ihre Zerstörung einleitet sowie durch Bindung an bestimmte Immunzellen das Immunsystem aktiviert. Aufgrund seines Wirkmechanismus ist Isatuximab den immunonkologischen Therapeutika zugehörig. Details zum Wirkmechanismus werden im Modul 2 des Nutzendossiers ausführlich dargestellt. Entsprechend der Zulassung erfolgt die Behandlung mit Isatuximab als Kombinationstherapie mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason im vorliegenden AWG (Sanofi 2025):

- **Isatuximab** wird intravenös in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (KG) in 6-wöchigen Zyklen für eine Dauer von 3 Zyklen (Induktionsphase) verabreicht. In der Induktionsphase wird Isatuximab in Zyklus 1 an den Tagen 1, 8, 15, 22 und 29 gegeben. In den Zyklen 2–3 wird Isatuximab an den Tagen 1, 15 und 29 eines 42-Tage-Zyklus verabreicht.
- **Bortezomib** wird subkutan in einer Dosierung von 1,3 mg/m² Körperoberfläche (KOF) in 6-wöchigen Zyklen für eine Dauer von 3 Zyklen verabreicht. Bortezomib wird an den Tagen 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29 und 32 eines 42-Tage-Zyklus verabreicht.
- **Lenalidomid** wird oral in einer Dosierung von 25 mg pro Tag in 6-wöchigen Zyklen für eine Dauer von 3 Zyklen verabreicht. In der Induktionsphase wird Lenalidomid an den Tagen 1-14 und 22-35 eines 42-Tage-Zyklus verabreicht.
- **Dexamethason** wird intravenös an den Tagen der Isatuximab-Gabe und oral an den anderen Tagen in einer Dosierung von 20 mg einmal täglich verabreicht. In der Induktionsphase wird Dexamethason an den Tagen 1-2, 4-5, 8-9, 11-12, 15, 22-23, 25-26, 29-30 und 32-33 eines 42-Tage-Zyklus verabreicht. An den Tagen der Isatuximab-Gabe erfolgt die Gabe von Dexamethason als Prämedikation.

Vergleichstherapie

Vom G-BA wurde die folgende zVT für die Induktionsbehandlung von Patienten mit NDMM, die für eine ASZT geeignet sind, bestimmt (vgl. Abschnitt 3.1 in Modul 3) (G-BA 2024b):

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

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

Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH folgt in Teilen der vom G-BA festgelegten zVT. Zur Begründung der Abweichungen siehe Abschnitt 3.1 in Modul 3. Insgesamt ergibt sich aus Sicht der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH für das vorliegende AWG folgende zVT:

- Eine Induktionstherapie bestehend aus:
 - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd)
 - oder*
 - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd)
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, ggf. durchgeführt als Tandemtransplantation
- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit D-VTd oder D-VRd (entsprechend der jeweiligen Induktionstherapie)

Endpunkte

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Isatuximab erfolgte auf Basis patientenrelevanter Endpunkte in Bezug auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit.

Studientypen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Isatuximab erfolgte auf Basis der Analyse der GMMG-HD7-Studie. Eine Ableitung des medizinischen Zusatznutzens war aufgrund des Fehlens einer vergleichenden Studie gegenüber der zVT nicht möglich.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist

zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Induktionsbehandlung des NDMM bei Erwachsenen, die für eine ASZT geeignet sind	A1	Andere Patientenpopulationen
Intervention	E2	Induktionsbehandlung mit Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason in zugelassener Dosierung	A2	Andere Dosierung oder Formulierung von Isatuximab, Bortezomib, Lenalidomid oder Dexamethason oder andere Medikation
Vergleichstherapie	E3	In jeweils zugelassener Dosierung: Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd) oder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd)	A3	Andere Vergleichstherapien Vergleichstherapien in anderer als gemäß Fachinformation empfohlener Dosierung oder Formulierung
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheit und Verträglichkeit	A4	Kein patientenrelevanter Endpunkt gemäß E4 Punkt- und Streumaße nicht vorhanden
Studientyp	E5	Studien in der höchsten verfügbaren Evidenzstufe; RCT	A5	Studien in geringerer als der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	-
Sprache	E7	Englisch oder Deutsch	A7	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
Publikationstyp	E8	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A8	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, Konferenz-Abstracts oder Poster, laufende oder abgeschlossene

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
				Studien ohne verfügbare Ergebnisse
Studienstatus	E9	Studien, für die Ergebnisse vorliegen	A9	Noch nicht begonnene, laufende oder abgeschlossene Studien, für die noch keine Ergebnisse vorliegen
ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; NDMM: Neu diagnostiziertes Multiples Myelom; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).				

Die **Patientenpopulation** umfasst Erwachsene mit NDMM, die für eine ASZT geeignet sind. Es wurden nur Studien eingeschlossen, die das zu untersuchende Arzneimittel Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason in der Induktionstherapie gemäß zugelassener **Intervention** mit gewichtsabhängiger Dosierung für Isatuximab abbilden.

Es wurden nur solche Studien berücksichtigt, bei denen der Komparator der zVT (aus Sicht von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH) entsprach: D-VTd oder D-VRd.

Damit eine Studie berücksichtigt werden konnte, musste diese wenigstens einen patientenrelevanten **Endpunkt** aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit aufweisen. Hinsichtlich **Studientyp**, **Publikationstyp** und **Sprache** wurden nur Studien in der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, laufende Studien mit verfügbaren Zwischenergebnissen, Vollpublikationen oder andere ausführliche Ergebnisberichte in deutscher oder englischer Sprache berücksichtigt. Studien, deren Berichte nur in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen, Postern oder in ähnlicher unvollständiger Form vorliegen, wurden ausgeschlossen. Bezüglich der **Studiendauer** wurde keine Einschränkung getroffen, da diese von der Zeitspanne des Überlebens und vom Ansprechen auf die Behandlung bestimmt wird.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1

und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine bibliografische Literaturrecherche nach randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT), nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 03. Juli 2025 durchgeführt. Gemäß den Vorgaben umfasste die Recherche die folgenden Datenbanken mit jeweils Ovid als Suchoberfläche:

- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) (Epub ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations)

- Excerpta Medica Database (EMBASE)
- EBM-Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)

Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank individuell angepasst. Es wurden nur Publikationen in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt. Details zur Suchstrategie sind Anhang 4-A zu entnehmen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Eine Suche nach RCT, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien sowie nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte am 03. Juli 2025. Hierbei wurden gemäß den Vorgaben die folgenden Studienregister und Studienergebnisdatenbanken durchsucht:

- clinicaltrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR) (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)
- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIS), <https://portal.dimdi.de/amguifree/termsofuse.xhtml>)

Da gemäß eines aktuellen Arbeitspapiers des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf eine Suche im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) verzichtet werden kann, wurde diese für das vorliegende Nutzendossier nicht durchgeführt (G-BA 2024a; IQWiG 2024).

Bei der Suche wurde für jedes einzelne Studienregister bzw. jede Studienergebnisdatenbank eine individuell angepasste Suchstrategie eingesetzt. Es wurden sowohl abgeschlossene, abgebrochene als auch laufende Studien erfasst und keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Details zur Suchstrategie sind Anhang 4-B zu entnehmen.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Eine Suche nach RCT zu Isatuximab erfolgte am 04. Juli 2025. auf der Internetseite des G-BA (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) entsprechend den Vorgaben.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Bewertung der in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Studien erfolgte zunächst auf Titel- sowie Abstract- und abschließend auf Volltextebene. Die hierzu verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind Tabelle 4-3 zu entnehmen. Die Bewertung

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

wurde von 2 Personen unabhängig voneinander durchgeführt und eventuelle Abweichungen in der Bewertung wurden bis zu einer Konsensfindung, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person, diskutiert.

Die Selektion relevanter Studien aus Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken erfolgte zunächst basierend auf den Titeln und abschließend auf Basis der Registereinträge der Studien. Die hierzu verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien sind Tabelle 4-3 zu entnehmen. Die Bewertung wurde von 2 Personen unabhängig voneinander durchgeführt und eventuelle Abweichungen in der Bewertung wurden bis zu einer Konsensfindung, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person, diskutiert.

Der Selektionsprozess bei der systematischen Literatur- und Registerrecherche wurde jeweils elektronisch dokumentiert.

Die Selektion relevanter Studien auf der Website des G-BA folgte der beschriebenen Prozedur und wurde ebenfalls von 2 Personen unabhängig voneinander durchgeführt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise, da keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie vorliegt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Beschreibung des Designs und der Methodik, da keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie vorliegt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Nicht zutreffend. Es erfolgte keine Gegenüberstellung der Ergebnisse, da keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie vorliegt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität^{7, 5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend. Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da keine für die Nutzenbewertung relevanten klinischen Studien vorliegen.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt, da keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie vorliegt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend. Es wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da keine für die Nutzenbewertung relevante klinische Studie vorliegt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide

Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend. Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt, da keine für die Nutzenbewertung relevanten klinischen Studien vorliegen.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
GMMG-HD7	ja	ja ^a	laufend	Start: Oktober 2018 Geplantes Ende: ereignisgesteuert Datenschnitte: 21.04.2021 (Interimsanalyse 1) 31.01.2024 (Interimsanalyse 2)	<u>Induktionsphase:</u> Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd = experimenteller Arm) Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd = Kontrollarm) <u>Erhaltungsphase:</u> Isatuximab in Kombination mit Lenalidomid (Isa-R = experimenteller Arm) Lenalidomid (R = Kontrollarm)
a: Sponsor dieser Studie ist die GMMG in Zusammenarbeit mit Sanofi. GMMG: German Speaking Myeloma Multicenter Group; Isa-R: Isatuximab in Kombination mit Lenalidomid; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; R: Lenalidomid; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 03. Juli 2025

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
GMMG-HD7	Studienkomparator entspricht nicht der zVT
RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

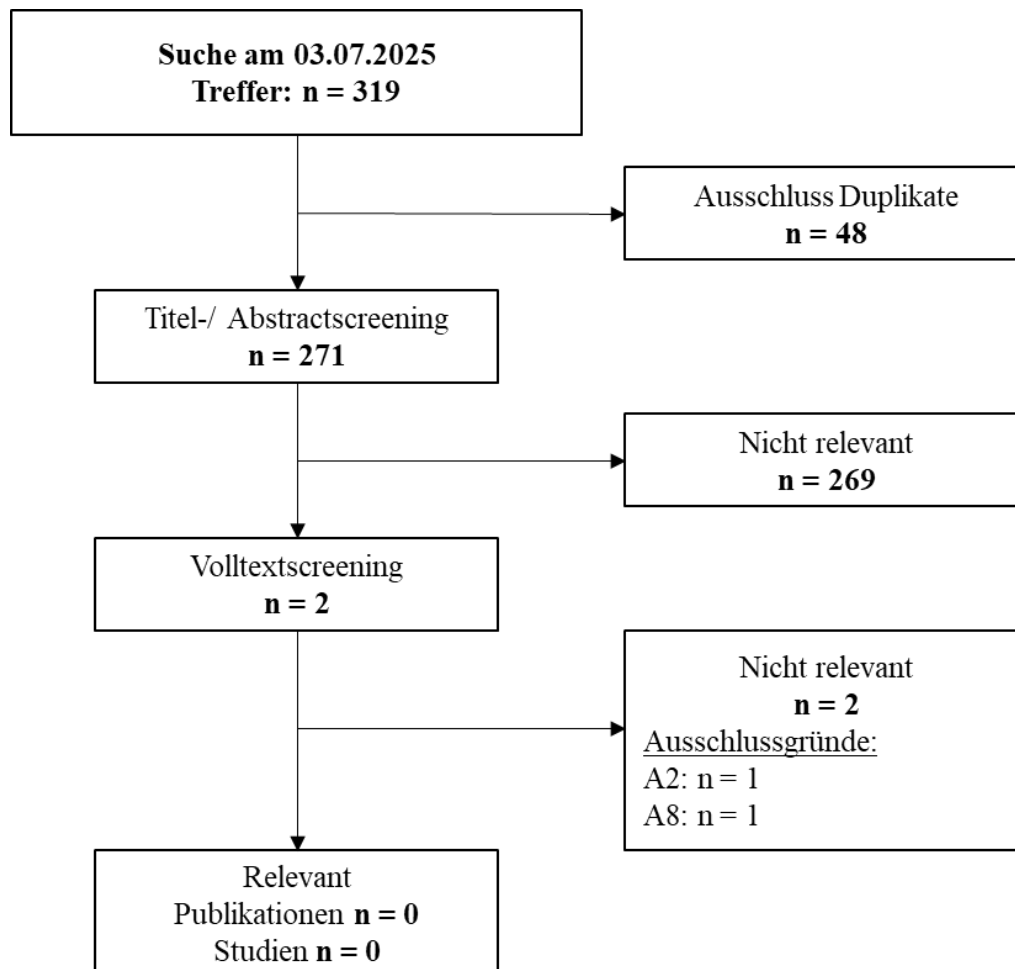


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EudraCT: European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database; NCT: National Clinical Trial; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die der Tabelle 4-6 zugrundeliegende systematische Studienregisterrecherche erfolgte am 03. Juli 2025.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmens, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die der Tabelle 4-7 zugrundeliegende Recherche auf der Website des G-BA erfolgte am 04. Juli 2025.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial).						

Im AWG der Induktionsbehandlung des NDMM bei Erwachsenen, die für eine ASZT geeignet sind, konnte keine für die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens geeignete Studie von Isatuximab gegenüber der zVT identifiziert werden. Entsprechend erfolgt im folgenden Abschnitt 4.3.1 keine Darstellung von Ergebnissen zur Beurteilung des Zusatznutzens.

Die Induktionstherapie mit Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (VRd bzw. RVd, im Folgenden VRd) kann nur aus rein formalen Gründen aufgrund der fehlenden Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) nicht als zVT für Erwachsene mit NDMM, die für eine ASZT geeignet sind, benannt werden. Das Regime stellt jedoch einen in der klinischen Praxis etablierten und von Experten regelhaft bevorzugten Studienkomparator im AWG dar (Sonneveld 2024; Stadtmauer 2024). VRd zeigt eine hohe Wirksamkeit sowie ein positives Verträglichkeitsprofil im Vergleich zu anderen Dreifachkombinationen mit Bortezomib, vor allem in Bezug auf Patienten mit einer Hochrisikozytogenetik oder einem Risiko für Polyneuropathie. Auch in Deutschland aktuell durchgeführte Zulassungsstudien verwenden VRd seit zehn Jahren standardmäßig als Vergleichstherapie. Dies verdeutlicht die Relevanz der Wirkstoffkombination im deutschen Versorgungskontext (G-BA 2025a; Mai 2024; Mai 2025). VRd kann jedoch aus formalen Gründen aufgrund der fehlenden Zulassung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) nicht als zVT für Erwachsene mit NDMM, die für eine ASZT geeignet sind, benannt werden. Im Rahmen des abgeschlossenen Zulassungsverfahrens zu Lenalidomid (REVLIMID[®]) wurde festgestellt, dass aufgrund der vorhandenen Evidenz keine eindeutigen Schlussfolgerungen hinsichtlich einer Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit von VRd gegenüber der Standardtherapie für Erwachsene mit NDMM, die für eine ASZT geeignet sind, getroffen werden können. Diese Einschätzung wurde zuletzt vom G-BA bestätigt (G-BA 2025b).

Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der Zulassungsstudie GMMG-HD7 im Abschnitt 4.4.2 dargestellt, eingeordnet sowie der medizinische Nutzen von Isatuximab begründet. Eine Ableitung eines Zusatznutzens erfolgt aufgrund der formal nicht erfüllten zVT jedoch nicht.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe

- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.	

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend. Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann

die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -17 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-18 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-18: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.						
k.A.: Keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt

dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten
- Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Isatuximab (SARCLISA®) ist in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason laut Fachinformation indiziert zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind (Sanofi 2025). Vom G-BA wurde für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, folgende zVT bestimmt (G-BA 2024b):

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

Die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH folgt in Teilen der vom G-BA festgelegten zVT. Da Dreifachtherapien in der aktuellen Onkopedia-Leitlinie von Oktober 2024 im AWG nicht mehr empfohlen werden und das AWG von Isatuximab lediglich die Induktionstherapie umfasst, ist aus Sicht von Sanofi in diesen Punkten eine Anpassung der zVT nötig (vgl. Abschnitt 3.1 in Modul 3). Insgesamt ergibt sich aus Sicht der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH für das vorliegende AWG daher folgende zVT:

- Eine Induktionstherapie bestehend aus:
 - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason (D-VTd)
 - oder*
 - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (D-VRd)
- gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation, ggf. durchgeführt als Tandemtransplantation

- gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit D-VTd oder D-VRd (entsprechend der jeweiligen Induktionstherapie)

Im AWG der Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, konnte keine für die Ableitung eines Zusatznutzen geeignete Studie von Isatuximab gegenüber der zVT identifiziert werden.

Mit der deutschen Zulassungsstudie GMMG-HD7 liegt eine RCT im AWG vor, in welcher Isatuximab gegenüber der Wirkstoffkombination VRd verglichen wird. Da der Vergleich mit VRd nicht die zVT erfüllt, kann auf dieser Basis aus rein formalen Gründen kein Zusatznutzen abgeleitet werden: Die Induktionstherapie mit VRd kann nur aus rein formalen Gründen aufgrund der fehlenden Zulassung durch die EMA nicht als zVT für Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, benannt werden. Das Regime stellt jedoch einen in der klinischen Praxis etablierten und von Experten regelhaft bevorzugten Studienkomparator im AWG dar (Sonneveld 2024; Stadtmauer 2024). VRd zeigt eine hohe Wirksamkeit sowie ein positives Verträglichkeitsprofil im Vergleich zu anderen Dreifachkombinationen mit Bortezomib, vor allem in Bezug auf Patienten mit einer Hochrisikozytogenetik oder einem Risiko für Polyneuropathie. Auch in Deutschland aktuell durchgeführte Zulassungsstudien verwenden VRd seit 10 Jahren standardmäßig als Vergleichstherapie. Dies verdeutlicht die Relevanz der Wirkstoffkombination im deutschen Versorgungskontext (G-BA 2025a; Mai 2024; Mai 2025). Im Rahmen des abgeschlossenen Zulassungsverfahrens zu Lenalidomid (REVLIMID®) wurde festgestellt, dass aufgrund der vorhandenen Evidenz keine eindeutigen Schlussfolgerungen hinsichtlich einer Überlegenheit oder Nicht-Unterlegenheit von VRd gegenüber der Standardtherapie für Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, getroffen werden können. Diese Einschätzung wurde zuletzt vom G-BA bestätigt (G-BA 2025b).

Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der Zulassungsstudie GMMG-HD7 im Folgenden (siehe Abschnitt 4.4.2) dargestellt und eingeordnet sowie der medizinische Nutzen von Isatuximab begründet. Eine Ableitung eines Zusatznutzens erfolgt aufgrund der formal nicht erfüllten zVT jedoch nicht. Entsprechend entfällt die Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen

Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ergebnisse der Zulassungsstudie GMMG-HD7

Bei der deutschen Studie GMMG-HD7 handelt es sich um eine laufende, prospektive, multizentrische, randomisierte, parallele, offene Phase-III-Studie in Patienten mit NDMM, die für eine Hochdosistherapie, gefolgt von einer ASZT, geeignet waren. Ziel der Studie ist der Vergleich der Wirksamkeit der VRd-Induktionstherapie mit oder ohne Isatuximab in Teil 1 (Induktionsphase vor Hochdosistherapie und ASZT) und der Vergleich der Erhaltungstherapie mit Lenalidomid alleine oder in Kombination mit Isatuximab in Teil 2 (Erhaltungsphase nach ASZT) (Sanofi 2024).

Die Studie inkludierte insgesamt folgende Phasen:

1. Screening-Phase: Routine-Diagnoseverfahren können zur Überprüfung der Zulassungskriterien eingesetzt werden, so dass die „Screening-Phase“ vor der Aufnahme in die Studie liegen kann.
2. Induktionsphase: Nach Feststellung der Eignung wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 in einen der beiden Studienarme randomisiert (Kontrollarm IA (VRd) und Interventionsarm IB (Isa-VRd)). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach dem Revised International Staging System (R-ISS) Stadium.

3. Intensivierungsphase: Alle geeigneten Patienten erhielten eine Intensivierungstherapie gemäß der German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG)-Standard-Protokolle:
 - a. Stammzellmobilisation (Cyclophosphamid, Adriamycin, Dexamethason (CAD); oder eine andere Cyclophosphamid-basierte Therapie) und Granulozyten Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte Colony-Stimulating, G-CSF)
 - b. Hochdosistherapie (Melphalan 200 mg/m²), gefolgt von einer ASZT, wurde 4–6 Wochen nach CAD gestartet. Für Patienten ohne komplette Remission (Complete Response, CR) nach der ersten Hochdosistherapie und für alle Hochrisikopatienten sollte innerhalb von 3 Monaten eine zweite Hochdosistherapie durchgeführt werden.
4. Erhaltungsphase: Vor der Erhaltungstherapie erfolgte eine zweite Randomisierung (Gruppe IIA (R) und IIB (Isa-R)). Die zweite Randomisierung erfolgte stratifiziert nach R-ISS-Stadium und Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD)-Negativität nach Hochdosistherapie. Die zweite Randomisierung sollte ca. 3 Monate nach der letzten Hochdosistherapie erfolgen.
5. Follow-Up-Phase: Nach dem individuellen Ende der Studie tritt der Patient bis zum Abschluss der gesamten Studie in die Follow-Up-Phase ein.
6. Langzeit Follow-Up: Nach dem Abschluss der gesamten Studie werden (nach Einwilligung des Patienten) weiterhin Basis Follow-Up-Daten in einem Myelom Register für Langzeit-Nachbeobachtungs-Informationen erfasst.

Teil 1 der Studie beinhaltet dabei die Induktion sowie die Intensivierung und Teil 2 die Erhaltungsphase. Aufgrund des aktuell zugelassenen AWG von Isatuximab für die Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, ist für das vorliegende Dossier lediglich Teil 1 der Studie relevant. Alle folgenden Informationen beziehen sich daher auf diesen Teil der Studie.

Eine erste Analyse zur Darstellung der MRD-Daten zum Ende der Induktionsphase erfolgte zum Datenschnitt vom 21. April 2021. Die nachfolgend präsentierten Daten basieren auf dem neueren Datenschnitt vom 31. Januar 2024. Diese Daten beinhalten die finalen Daten des progressionsfreien Überlebens (Progression-Free Survival, PFS) nach der ersten Randomisierung, inklusive der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten der Induktions- und Intensivierungsphase (Part 1 der Studie). Die Sicherheitsdaten umfassen den Zeitraum der Induktions- und Intensivierungsphase zum Datenschnitt am 21. Januar 2022, der auf der zweiten Randomisierung des letzten Patienten basiert. Um die potenzielle Verzerrung des Effekts der Erhaltungstherapie zu minimieren und die Studienintegrität der zweiten Randomisierungsfrage der Zulassungsstudie GMMG-HD7 zu wahren, werden die

Sicherheitsdaten während der Erhaltungsphase nach der zweiten Randomisierung bis zum PFS-Stichtag nicht zusammengefasst.

In Teil 1 der GMMG-HD7-Studie wurden insgesamt 662 Teilnehmer im Verhältnis 1:1 randomisiert, um den Nutzen der Zugabe von Isatuximab zum VRd-Induktionsschema bei transplantationsgeeigneten Patienten mit NDMM zu untersuchen. Insgesamt wurden jeweils 331 Teilnehmer entweder in den Isa-VRd- oder den VRd-Arm randomisiert. Die Studie wurde ausschließlich an deutschen Studienzentren durchgeführt.

Die krankheitsspezifischen Patientencharakteristika waren insgesamt repräsentativ für die Zielpopulation der Erwachsenen mit NDMM, die für eine ASZT geeignet sind. Das mediane Alter lag insgesamt bei 60 Jahren, mit einer Obergrenze von 70 Jahren. Die Behandlungsgruppen waren hinsichtlich ungünstiger prognostischer Faktoren wie dem International Staging System (ISS)-Stadium III (19,9 % VRd und 23,6 % Isa-VRd), eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 mL/min/1,73 m²: 17,8 % VRd und 19,6 % Isa-VRd) und ungünstiger Tumorzytogenetik wie 1q Gain/Amplifikation (31,4 % VRd und 34,4 % Isa-VRd), Translokation (t)(4,14) (10,3 % VRd und 10 % Isa-VRd) und Deletion (del) 17p (10,3 % VRd und 7,6 % Isa-VRd) gut ausgewogen und somit vergleichbar.

In Tabelle 4-30 werden die Ergebnisse von Isa-VRd, indiziert zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, gegenüber der Wirkstoffkombination VRd aus der Studie GMMG-HD7 für die betrachteten, patientenrelevanten Endpunkte zusammengefasst.

Tabelle 4-30: Ergebnisse der Zulassungsstudie GMMG-HD7 von Isa-VRd vs. VRd für patientenrelevante Endpunkte

	Effektschätzer [95 %-KI] (Isa-VRd vs. VRd)
Mortalität	
OS ^a	HR = 1,14 [0,75; 1,72] Mediane nicht erreicht
Morbidität (schwere / schwerwiegende Morbidität)	
PFS ^a	HR = 0,70 [0,52; 0,95] Mediane nicht erreicht
ORR (nCR, CR, VGPR oder PR) ^b	OR = 1,40 [0,79; 2,48] 93,4 % vs. 90,9 %
CR-Rate ^b	OR = 1,16 [0,81; 1,67] 24,8 % vs. 22,1 %
TTCR ^b	173,0 Tage vs. 159,5 Tage
Rate an VGPR oder besser ^b	OR = 2,22 [1,56; 3,16] 79,8 % vs. 64,0 %
MRD-Negativitätsrate Sensitivität 10 ⁻⁵ – CR-Population ^b	OR = 1,36 [0,90; 2,06] 18,7 % vs. 14,5 %

	Effektschätzer [95 %-KI] (Isa-VRd vs. VRd)
MRD-Negativitätsrate Sensitivität 10 ⁻⁵ – ITT-Population ^b	OR = 1,84 [1,35; 2,51] 50,5 % vs. 35,6 %
EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen)	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	
Fatigue	HR = 0,79 [0,60; 1,03] 12,91 Monate vs. 11,96 Monate
Übelkeit und Erbrechen	HR = 1,09 [0,73; 1,63] Median nicht erreicht vs. 17,54 Monate
Schmerz	HR = 0,75 [0,53; 1,07] Median nicht erreicht vs. 13,37 Monate
Dyspnoe	HR = 1,23 [0,90; 1,69] 13,11 Monate vs. 14,42 Monate
Schlaflosigkeit	HR = 0,92 [0,66; 1,27] 15,05 Monate vs. Median nicht erreicht
Appetitverlust	HR = 0,85 [0,61; 1,19] 16,39 Monate vs. 17,54 Monate
Obstipation	HR = 0,88 [0,54; 1,42] Mediane nicht erreicht
Diarrhö	HR = 0,95 [0,68; 1,34] 16,39 Monate vs. 17,54 Monate
Finanzielle Schwierigkeiten	HR = 0,85 [0,60; 1,20] Median nicht erreicht vs. 14,42 Monate
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	
Fatigue	HR = 0,78 [0,62; 0,98] 8,48 Monate vs. 5,22 Monate
Übelkeit und Erbrechen	HR = 0,94 [0,69; 1,27] 14,75 Monate vs. 17,54 Monate
Schmerz	HR = 0,83 [0,62; 1,12] 12,62 Monate vs. 12,16 Monate
Dyspnoe	HR = 1,08 [0,83; 1,40] 10,97 Monate vs. 11,96 Monate
Schlaflosigkeit	HR = 0,85 [0,66; 1,09] 10,02 Monate vs. 7,72 Monate
Appetitverlust	HR = 0,87 [0,67; 1,15] 12,19 Monate vs. 11,79 Monate
Obstipation	HR = 0,89 [0,67; 1,19] Median nicht erreicht vs. 16,46 Monate
Diarrhö	HR = 1,02 [0,77; 1,34] 12,71 Monate vs. 13,21 Monate
Finanzielle Schwierigkeiten	HR = 0,86 [0,64; 1,15] Median nicht erreicht vs. 12,88 Monate

	Effektschätzer [95 %-KI] (Isa-VRd vs. VRd)
EORTC QLQ-MY20 (Symptomskalen)	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 11 (Krankheitssymptome) bzw. ≥ 9 (Behandlungsbedingte UE) Punkte	
Krankheitssymptome	HR = 0,92 [0,64; 1,33] 14,36 Monate vs. 16,46 Monate
Behandlungsbedingte UE	HR = 0,81 [0,63; 1,05] 12,42 Monate vs. 10,15 Monate
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 11 (Krankheitssymptome) bzw. ≥ 9 (Behandlungsbedingte UE) Punkte	
Krankheitssymptome	HR = 0,92 [0,66; 1,27] 13,60 Monate vs. 16,46 Monate
Behandlungsbedingte UE	HR = 0,85 [0,68; 1,06] 8,97 Monate vs. 7,59 Monate
EQ-5D VAS	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	
EQ-5D VAS	HR = 1,06 [0,72; 1,54] Mediane nicht erreicht
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 15 Punkte	
EQ-5D VAS	HR = 0,78 [0,57; 1,07] Mediane nicht erreicht
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen)	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	
Globaler Gesundheitszustand	HR = 0,85 [0,60; 1,21] 16,39 Monate vs. 17,54 Monate
Physisches Empfinden	HR = 1,05 [0,78; 1,42] 12,42 Monate vs. 17,54 Monate
Rollenfunktion	HR = 0,95 [0,71; 1,26] 10,97 Monate vs. 11,30 Monate
Kognitives Empfinden	HR = 0,92 [0,68; 1,25] 13,60 Monate vs. 15,47 Monate
Emotionales Empfinden	HR = 0,99 [0,63; 1,56] Mediane nicht erreicht
Soziale Funktion	HR = 0,99 [0,75; 1,31] 11,33 Monate vs. 12,78 Monate
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	
Globaler Gesundheitszustand	HR = 0,82 [0,61; 1,09] 16,39 Monate vs. 12,45 Monate
Physisches Empfinden	HR = 0,94 [0,72; 1,22] 11,07 Monate vs. 10,55 Monate
Rollenfunktion	HR = 0,88 [0,68; 1,14] 8,61 Monate vs. 7,49 Monate

	Effektschätzer [95 %-KI] (Isa-VRd vs. VRd)
Kognitives Empfinden	HR = 0,93 [0,72; 1,21] 12,35 Monate vs. 11,96 Monate
Emotionales Empfinden	HR = 0,93 [0,66; 1,31] Mediane nicht erreicht
Soziale Funktion	HR = 0,88 [0,69; 1,13] 9,03 Monate vs. 8,11 Monate
EORTC QLQ-MY20 (Funktionsskalen)	
Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um ≥ 11 (Zukunftsperspektive) bzw. ≥ 33 (Körperbild) Punkte	
Zukunftsperspektive	HR = 0,52 [0,35; 0,77] Median nicht erreicht vs. 13,63 Monate
Körperbild	HR = 1,00 [0,76; 1,32] 11,27 Monate vs. 12,71 Monate
Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 11 (Zukunftsperspektive) bzw. ≥ 33 (Körperbild) Punkte	
Zukunftsperspektive	HR = 0,56 [0,40; 0,78] Median nicht erreicht vs. 12,88 Monate
Körperbild	HR = 0,93 [0,73; 1,19] 9,86 Monate vs. 9,00 Monate
Sicherheit und Verträglichkeit	
Gesamtraten^b	
Jegliche UE, %	82,7 % vs. 78,4 %
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), %	63,6 % vs. 61,3 %
SUE, %	35,2 % vs. 36,6 %
UE, die zum Therapieabbruch führten, %	3,0 % vs. 4,3 %
Population: ITT-Population der Induktionsphase (Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität) bzw. Sicherheitspopulation der Induktionsphase (Sicherheit und Verträglichkeit). a: Ab erster Randomisierung, unabhängig von der zweiten Randomisierung (Arm IA vs. Arm IB). b: Bis zum Ende der Induktionsphase. CR: Komplette Remission (Complete Response); CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-MY20: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Myeloma Module 20; EQ-5D VAS: EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; Isa-VRd: Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason; ITT: Intention-to-treat; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); nCR: nahezu komplette Remission (Near Complete Response); OR: Odds Ratio; ORR: Gesamtansprechrate (Overall Response Rate); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); PR: Partielle Remission (Partial Response); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTCR: Zeit bis zum kompletten Ansprechen (Time to Complete Response); UE: Unerwünschtes Ereignis; VGPR: Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response); VRd: Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason.	

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Für den Endpunkt OS ab der ersten Randomisierung, unabhängig von der zweiten Randomisierung, zeigt sich in der GMMG-HD7-Studie bezüglich des HR kein relevanter Unterschied zwischen Isa-VRd und VRd. Der Median wurde zu diesem Zeitpunkt in beiden Studienarmen noch nicht erreicht und das Cox-Proportional-Hazards-Modell zeigt keine statistische Signifikanz (HR = 1,14; 95 %-KI [0,75; 1,72]).

In dieser Population mit einem erwarteten medianen OS von über 8 Jahren sind die aktuellen OS-Daten jedoch noch vorläufig. Der Vergleich des OS von Isa-VRd vs. VRd in der Induktionsphase könnte durch die Isatuximab-Erhaltungstherapie, die zweite Transplantation, die COVID-19-Pandemie und nachfolgende Antimyelom-Therapien verzerrt werden.

Morbidität

Die Nutzenkategorie Morbidität umfasst für die Studie GMMG-HD7 die patientenrelevanten Endpunkte PFS, Therapieansprechen (inkl. MRD-Negativität), EORTC QLQ-C30 – und EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen sowie die EQ-5D VAS.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Die Ergebnisse des patientenrelevanten Endpunkts PFS ab der ersten Randomisierung, unabhängig von der zweiten Randomisierung der GMMG-HD7-Studie, verdeutlichen einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil hinsichtlich der Verzögerung der Krankheitsprogression bei den Patienten im Isa-VRd-Arm gegenüber denjenigen im VRd-Arm (HR = 0,70; 95 %-KI [0,52; 0,95]). Der Median wurde zu diesem Zeitpunkt in beiden Studienarmen noch nicht erreicht.

Therapieansprechen

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens hinsichtlich des Therapieansprechens wurden die Endpunkte ORR, CR-Rate, Rate an VGPR (oder besser) und MRD-Negativitätsrate herangezogen.

Für die Endpunkte ORR und CR-Rate zeigt sich in der GMMG-HD7-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Zeit bis zum Auftreten einer CR betrug im Isa-VRd Arm 173,0 Tage und im VRd-Arm 159,5 Tage.

Für den Endpunkt Rate an VGPR oder besser zeigt sich in der GMMG-HD7-Studie ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd (OR = 2,22; 95 %-KI [1,56; 3,16]).

Für den patientenrelevanten und primären Endpunkt der Studie MRD-Negativitätsrate zeigt sich in der GMMG-HD7-Studie auf Basis der ITT-Population und einer Sensitivität von 10^{-5} bereits nach der Induktionsphase ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Isa-VRd gegenüber VRd (OR = 1,84; 95 %-KI [1,35; 2,51]). Für die Patienten mit einer CR

zeigt sich für die MRD-Negativitätsrate eine positive Tendenz zugunsten von Isa-VRd im Vergleich zu VRd (OR = 1,36; 95 %-KI [0,90; 2,06]).

Insgesamt zeigt sich für den patientenrelevanten Endpunkt Therapieansprechen somit auf Basis einer statistisch signifikant erhöhten Rate an Patienten mit VGPR oder besser sowie einer signifikant höheren MRD-Negativitätsrate von Isa-VRd gegenüber VRd ein deutlicher medizinischer Nutzen von Isa-VRd; und dies bereits schon sehr früh nach der Induktionsphase.

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 – Symptomskalen

Die Betrachtung der Auswirkung der Behandlung auf die Krankheitssymptomatik, gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, umfasst sowohl Responderanalysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung als auch der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung.

Für den patientenrelevanten Endpunkt Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, zeigt sich in der GMMG-HD7-Studie in insgesamt einer Domäne ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Isa-VRd hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung.

Für die Domäne Fatigue des EORTC QLQ-C30 tritt die erste Verschlechterung statistisch signifikant später bei Patienten unter Isa-VRd verglichen mit Patienten unter VRd (HR = 0,78; 95 %-KI [0,62; 0,98]) auf und zeigt somit einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd.

Insgesamt zeigt sich für den patientenrelevanten Endpunkt EORTC QLQ-C30 und des insbesondere im Multiplen Myelom relevanten Symptoms Fatigue somit auf Basis einer statistisch signifikant später auftretenden ersten Verschlechterung unter Isa-VRd gegenüber VRd ein deutlicher medizinischer Nutzen von Isa-VRd.

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt EQ-5D VAS zeigt sich in der GMMG-HD7-Studie bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung sowie der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Isa-VRd und VRd.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 – Funktionsskalen

Für den patientenrelevanten Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20, zeigt sich in der GMMG-HD7-Studie insgesamt in einer Domäne ein statistisch signifikanter und patientenrelevanter Vorteil für Isa-VRd hinsichtlich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung sowie der Zeit bis zur ersten Verschlechterung.

Für die Domäne Zukunftsperspektive tritt eine dauerhafte Verschlechterung statistisch signifikant später bei Patienten unter Isa-VRd verglichen mit Patienten unter VRd (HR = 0,52;

95 %-KI [0,35; 0,77]) auf und zeigt somit einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd.

Auch die erste Verschlechterung tritt für die Domäne Zukunftsperspektive statistisch signifikant später bei Patienten unter Isa-VRd verglichen mit Patienten unter VRd (HR = 0,56; 95 %-KI [0,40; 0,78]) auf und zeigt somit auch für diese Analyse einen patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteil von Isa-VRd.

Insgesamt zeigt sich für den patientenrelevanten Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben anhand des EORTC QLQ-MY20, für die Domäne Zukunftsperspektive somit auf Basis einer statistisch signifikant später auftretenden ersten und auch dauerhaften Verschlechterung unter Isa-VRd gegenüber VRd ein deutlicher medizinischer Nutzen von Isa-VRd.

Sicherheit und Verträglichkeit

Die mediane Dauer der Behandlung war in beiden Studienarmen während der Induktionsphase ähnlich (18 Wochen).

Bei 273 (82,7 %) Patienten im Isa-VRd-Arm und 257 (78,4 %) Patienten im VRd-Arm tritt mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) während der Induktionsphase auf. Die Anzahl an Patienten mit mindestens einem schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (63,6 % Isa-VRd vs. 61,3 % VRd), einem SUE (35,2 % Isa-VRd vs. 36,6 % VRd) und einem UE, das zum Therapieabbruch führte (3,0 % Isa-VRd vs. 4,3 % VRd) ist in beiden Studienarmen vergleichbar.

Am häufigsten treten in der Induktionsphase UE aus den SOC nach MedDRA Erkrankungen des Nervensystems (jegliche UE: 29,1 % Isa-VRd und 35,1 % VRd; Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): 8,2 % Isa-VRd und 10,1 % VRd), Untersuchungen (jegliche UE: 24,8 % Isa-VRd und 25,0 % VRd; Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): 23,9 % Isa-VRd und 23,5 % VRd), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (jegliche UE: 25,8 % Isa-VRd und 17,1 % VRd; Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): 25,8 % Isa-VRd und 16,8 % VRd) und Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (jegliche UE: 15,8 % Isa-VRd und 4,0 % VRd; Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): 4,5 % Isa-VRd und 3,7 % VRd) auf. Die am häufigsten berichteten PT nach MedDRA (mind. 10 % der Patienten) sind dabei Polyneuropathie / Periphere sensomotorische Neuropathie, Lymphozytenzahl erniedrigt / Lymphopenie, Neutropenie/Neutrophilenzahl erniedrigt und Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion.

Insgesamt zeigt sich somit, dass die zusätzliche Gabe von Isatuximab während der Induktionsphase gut verträglich ist und das allgemeine Sicherheitsprofil des Induktionsschemas nicht beeinträchtigt.

Medizinischer Nutzen von Isatuximab

Trotz großer Fortschritte in der Behandlung gilt das Multiple Myelom weiterhin als nicht heilbar. Auch wenn sich die relative 5-Jahresüberlebensrate beim Multiplen Myelom in den letzten 10 Jahren deutlich verbessert hat (von 45 % für Männer und Frauen im Jahr 2010 auf

56 % bzw. 58 % in 2020), ist die langfristige Prognose der Patienten weiterhin ungünstig. Weniger als 40 % der Frauen und Männer lebten im Jahr 2020 länger als 10 Jahre mit der Erkrankung (RKI 2013, 2023). Dementsprechend liegt der Fokus der Behandlung auf einer möglichst langanhaltenden und symptomarmen Remission. Besonders wichtig ist dabei ein schnelles, effektives, tiefes und vor allem langanhaltendes Ansprechen. Eine ASZT mit vorangegangener Induktionstherapie bietet Patienten mit NDMM die beste Chance, diese Therapieziele zu erreichen (Attal 2017; Cavo 2020). Mit dem Fortschreiten der Erkrankung nimmt auch die Lebensqualität der betroffenen Patienten aufgrund von krankheits- und/oder therapieassoziierten Morbiditäten ab. Daher ist der Erhalt der Lebensqualität eines der zentralen Therapieziele beim Multiplen Myelom (AWMF 2022; DGHO 2024). Bei der Erstdiagnose sind die meisten Patienten bereits von Symptomen des Multiplen Myeloms betroffen, was mit einer geringeren Lebensqualität im Vergleich zur Gesamtbevölkerung einhergeht und sich mit zunehmender Krankheitsprogression weiter verschlechtert (AWMF 2022; Robinson 2016).

Insgesamt besteht aufgrund der geringen Überlebenszeit, den krankheitsbedingten und patientenindividuellen Komorbiditäten und der sich dabei verschlechternden Lebensqualität bei der im Dossier betrachteten Patientenpopulation (Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind) ein hoher therapeutischer Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Arzneimitteln, die über die bisherigen Therapieoptionen hinausgehen.

Durch die Einführung der Anti-CD38-Antikörper hat sich die Versorgungsrealität im vorliegenden AWG jedoch umfassend gewandelt. Isatuximab unterscheidet sich von Daratumumab in seinem Wirkmechanismus und bindet an ein anderes, sehr spezifisches Epitop, wodurch eine Kaskade verschiedener Mechanismen in Gang gesetzt wird, die letztlich auch zum direkten Absterben der Myelomzellen (direkte Apoptose) führen kann (Bannas 2018; Deckert 2014; Zhu 2020). Isatuximab deckt damit als weiterer effektiver und gut verträglicher Anti-CD38-Antikörper den hohen therapeutischen Bedarf in dieser Indikation. Dies wird insbesondere auch durch die Aufnahme von Isa-VRd in die aktuellen Empfehlungen der Onkopedia-Leitlinie und der EHA-EMN-Leitlinie bereits vor Erteilung der Zulassung deutlich (DGHO 2024; Dimopoulos 2025).

Mit dem Anti-CD38-Antikörper Isatuximab steht eine neue, wirksame und gut verträgliche Therapie für Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, zur Verfügung. Vierfachkombinationen mit Anti-CD38-Antikörpern stellen gegenüber den bis zu ihrer Einführung empfohlenen Dreifachkombinationen eine überlegene Therapieoption dar.

Die Vierfachkombination Isa-VRd zeigt in der GMMG-HD7-Studie zudem eine klinisch relevante und statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber der Dreifachkombination VRd bzgl. der Rate an Patienten, die eine MRD-Negativität bereits am Ende der Induktion erreichen, der Tiefe des Therapieansprechens sowie einer Verlängerung des PFS. Isatuximab trägt somit zur Erreichung der Therapieziele eines langanhaltenden und tiefen Ansprechens in der Erstlinie für ASZT-geeignete Patienten bei. Zudem zeigten sich sogar trotz der Hinzunahme von Isatuximab einzelne positive statistisch signifikante Einflüsse auf die gesundheitsbezogene

Lebensqualität, die Symptomlast und Funktionseinschränkungen der Patienten und somit eine effektive Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (z.B. Domäne Zukunftsperspektive) sowie Reduzierung von krankheitsbezogenen Symptomen (z.B. Fatigue) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Außerdem führt die Hinzunahme von Isatuximab zur Dreifachkombination während der Induktion nicht zu einem vermehrten Auftreten von schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), SUE oder UE, die zu Therapieabbrüchen führen.

Damit stellt Isatuximab als monoklonaler Anti-CD38-Antikörper in Kombination mit VRd eine neue, wirksame und gut verträgliche Therapieoption für Erwachsene mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, dar und kann daher den bestehenden therapeutischen Bedarf decken.

Der medizinische Nutzen von Isatuximab im AWG der Induktionsbehandlung des NDMM bei Erwachsenen, die für eine ASZT geeignet sind, zeigt sich in den Daten der Studie GMMG-HD7 und ist durch die Zulassung der Europäischen Kommission bereits belegt (EC 2025). Die Relevanz von Isatuximab wird zudem durch die Aufnahme von Isa-VRd in die aktuellen Empfehlungen der Leitlinien (Onkopedia-Leitlinie und EHA-EMN-Leitlinie) bereits vor Erteilung der Zulassung deutlich (DGHO 2024; Dimopoulos 2025). Da jedoch der Studienkomparator der Zulassungsstudie GMMG-HD7 aus rein formalen Gründen nicht Teil der zVT ist, liegt trotz der statistischen Signifikanz und der daraus resultierenden hohen medizinischen Relevanz der Studienergebnisse keine geeignete Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zVT vor, sodass kein Zusatznutzen beansprucht werden kann.

4.4.3 **Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht**

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
SARCLISA® ist indiziert in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionsbehandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet sind	Zusatznutzen nicht belegt

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) 2022. *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom*. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/018-035OL1_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf, abgerufen am: 09.07.2025.
2. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C. et al. 2017. *Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma*. The New England journal of medicine 376 (14), S. 1311–1320.
3. Bannas P. und Koch-Nolte F. 2018. *Perspectives for the Development of CD38-Specific Heavy Chain Antibodies as Therapeutics for Multiple Myeloma*. Frontiers in immunology 9 (2559), S. 1–6.
4. Cavo M., Gay F., Beksac M. et al. 2020. *Autologous haematopoietic stem-cell transplantation versus bortezomib-melphalan-prednisone, with or without bortezomib-lenalidomide-dexamethasone consolidation therapy, and lenalidomide maintenance for newly diagnosed multiple myeloma (EMN02/HO95): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study* 7 (6), S. e456-e468.
5. Deckert J., Wetzel M.-C., Bartle L. M. et al. 2014. *SAR650984, a novel humanized CD38-targeting antibody, demonstrates potent antitumor activity in models of multiple myeloma and other CD38+ hematologic malignancies*. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 20 (17), S. 4574–4583.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2024. *Multiples Myelom - Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 09.07.2025.
7. Dimopoulos M. A., Terpos E., Boccadoro M. et al. 2025. *EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma*. Nature Reviews Clinical Oncology 2025, S. 1759-4782.
8. European Commission (EC) 2025. *Commission implementing Decision of 18.7.2025 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2020)3659 final for "Sarclisa-isatuximab", a medical product for human use: Decision C(2025)5186*. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250718166911/dec_166911_en.pdf, abgerufen am: 28.07.2025.

9. European Medicines Agency (EMA) 2019. *Assessment report Revlimid: EMA/232212/2019*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/revlimid-h-c-717-ii-0102-g-e-par-assessment-report-variation_en.pdf, abgerufen am: 09.07.2025.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024a. *Antworten auf häufig gestellte Fragen zum Verfahren der Nutzenbewertung - Datenbanken zur Suche in Studienregistern*. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinien-anlagen/nutzenbewertung-35a/faqs/#datenbanken-zur-suche-in-studienregistern>, abgerufen am: 09.07.2025.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024b. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2024-B-210*.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025a. *Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Daratumumab (D-1138): Wortprotokoll*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1154/2025-04-07_Wortprotokoll_Daratumumab_D-1138.pdf, abgerufen am: 09.07.2025.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Daratumumab (Neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Erstlinie, Stammzelltransplantation geeignet, Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-11487/2025-05-15_AM-RL-XII_Daratumumab_D-1138_TrG.pdf, abgerufen am: 09.07.2025.
14. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024. *Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/ga23-03_evaluation-regelhafter-suchen-im-ictrp-search-portal_arbeitspapier_v1-0.pdf, abgerufen am: 09.07.2025.
15. Mai E. K., Bertsch U., Pozek E. et al. 2025. *Isatuximab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Part 1 Analysis of the GMMG-HD7 Trial*. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 43 (11), S. 1279–1288.
16. Mai E. K., Goldschmid H., Miah K. et al. 2024. *Elotuzumab, lenalidomide, bortezomib, dexamethasone, and autologous haematopoietic stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (GMMG-HD6): results from a randomised, phase 3 trial* 11 (2), S. e101-e113.
17. Robert Koch-Institut (RKI) 2013. *Krebs in Deutschland 2009/2010*. Verfügbar unter: <https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/3244/22CB1fIWqCiw.pdf?sequence=1&isAllowed=y>, abgerufen am: 09.07.2025.

18. Robert Koch-Institut (RKI) 2023. *Krebs in Deutschland für 2019/2020*. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_2023.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 09.07.2025.
19. Robinson D., Esseltine D.-L., Regnault A. et al. 2016. *The influence of baseline characteristics and disease stage on health-related quality of life in multiple myeloma: findings from six randomized controlled trials*. British journal of haematology 174 (3), S. 368–381.
20. Sanofi Group (Sanofi) 2024. *Clinical study report - A randomized phase III trial assessing the benefit of the addition of isatuximab to lenalidomide / bortezomib / dexamethasone (RVd) induction and lenalidomide maintenance in patients with newly diagnosed multiple myeloma (GMMG-HD7)*. data on file.
21. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2025. *Fachinformation SARCLISA 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*. Stand: Juli 2025.
22. Sonneveld P., Dimopoulos M. A., Boccadoro M. et al. 2024. *Daratumumab, Bortezomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma*. The New England journal of medicine 390 (4), S. 301–313.
23. Stadtmauer E. A. 2024. *Antibody-Based Therapy for Transplantation-Eligible Patients with Multiple Myeloma*. The New England journal of medicine 390 (4), S. 368–369.
24. Wong S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. J Med Libr Assoc. 94 (4), S. 451–455.
25. Zhu C., Song Z., Wang A. et al. 2020. *Isatuximab Acts Through Fc-Dependent, Independent, and Direct Pathways to Kill Multiple Myeloma Cells*. Frontiers in immunology 11, S. 1771.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.07.2025	
Zeitsegment	1974 to 2025 July 02	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Disease terms		
1	exp Multiple Myeloma/	113307
2	exp Plasmacytoma/	15157
3	(multiple* adj1 myelom*).mp.	123361
4	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	1986
5	myelomatos#.mp.	541
6	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	119
7	plasm##ytom*.mp.	18182
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	134364
Study design terms		
9	placebo.mp.	632824
10	"random".tw.	512639
11	"double-blind*".tw.	322760
12	9 or 10 or 11	1222077
Intervention terms		
13	Isatuximab.mp.	1616
14	Sarclisa.mp.	41
15	SAR650984.mp.	99
16	13 or 14 or 15	1635
Final facet		
17	8 and 12 and 16	52
Limits		
18	limit 17 to (english or german)	52
19	remove duplicates from 18	52

Datenbankname		Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions
Suchoberfläche		Ovid
Datum der Suche		03.07.2025
Zeitsegment		1946 to July 02, 2025
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (Wong 2006)
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Disease terms		
1	exp Multiple Myeloma/	51007
2	exp Plasmacytoma/	8984
3	(multiple* adj1 myelom*).mp.	66643
4	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	2510
5	myelomatos#s.mp.	788
6	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	236
7	plasm##ytom*.mp.	12437
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	76046
Study design terms		
9	placebo.mp.	268593
10	randomized controlled trial.pt.	641763
11	randomized.mp.	1142661
12	9 or 10 or 11	1217495
Intervention terms		
13	Isatuximab.mp.	361
14	Sarclisa.mp.	7
15	SAR650984.mp.	12
16	13 or 14 or 15	369
Final facet		
17	8 and 12 and 16	56
Limits		
18	limit 17 to (english or german)	56
19	remove duplicates from 18	56

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.07.2025	
Zeitsegment	June 2025	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
Disease terms		
1	exp Multiple Myeloma/	2496
2	exp Plasmacytoma/	86
3	(multiple* adj1 myelom*).mp.	6737
4	((plasma cell or plasmacell) adj1 myelom*).mp.	37
5	myelomatos#s.mp.	36
6	((kahler* adj1 disease*) or morbus kahler*).mp.	24
7	plasm##ytom*.mp.	348
8	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7	6875
Intervention terms		
9	Isatuximab.mp.	224
10	Sarclisa.mp.	9
11	SAR650984.mp.	34
12	9 or 10 or 11	226
Final facet		
13	8 and 12	212
Limits		
14	remove duplicates from 13	211

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	03.07.2025
Eingabeoberfläche	Basic search
Suchstrategie	ISATUXIMAB OR SAR650984 OR "SAR 650984" OR SARCLISA
Treffer	93

Studienregister	EU clinical trials register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.07.2025
Eingabeoberfläche	Standard search
Suchstrategie	ISATUXIMAB OR SAR650984 OR "SAR 650984" OR SARCLISA
Treffer	44

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. Favas Karimbanathottathil M., Yoosuf B. T., Mamatha M. et al. 2024. *Comprehensive safety evaluation of isatuximab in multiple myeloma using disproportionality analysis of FAERS and meta-analysis of randomized controlled trials*. Scientific reports 14 (1), S. 31859.
Ausschlussgrund: A8.
2. WHO ICTRP 2024. *Randomized Phase II study of induction isatuximab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (I-VRD) followed by autologous stem cell transplantation with or without consolidation I-VRD in patients with transplant-eligible newly diagnosed multiple myeloma (ICON Study)*. KCT0009297. Samsung Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=KCT0009297>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A2.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

1. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase I/II Study of Isatuximab (Anti-CD38 mAb) Administered as a Single Agent in Japanese Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: NCT02812706*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02812706>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
2. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Multi-ARM Phase Ib Study of SAR650984 (Isatuximab, an Anti-CD38 mAb) in Combination With Standard Carfilzomib, and High-dose Weekly Carfilzomib and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: NCT02332850*. Thomas Martin, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02332850>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
3. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase II Trial of Isatuximab (SAR650984) With or Without Lenalidomide in Patients With High Risk Smoldering Multiple Myeloma (ISAMAR): NCT02960555*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02960555>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A2.
4. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 2, Open-label, Multicenter Multi-cohort Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Anitocabtagene Autoleucel in Participants With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: NCT07045909*. PETHEMA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07045909>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A2.
5. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Single-arm, Open-label, Phase 2 Study Evaluating Subcutaneous Administration of Isatuximab, Administered by an On Body Delivery System, in Combination With Weekly Carfilzomib and Dexamethasone in Adult Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): NCT06356571*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06356571>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
6. ClinicalTrialsGOV 2025. *Use of Isatuximab, Dexamethasone and Lenalidomide in a Go-Slow Fashion for Ultra-Frail Patients With Multiple Myeloma: A Phase 2 Multicenter Study: NCT06517017*. University of Utah (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06517017>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

7. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase I/2 Dose Escalation Safety, Pharmacokinetic and Efficacy Study of Multiple Intravenous Administrations of a Humanized Monoclonal Antibody (SAR650984) Against CD38 in Patients With Selected CD38+ Hematological Malignancies: NCT01084252 / 2013-001418-13*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01084252>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A2.
8. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase II Study of ISABELA: Isatuximab, Belantamab Mafodotin, Pomalidomide, and Dexamethasone in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: NCT05922501*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05922501>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
9. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Study Belantamab Mafodotin (GSK2857916) as Monotherapy and in Combination With Anti-Cancer Treatments in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - DREAMM 5: NCT04126200*. GlaxoSmithKline (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04126200>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
10. ClinicalTrialsGOV 2025. *Slow-Go Strategy for High Risk AL Amyloidosis: Isatuximab for Upfront Therapy: NCT04754945*. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04754945>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
11. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase 1/2 Study of IDP-023 as a Single Agent and in Combination With Antibody Therapies in Patients With Advanced Hematologic Cancers: NCT06119685*. Indapta Therapeutics, INC. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06119685>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
12. ClinicalTrialsGOV 2024. *Combination Post-transplant Consolidation Therapy With Isatuximab, Lenalidomide, Dexamethasone (IsaRD) in Multiple Myeloma Patients With Persistent Marrow Minimal Residual Disease (Elimination of MRD After Transplant; E-MAT): NCT05690984*. Medical College of Wisconsin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05690984>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A2.
13. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Randomized, Phase 2, Open Label Study Evaluating Subcutaneous Administration of Isatuximab in Combination With Carfilzomib and Dexamethasone in Adult Participants With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): NCT05704049 / 2023-508870-27*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05704049>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
14. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 1a/1b Dose-Escalation and Expansion Trial of TTI-622 in Patients With Advanced Hematologic Malignancies, Including Lymphoma, Leukemia,*

and Multiple Myeloma: NCT03530683. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter:
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03530683>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

15. ClinicalTrialsGOV 2025. *Randomized, Open Label, Multicenter Study Assessing The Clinical Benefit Of Isatuximab Combined With Carfilzomib (Kyprolis®) And Dexamethasone Versus Carfilzomib With Dexamethasone In Patients With Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With 1 to 3 Prior Lines: NCT03275285 / 2017-001940-37. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter:*
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03275285>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

16. ClinicalTrialsGOV 2024. *Multicenter Phase 2 Study of Subcutaneous Isatuximab Plus Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone in the Treatment of Newly Diagnosed Transplant Ineligible Multiple Myeloma: NCT05889221. Poitiers University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:* <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05889221>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

17. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Multicenter, Open-label, Non-randomized, Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Subcutaneous Isatuximab in Adults With Warm Autoimmune Hemolytic Anemia: NCT04661033 / 2020-003880-24. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter:* <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04661033>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

18. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 2, Open Label, Multicenter, Single-stage Study to Evaluate the Efficacy of Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone (IPd), in Patients With AL Amyloidosis Not in VGPR or Better After Any Previous Therapy: NCT05066607. Intergroupe Francophone du Myelome (Hrsg.). Verfügbar unter:*
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05066607>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

19. ClinicalTrialsGOV 2025. *A 3-cohort Randomized Study Evaluating the Role of New Immunotherapeutic Agents and of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Frontline Therapy of Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: NCT06860269. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter:*
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06860269>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

20. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Single Arm, Multicenter, Phase II, Open-Label Trial to Evaluate Efficacy of Isatuximab in Patients With Monoclonal Gammopathy of Renal Significance: NCT04614558. Columbia University (Hrsg.). Verfügbar unter:*
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04614558>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

21. ClinicalTrialsGOV 2025. *Isa-RVD Study: Phase II, Multi-centre, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination Regimen Isatuximab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: NCT05123131. Cancer Trials Ireland (Hrsg.). Verfügbar unter:*

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05123131>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A3.

22. ClinicalTrialsGOV 2025. *Post-Transplant Maintenance Therapy With Isatuximab Plus Lenalidomide for High-Risk Multiple Myeloma Patients: NCT05776979*. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05776979>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

23. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase II Study of Once Weekly Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone, and Isatuximab in Newly Diagnosed, Transplant-Eligible Multiple Myeloma: NCT04430894*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04430894>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

24. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Multisite, Phase II Study of Isatuximab, Pomalidomide, Elotuzumab and Dexamethasone in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: NCT04835129*. Medical College of Wisconsin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04835129>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

25. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Randomized Phase III Non-inferiority Trial Assessing Lenalidomide, Bortezomib and Dexamethasone Induction Therapy with Either Intravenous or Subcutaneous Isatuximab in Transplant-eligible Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: NCT05804032*. University of Heidelberg Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05804032>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A3.

26. ClinicalTrialsGOV 2022. *Safety of Rapid-Infusion Isatuximab in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT04802031*. Thomas Martin, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04802031>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

27. ClinicalTrialsGOV 2022. *Multicenter Open Label Phase 3 Study of Isatuximab Plus Lenalidomide and Dexamethasone With/Without Bortezomib in the Treatment of Newly Diagnosed Non Frail Transplant Ineligible Multiple Myeloma Elderly Patients (≥ 65; < 80 Years): NCT04751877*. Poitiers University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04751877>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

28. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase Ib/II, Open-Label, Multicenter, Randomized Umbrella Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic Colorectal Cancer (Morpheus-CRC): NCT03555149 / 2017-004566-99*. Hoffmann-La Roche (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03555149>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

29. ClinicalTrialsGOV 2024. *Minimal Residual Disease Adapted Strategy: Frontline Therapy for Patients Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation Less Than 66 Years; a*

Prospective Study: NCT04934475 / 2020-005216-21. Intergroupe Francophone du Myelome (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04934475>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

30. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 2 Multi-Center, Open Label Study of Isatuximab Added to Standard CyBorD Induction and Lenalidomide Maintenance Treatments in Newly Diagnosed, Transplant Eligible Multiple Myeloma: NCT04786028.* Canadian Myeloma Research Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04786028>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

31. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Single-Arm Phase II Study of Isatuximab With Carfilzomib and Pomalidomide in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: NCT04850599.* OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04850599>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

32. ClinicalTrialsGOV 2025. *Randomized Phase 2 Trial of Isatuximab During Autologous Stem Cell Collection and Transplantation Period in Patients With Multiple Myeloma, Relapsed Hodgkin's and Non-Hodgkin's Lymphoma: NCT05346809.* Divaya Bhutani (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05346809>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

33. ClinicalTrialsGOV 2023. *An Open-label, Multi-center Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Preliminary Efficacy of Isatuximab in Chinese Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma: NCT03733717.* Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03733717>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

34. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase Ib Study of Isatuximab, Velcade, and Dexamethasone in Patients With Multiple Myeloma and Severe KIDNEY Disease: NCT04912427.* Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04912427>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

35. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Phase 1b Study of SAR650984 (Isatuximab) in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT02283775.* Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02283775>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

36. ClinicalTrialsGOV 2021. *Isatuximab in Type I Cryoglobulinemia: A Prospective Pilot Study: NCT05114109 / 2021-001992-17.* Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05114109>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

37. ClinicalTrialsGOV 2023. *Multicenter Open Label Phase 2 Study of Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone With Carfilzomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: NCT04287855*. Poitiers University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04287855>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
38. ClinicalTrialsGOV 2025. *Isatuximab in Combination With Lenalidomide-Dexamethasone Compared to Lenalidomide-Dexamethasone in Elderly Patients (Aged ≥ 70 Years) With Newly Diagnosed Myeloma: a Randomized Phase II Study (SGZ-2019-12650): NCT04891809*. Arbeitsgemeinschaft medikamentöse Tumorthherapie (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04891809>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A2.
39. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase 1/2 Open-label, Multi-center, Safety, Preliminary Efficacy and Pharmacokinetic (PK) Study of Isatuximab (SAR650984) in Combination With Atezolizumab or Isatuximab Alone in Patients With Advanced Malignancies: NCT03637764 / 2018-000390-67*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03637764>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A2.
40. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Single Arm, Response-adapted, Open Label Study of Iberdomide, Weekly Bortezomib and Dexamethasone (IberBd) With Isatuximab Added on Demand for Transplant-ineligible, Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients: the BOREALIS Trial: NCT05272826*. Canadian Myeloma Research Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05272826>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
41. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Pilot Study of Isatuximab in Addition to Standard Therapy for Desensitization or Antibody-mediated Rejection in Lung Transplant Recipients: NCT05862766*. NYU Langone Health (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05862766>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
42. ClinicalTrialsGOV 2025. *Open-Label, Phase II Trial of Isatuximab for Patients With Refractory Immune Cytopenias After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: NCT05873205*. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05873205>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
43. ClinicalTrialsGOV 2023. *An Open, Randomised, Controlled, Phase II Trial of CellProtect in Combination With Isatuximab Antibody Versus Isatuximab Antibody Alone as Maintenance Treatment in Patients With Multiple Myeloma Undergoing High Dose Treatment: NCT04558931*. Karolinska Institutet (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04558931>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A2.
44. ClinicalTrialsGOV 2024. *Clinical and Patient Reported Outcomes for Individuals with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treated with Isatuximab: Real-World Insights from Patient Reported, Wearable, and Qualitative Data in the Context of Digital Health Coaching: NCT05053607*. Pack Health (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05053607>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

45. ClinicalTrialsGOV 2024. *Phase II Trial for Newly Diagnosed Low-risk Multiple Myeloma Patients Comparing 6 Cycles of Isatuximab With Lenalidomide/Bortezomib/Dexamethasone (I-VRD) Compared to 3 Cycles of I-VRD Followed by One Cycle of High-dose Therapy and Both Arms Followed by Maintenance Therapy With I-R: NCT05665140 / 2022-500453-16*. University Hospital Schleswig Holstein Campus L $\ddot{u}$ beck (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05665140>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A3.

46. ClinicalTrialsGOV 2024. *Phase 2, Multi-Center, Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of the Combination Regimen Isatuximab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: NCT04653246*. Jacob Laubach, MD (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04653246>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A3.

47. ClinicalTrialsGOV 2025. *Post-Autologous Transplant Maintenance with Isatuximab and Lenalidomide in Minimal Residual Disease Positive Multiple Myeloma: NCT05344833*. University of Illinois at Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05344833>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

48. ClinicalTrialsGOV 2025. *Efficacy of Isatuximab-based regimens in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma With 1q21+ : NCT06874530*. IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT06874530>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

49. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase 2 Study of Isatuximab Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Highly Toxicity-vulnerable Subjects With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: NCT05145400*. UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05145400>, abgerufen am:

03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

50. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase 1b Study of SAR650984 (Anti-CD38 mAb) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone for the Treatment of Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: NCT01749969*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT01749969>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

51. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 1/2 Study to Evaluate Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Isatuximab in Combination With Cemiplimab in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT03194867 / 2017-001431-39*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03194867>, abgerufen am:

03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

52. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Randomized, Phase 3, Open Label Study Evaluating Subcutaneous Versus Intravenous Administration of Isatuximab in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): NCT05405166 / 2021-002485-41*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05405166>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
53. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 2 Study of Venetoclax in Combination With Isatuximab and Dexamethasone for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Patients With t(11;14): NCT06115135*. Oncotherapeutics (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06115135>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
54. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Phase 1/2 Open-label, Multi-center, Safety, Preliminary Efficacy and Pharmacokinetic (PK) Study of Isatuximab (SAR650984) in Combination With REGN2810, or Isatuximab Alone, in Patients With Advanced Malignancies: NCT03367819 / 2017-002846-61*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03367819>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A2.
55. ClinicalTrialsGOV 2024. *Open-label, Single-arm Trial to Evaluate Antitumor Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Isatuximab Used in Combination With Chemotherapy in Pediatric Patients From 28 Days to Less Than 18 Years of Age With Relapsed/Refractory B or T Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myeloid Leukemia in First or Second Relapse: NCT03860844 / 2018-002697-45*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03860844>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
56. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 3 Randomized, Open-label, Multicenter Study Comparing Isatuximab (SAR650984) in Combination With Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Versus Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone in Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: NCT02990338 / 2016-003097-41*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02990338>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
57. ClinicalTrialsGOV 2025. *Isa-CAPED MM: Isatuximab, Carfilzomib, Pomalidomide, and Dexamethasone (Isa-KPd) for Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT04883242*. University of Washington (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04883242>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
58. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase 1/2 Open-label, Multi-center, Safety, Preliminary Efficacy and Pharmacokinetic (PK) Study of Isatuximab in Combination With Other Anti-cancer Therapies in Participants With Lymphoma: NCT03769181 / 2018-002442-37*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03769181>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A2.

59. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase 2 Study of Elranatamab in Combination With Isatuximab (ELISA) in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: NCT06832865*. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06832865>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
60. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Multicenter, Single-arm Phase II Study to Assess the Safety, Tolerability, and Efficacy of Isatuximab in Adult Patients With Cytologic or Molecular Relapsed/Refractory CD38 Positive T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia (GMALL-Isatuximab): NCT06648889 / 2023-507899-47*. Goethe University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06648889>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
61. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Randomized Phase III Trial Assessing Iberdomide Versus Iberdomide Plus Isatuximab Maintenance Therapy Post Autologous Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: NCT06216158*. University of Heidelberg Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06216158>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A2.
62. ClinicalTrialsGOV 2024. *Isatuximab and Bendamustine in Systemic Light Chain Amyloidosis: NCT04943302*. Tufts Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04943302>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A2.
63. ClinicalTrialsGOV 2024. *Free Regimen of Dexamethasone as Initial Therapy for Advanced Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: an Open-label Randomized, Non-inferiority, Controlled Trial: NCT06561854 / 2024-510981-18*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06561854>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
64. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase I/II Trial of Isatuximab, Bendamustine, and Prednisone in Refractory Multiple Myeloma: NCT04083898*. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04083898>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
65. ClinicalTrialsGOV 2025. *Isatuximab in Combination With Bortezomib and Lenalidomide With Minimal Dexamethasone in Transplant-ineligible Multiple Myeloma: NCT04939844*. Oslo University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04939844>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
66. ClinicalTrialsGOV 2022. *Phase 2, Safety and Efficacy Study of Isatuximab, an Anti-CD38 Monoclonal Antibody, Administered by Intravenous (IV) Infusion in Patients With Relapsed or Refractory T-acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) or T-lymphoblastic Lymphoma (T-LBL): NCT02999633 / 2016-002739-14*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02999633>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.

67. ClinicalTrialsGOV 2025. *Isatuximab and Ibrdomide As Immunotherapy for High Risk in Smouldering Myeloma: NCT06762769*. University College, London (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06762769>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
68. ClinicalTrialsGOV 2025. *Allogeneic Stem Cell Transplantation vs. Conventional Therapy as Salvage Therapy for Relapsed / Progressive Patients With Multiple Myeloma After First-line Therapy: NCT05675319*. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05675319>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
69. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase 1-2 UMBRELLA Trial Evaluating Isatuximab With or Without Dexamethasone in Combination With Novel Agents Compared to Isatuximab With Pomalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) - Master Protocol: NCT04643002 / 2020-003024-16*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04643002>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
70. ClinicalTrialsGOV 2025. *International, Multi-center, Open-label, Treatment Extension Study in Patients With Multiple Myeloma Who Are Still Benefitting From Isatuximab-based Therapy Following Completion of a Phase 1, 2, or 3 Parental Study: NCT05669989 / 2022-002253-26*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05669989>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A2.
71. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Multisite, Phase II Study of Bortezomib, Isatuximab, Cyclophosphamide and Dexamethasone (VICD) Induction in Transplant-Eligible Multiple Myeloma Patients With Renal Insufficiency: NCT04240054*. Medical College of Wisconsin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04240054>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A2.
72. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Randomized Phase III Trial Assessing the Benefit of the Addition of Isatuximab to Lenalidomide / Bortezomib / Dexamethasone (RVd) Induction and Lenalidomide Maintenance in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma: NCT03617731*. University of Heidelberg Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03617731>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A3.
73. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase 1b Study of REGN5458 (Anti-BCMA x Anti-CD3 Bispecific Antibody) Plus Other Cancer Treatments for Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT05137054 / 2023-506247-42*. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05137054>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
74. ClinicalTrialsGOV 2021. *A Phase II Study of Isatuximab and Cemiplimab in Relapsed or Refractory Natural Killer/T-cell Lymphoid Malignancy : Nick Name - ICING Study: NCT04763616*. Won Seog Kim (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04763616>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

75. ClinicalTrialsGOV 2025. *Isatuximab and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Relapsed Multiple Myeloma Patients (Isabel Study): NCT04965155*.

EMN Trial Office S.r.l. Impresa Sociale (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04965155>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

76. ClinicalTrialsGOV 2022. *An Open-label, Dose-escalation and Multi-center Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of SAR650984 (Isatuximab) in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: NCT02514668*. Sanofi (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02514668>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

77. ClinicalTrialsGOV 2025. *Study of Isatuximab Plus Pomalidomide and Dexamethasone in Highly Toxicity-vulnerable Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: NCT05911321*. UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05911321>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

78. ClinicalTrialsGOV 2025. *Phase III Study of Isatuximab-Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone (Isa-KRd) Versus Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone (KRd) in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients Eligible for Autologous Stem Cell Transplantation (IsKia TRIAL: NCT04483739*. European Myeloma Network B.V. (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04483739>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

79. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase II Study of Isatuximab (SAR650984) (NSC-795145) for Patients With Previously Treated AL Amyloidosis: NCT03499808*. SWOG Cancer Research Network (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03499808>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

80. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Phase Ib Study of TGFbi NK Cells and Isatuximab for Myeloma Relapsed/Refractory to BCMA Targeting Therapy: NCT06203912*. Elvira Umyarova (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06203912>,

abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

81. ClinicalTrialsGOV 2023. *A Phase 1b/2 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of Isatuximab (SAR650984) in Patients Awaiting Kidney Transplantation: NCT04294459 / 2019-004154-28*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04294459>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

82. ClinicalTrialsGOV 2025. *A Prospective, Non-interventional, Multinational, Observational Study With Isatuximab in Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (RRMM): NCT04458831*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04458831>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

83. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 3 Randomized, Open-label, Multicenter Study Assessing the Clinical Benefit of Isatuximab (SAR650984) in Combination With Bortezomib (Velcade®), Lenalidomide and Dexamethasone Versus Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Not Eligible for Transplant: NCT03319667 / 2017-002238-21*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03319667>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

84. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Phase 2 Study of Isatuximab in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone in MM Patients Who Received One Prior Line of Therapy Containing Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor: NCT05298683*. Hellenic Society of Hematology (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT05298683>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

85. ClinicalTrialsGOV 2022. *GEM21menos65. A Phase III Trial for NDMM Patients Who Are Candidates for ASCT Comparing Extended VRD Plus Early Rescue Intervention vs Isatuximab-VRD vs Isatuximab-V-Iberdomide-D: NCT05558319*. PETHEMA Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05558319>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A3.

86. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Dose Escalation, Safety, Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Preliminary Efficacy Study of SAR650984 (Isatuximab) Administered Intravenously in Combination With Bortezomib - Based Regimens in Adult Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma Non Eligible for Transplantation or No Intent for Immediate Transplantation: NCT02513186 / 2014-001251-23*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT02513186>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

87. ClinicalTrialsGOV 2022. *A Phase 2 Study of Isatuximab in Combination With Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone Followed by Isatuximab and Lenalidomide Maintenance in Newly Diagnosed Patients With Multiple Myeloma and Severe Renal Impairment (EAE116): NCT05147493*. Hellenic Society of Hematology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05147493>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

88. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Multi-center, Open-label, Phase 1b Study to Assess the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Subcutaneous and Intravenous Isatuximab (SAR650984) in Combination With Pomalidomide and Dexamethasone, in Patients With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM): NCT04045795 / 2018-001996-19*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04045795>, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

89. ClinicalTrialsGOV 2024. *Clinical Phase II, Multicenter, Open-label Study Evaluating iNduction, Consolidation and Maintenance With Isatuximab (SAR650984), Carfilzomib, LEnalidomide and Dexamethasone (I-KRd) in Primary Diagnosed High-risk Multiple Myeloma paTients: NCT03104842*. Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03104842>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A2.
90. ClinicalTrialsGOV 2022. *Randomized Prospective Trial Evaluating the Efficacy of the antiCD38 Monoclonal Antibody Isatuximab in the Treatment of PCRA by Major ABO Mismatch After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: NCT05559827*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05559827>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
91. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 1/2, Multicenter, Open-label, Study to Determine the Recommended Dose and Regimen, and Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of CC-92480 in Combination With Standard Treatments in Subjects With Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM) and Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM): NCT03989414 / 2023-505219-19*. Celgene (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03989414>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A2.
92. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Pilot Trial Using Isatuximab to Overcome Platelet Transfusion Refractoriness in Human Leukocyte Antigen Allo-Immunized Patients: NCT05284032*. Firas El Chaer, MD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05284032>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
93. ClinicalTrialsGOV 2024. *A Phase 3 Randomized, Open-label, Multicenter Study of Isatuximab (SAR650984) in Combination With Lenalidomide and Dexamethasone Versus Lenalidomide and Dexamethasone in Patients With High-risk Smoldering Multiple Myeloma: NCT04270409 / 2019-003139-47*. Sanofi (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04270409>, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A2.
94. EU-CTR 00.00.0000. *A Clinical Phase II, multicenter, Open-label study evaluating iNduction, consolidation and maintenance treatment with Isatuximab (SAR650984), Carfilzomib, LEnalidomide and Dexamethasone (I-KRd) in Primary diagnosed high-risk multiple myeloma paTients: 2016-000432-17*. University Medical Center Hamburg-Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000432-17, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A2.
95. EU-CTR 00.00.0000. *A multicenter, open-label, non-randomized, Phase 1b/2 study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and efficacy of subcutaneous isatuximab in adults with warm autoimmune hemolytic anemia: 2020-003880-24*. Sanofi-aventis recherche & developpement (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract_number:2020-003880-24, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

96. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 1/2 open-label, multi-center, safety, preliminary efficacy and pharmacokinetic (PK) study of isatuximab in combination with other anti-cancer therapies in participants with lymphoma: 2018-002442-37*. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002442-37, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

97. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 1/2 open-label, multi-center, safety, preliminary efficacy and pharmacokinetic (PK) study of isatuximab (SAR650984) in combination with atezolizumab or isatuximab alone in patients with advanced malignancies: 2018-000390-67*. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000390-67, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

98. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 1/2 Open-label, Multi-center, Safety, Preliminary Efficacy and Pharmacokinetic (PK) Study of Isatuximab (SAR650984) in Combination with REGN2810, or Isatuximab alone, in Patients with Advanced Malignancies: 2017-002846-61*. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002846-61, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

99. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 1/2 Open-label Study to Investigate the Safety and Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics, and Immunogenicity of Modakafusp Alfa (TAK-573) as a Single Agent in Patients With Relapsed Refractory Multiple Myeloma: 2021-006038-37*. Takeda Development Center Americas, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006038-37, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

100. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 1/2 study to evaluate safety, pharmacokinetics and efficacy of isatuximab in combination with REGN2810 in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: 2017-001431-39*. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001431-39, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

101. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 1b/2 study to evaluate the safety, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of isatuximab (SAR650984) in patients awaiting kidney transplantation: 2019-004154-28*. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004154-28, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

102. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 2 study of durcabbitagene autoleucel, B-cell maturation Antigen (BCMA)-directed CAR-T Cells in adult participants with relapsed and refractory*

multiple myeloma: 2021-003747-22. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003747-22, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

103. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 2 Study of Isatuximab in combination with Pomalidomide and Dexamethasone in MM Patients who received one prior line of therapy containing Lenalidomide and a Proteasome Inhibitor: 2021-004917-38.* Hellenic Society of Hematology (EAE) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004917-38, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

104. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 2 Study of Isatuximab in combination with Bortezomib, Cyclophosphamide and Dexamethasone followed by isatuximab and lenalidomide maintenance in Newly Diagnosed Patients with Multiple Myeloma and severe Renal Impairment: 2021-004895-32.* Hellenic Society of Hematology (EAE) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004895-32, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

105. EU-CTR 00.00.0000. *A phase 2, open label, multisite, single-stage study to evaluate the efficacy of isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone (IPd), in patients with AL amyloidosis not in VGPR or better after any previous therapy: 2020-004333-20.* Intergroupe Francophone du Myélome (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004333-20, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

106. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 2, single arm, open label, multicenter study to assess minimal residual disease after isatuximab in combination with bortezomib and lenalidomide with minimal dexamethasone in patients with newly diagnosed multiple myeloma ineligible for autologous transplant: 2020-004425-23.* Oslo University Hospital, Department of Hematology (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004425-23, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

107. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 2b, Open-Label, Single-Arm Study of Selinexor (KPT-330) Plus Low-Dose Dexamethasone (Sd) in Patients with Multiple Myeloma Previously Treated with Lenalidomide, Pomalidomide, Bortezomib, Carfilzomib, and Daratumumab, and Refractory to Prior Treatment with Glucocorticoids, an Immunomodulatory Agent, a Proteasome Inhibitor, and the anti-CD38 mAb Daratumumab: 2016-003094-18.* Karyopharm Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003094-18, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

108. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 3 randomized, open label, multicenter study of isatuximab (SAR650984) in combination with lenalidomide and dexamethasone versus*

lenalidomide and dexamethasone in patients with high-risk smoldering multiple myeloma: 2019-003139-47. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003139-47, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

109. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 3 Randomized, Open-label, Multicenter Study Assessing the Clinical Benefit of Isatuximab (SAR650984) in Combination with Bortezomib (Velcade®), Lenalidomide (Revlimid®) and Dexamethasone versus Bortezomib, Lenalidomide and Dexamethasone in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Not Eligible for Transplant: 2017-002238-21*. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002238-21, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

110. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase 3 Randomized, Open-label, Multicenter Study Comparing Isatuximab (SAR650984) in Combination with Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone versus Pomalidomide and Low-dose Dexamethasone in Patients With Refractory or Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: 2016-003097-41*. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003097-41, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

111. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase I Dose Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of Multiple Intravenous Administrations of a Humanized Monoclonal Antibody (SAR650984) Against CD38 In Patients with Selected CD38+ Hematological Malignancies: 2013-001418-13*. Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001418-13, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

112. EU-CTR 00.00.0000. *A Phase I/II, Randomized, Open-label Platform Study Utilizing a Master Protocol to Study GSK2857916 as Monotherapy and in Combination with Anti-Cancer Treatments in Participants with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM) – DREAM 5: 2019-001138-32*. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001138-32, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

113. EU-CTR 00.00.0000. *A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN CISPLATIN-INELIGIBLE PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC UROTHELIAL CARCINOMA AFTER FAILURE WITH PLATINUM-CONTAINING CHEMOTHERAPY (MORPHEUS-mUC): 2017-004634-28*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract_number:2017-004634-28, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

114. EU-CTR 00.00.0000. *A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE IMMUNOTHERAPY-BASED TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER (MORPHEUS-CRC): 2017-004566-99*. F. Hoffmann-La Roche Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004566-99, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

115. EU-CTR 00.00.0000. *A randomized, Phase 2, open label study evaluating subcutaneous administration of isatuximab in combination with carfilzomib and dexamethasone in adult participants with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM): 2022-002767-30*. Sanofi-aventis recherche & developpement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002767-30, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

116. EU-CTR 00.00.0000. *A randomized, Phase 3, open label study evaluating subcutaneous versus intravenous administration of isatuximab in combination with pomalidomide and dexamethasone in adult patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM): 2021-002485-41*. Sanofi-aventis recherche & developpement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002485-41, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

117. EU-CTR 00.00.0000. *A randomized phase III non-inferiority trial assessing lenalidomide, bortezomib and dexamethasone induction therapy with either intravenous or subcutaneous isatuximab in transplant-eligible patients with newly diagnosed multiple myeloma: 2022-000996-38*. Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Medical Faculty represented by Universitätsklinikum Heidelberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000996-38, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A3.

118. EU-CTR 00.00.0000. *A randomized phase III trial assessing the benefit of the addition of isatuximab to lenalidomide / bortezomib / dexamethasone (RVd) induction and lenalidomide maintenance in patients with newly diagnosed multiple myeloma: 2017-004768-37*. Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Medical Faculty, represented by University Hospital Heidelberg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004768-37, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A3.

119. EU-CTR 00.00.0000. *An open, randomised, controlled phase II trial of CellProtect in combination with Isatuximab antibody versus Isatuximab antibody alone as maintenance treatment in patients with Multiple Myeloma undergoing high dose treatment: 2020-*

000994-26. Karolinska Institutet (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000994-26, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

120. EU-CTR 00.00.0000. *An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Trial of GEN3014 (HexaBody®-CD38) in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma and Other Hematologic Malignancies: 2020-003781-40*. Genmab A/S (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003781-40, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

121. EU-CTR 00.00.0000. *GEM21menos65. A Phase III trial for NDMM patients who are candidates for ASCT comparing Extended VRD plus Early Rescue Intervention vs Isatuximab-VRD vs Isatuximab-V-Iberdomide-D: 2021-004130-11*. FUNDACION PETHEMA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004130-11, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A3.

122. EU-CTR 00.00.0000. *International, multi-center, open-label, treatment extension study in patients with multiple myeloma who are still benefitting from isatuximab-based therapy following completion of a Phase 1, 2, or 3 parental study: 2022-002253-26*.

Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002253-26, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

123. EU-CTR 00.00.0000. *Isa-RVD Study: Phase II, Multi-centre, Single-Arm, Open-Label Study to evaluate the efficacy and safety of the combination regimen Isatuximab,*

Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone in Patients with Newly Diagnosed Multiple Myeloma: 2020-000946-32. Cancer Trials Ireland (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000946-32, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A3.

124. EU-CTR 00.00.0000. *ISATUXIMAB AND AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR RELAPSED MULTIPLE MYELOMA PATIENTS (Isabel Study): 2020-004513-13*. EMN RESEARCH ITALY IMPRESA SOCIALE S.R.L.

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004513-13, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

125. EU-CTR 00.00.0000. *Isatuximab in combination with Lenalidomide-Dexamethasone compared to Lenalidomide-Dexamethasone in elderly patients (aged ≥70 years) with newly diagnosed myeloma: a randomized phase II study (SGZ-2019-12650): 2020-004972-17*. AGMT gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004972-17, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

126. EU-CTR 00.00.0000. *Isatuximab in type I cryoglobulinaemia: A prospective pilot study / ICE STUDY: 2021-001992-17*. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris / DRCI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001992-17, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
127. EU-CTR 00.00.0000. *MINimal residual Disease Adapted Strategy: frontline therapy for patients eligible for autologous stem cell transplantation less than 66 years; a prospective study from the French cooperative group (IFM): 2020-005216-21*. Intergroupe Francophone du Myélome (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005216-21, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A2.
128. EU-CTR 00.00.0000. *Multicenter Open label Phase 2 study of Isatuximab plus Pomalidomide and Dexamethasone with Carfilzomib in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: 2019-001027-12*. CHU de Poitiers (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001027-12, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
129. EU-CTR 00.00.0000. *Multicenter Open label Phase 3 study of Isatuximab plus Lenalidomide and Dexamethasone with/without Bortezomib in the Treatment of Newly diagnosed Non Frail transplant Ineligible Multiple Myeloma elderly patients (≥ 65 ; < 80 years): 2020-004602-59*. CHU de Poitiers (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004602-59, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
130. EU-CTR 00.00.0000. *Multicenter phase 2 study of subcutaneous isatuximab plus bortezomib, lenalidomide and dexamethasone in the treatment of newly diagnosed transplant ineligible multiple myeloma: 2022-002602-24*. CHU de Poitiers (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002602-24, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
131. EU-CTR 00.00.0000. *Open-label, Single-arm Trial to Evaluate Antitumor Activity, Safety, and Pharmacokinetics of Isatuximab Used in Combination With Chemotherapy in Pediatric Patients From 28 Days to Less Than 18 Year Years of Age With Relapsed/Refractory B or T Acute Lymphoblastic Leukemia or Acute Myeloid Leukemia In First or Second Relaps: 2018-002697-45*. Sanofi-aventis recherche & developpement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002697-45, abgerufen am: 03.07.2025.
Ausschlussgrund: A1.
132. EU-CTR 00.00.0000. *Phase 1-2 UMBRELLA trial evaluating isatuximab with or without dexamethasone in combination with novel agents in relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) - Master protocol: 2020-003024-16*. Sanofi-aventis recherche & developpement (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract_number:2020-003024-16, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

133. EU-CTR 00.00.0000. *Phase 2, Safety and Efficacy Study of Isatuximab, an Anti-CD38 Monoclonal Antibody, Administered by Intravenous (IV) Infusion in Patients with Relapsed or Refractory T-acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) or T-lymphoblastic Lymphoma (T-LBL): 2016-002739-14.* Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002739-14, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

134. EU-CTR 00.00.0000. *Phase III study of Isatuximab-Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone (Isa-KRd) versus Carfilzomib-Lenalidomide-Dexamethasone (KRd) in newly diagnosed multiple myeloma patients eligible for autologous stem cell transplantation (IsKia TRIAL): 2019-004844-32.* Stichting European Myeloma Network - EMN (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004844-32, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

135. EU-CTR 00.00.0000. *Randomized, Open Label, Multicenter Study Assessing The Clinical Benefit Of Isatuximab Combined With Carfilzomib (Kyprolis®) And Dexamethasone Versus Carfilzomib With Dexamethasone In Patients With Relapse And/Or Refractory Multiple Myeloma Previously Treated With 1 to 3 Prior Lines: 2017-001940-37.* Sanofi-aventis recherche & développement (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001940-37, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A2.

136. EU-CTR 00.00.0000. *Randomized prospective trial evaluating the efficacy of the antiCD38 monoclonal antibody isatuximab in the treatment of PCRA by major ABO mismatch after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: 2021-000932-70.* ASSISTANCE PUBLIQUE -HOPITAUX DE PARIS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000932-70, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A1.

137. EU-CTR 00.00.0000. *Risk-Adapted therapy Directed According to Response comparing treatment escalation and de-escalation strategies in newly diagnosed patients with multiple myeloma (NDMM) suitable for stem cell transplant (TE): 2019-001258-25.* University of Leeds (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001258-25, abgerufen am: 03.07.2025.

Ausschlussgrund: A3.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-32 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-32 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Tabelle 4-32 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-33 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: Nicht zutreffend. Es wurde keine relevante Studie identifiziert.

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☐ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

Zulässige Gründe sind:

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.
- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
