

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

5. Juni 2025

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

Isatuximab

**Multiples Myelom, für Stammzelltransplantation nicht geeignet,
nicht vorbehandelt, in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid, Dexamethason**

veröffentlicht am 15. Mai 2025

Vorgangsnummer 2025-2-15-D-1140

IQWiG Bericht Nr. 1997

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Isatuximab (Sarclisa®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Dies ist ein weiteres Verfahren zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit nicht vorbehandeltem Multiplen Myelom, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind. Es ist auch ein weiteres Verfahren zu dem anti-CD38-Antikörper Isatuximab, hier in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind. Das IQWiG wurde mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungsvorschlägen. Zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Isatuximab

Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Thalidomid in Kombination mit Melphalan und Prednison oder Bortezomib in Kombination mit Cyclophosphamid und Dexamethason	beträchtlich	Hinweis	gering	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

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

Die Daten zu Isatuximab bestätigen die Rolle von Anti-CD38-Antikörpern als Standard in der Erstlinientherapie bei Pat., die nicht für eine Hochdosistherapie geeignet sind.

2. Einleitung

Das Multiple Myelom ist eine hämatologische Neoplasie, die durch einen individuell heterogenen Verlauf gekennzeichnet ist. Das klinische Bild reicht von einer asymptomatischen Erkrankung bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, renaler Funktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Die Diagnostik des MM hat sich in den letzten Jahren erweitert. Sie beinhaltet nun neben dem alleinigen Nachweis der knochenmarkständigen Erkrankung auch die Erfassung radiologischer und genetischer Marker mit prognostischer Aussagekraft.

Die Prognose von Pat. mit MM verbessert sich kontinuierlich. Die bereits heute verfügbaren, vielfältigen Therapiemöglichkeiten bieten die Perspektive auf langfristige, für einen Teil der Pat. auch dauerhafte Remission. Dadurch treten neben der Beherrschung der Krankheit die Verbesserung und der Erhalt der Lebensqualität zunehmend in den Vordergrund.

3. Stand des Wissens

Eine Therapie ist bei Pat. mit Multiplem Myelom bei Vorliegen manifester Endorganschäden (CRAB) oder bei Erfüllung der sog. SLiM-CRAB Kriterien der *International Myeloma Working Group (IMWG)* indiziert [2]. Ziel der Behandlung von Pat. ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Rückbildung myelombedingter Komplikationen [1, 2]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität, bestenfalls auch eine dauerhafte Remission.

Bei der Bewertung der Eignung für eine Hochdosistherapie mit ASZT ist es wichtig einzuschätzen, ob die Pat. ggf. nach Ansprechen auf die Therapie einen transplantationsfähigen Zustand erreichen können. Unterschieden wird dabei zwischen einer Kontraindikation zur Transplantation aufgrund der MM-Grundkrankheit oder unabhängiger Komorbidität.

Aufgrund der vorliegenden Daten werden folgende Therapieoptionen empfohlen:

- Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (DaraVRd) [3]
- Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason (DaraRd) [4]
- Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRd) [5]

Isatuximab ist ein chimärer IgG1- Antikörper, der selektiv an CD38 bindet. Wirkmechanismen sind vor allem direkte und zellvermittelte Effekte an der Myelomzelle. Darüber hinaus haben Anti-CD38-Antikörper eine immunmodulierende Wirkung. Ergebnisse randomisierter Studien zu Isatuximab in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Isatuximab in der Erstlinientherapie von Pat. mit Multiplem Myelom, die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	MRD Negativität ² (OR ³)	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)
IMROZ, Dossier [6]	MM, nicht vorbehandelt, nicht für ASZT geeignet, alle	Bortezomib, Lenalidomid + Dexamethason	Bortezomib, Lenalidomid + Dexamethason + Isatuximab	446	43,6 vs 58,1 ⁶ 1,79 ⁷ p = 0,0025	54,3 vs n.e. ⁸ 0,60 p = 0,0009	n.e. vs n.e. 0,78 p = 0,1520

	nach EMA Kriterien			332	42,6 vs 58,2 1,85 p = 0,0068	49,1 vs n. e. 0,65 p < 0,0164	n. e. vs n. e. 0,80 p = 0,2562
--	--------------------	--	--	-----	------------------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------

¹ N – Anzahl Pat.; ² MRD Negativität – definiert als <10⁻⁵; ³ HR – Hazard Ratio, OR – Odds Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. e. – nicht erreicht;

Aufgrund der Daten der IMROZ-Studie wurde Isatuximab im September 2024 von der FDA und im November 2024 von der EMA für die Kombinationstherapie bei diesen Pat. zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Isatuximab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine Vielzahl von Kombinationstherapien festgelegt. Diese beruhen im Wesentlichen auf dem Zulassungsstatus. Aufgrund der höheren Nebenwirkungsraten werden Kombinationen mit Melphalan und Thalidomid nur noch selten in der Versorgung eingesetzt.

Hier werden diese Schemata eingesetzt:

- Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (DaraVRd) [3]
- Daratumumab / Lenalidomid / Dexamethason (DaraRd) [4]
- Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRd) [5]

Das VRd-Schema entspricht dem Vergleichsarm von IMROZ, wurde aber - verglichen mit der Literaturstelle [5] - in der Weise modifiziert, dass Bortezomib inzwischen durchgängig subkutan appliziert wird.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, nicht verblindete, multizentrische Phase-III-Studie IMROZ. In dieser Studie wurde Isatuximab/Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason mit Bortezomib/Lenalidomid/Dexamethason verglichen. Die obere Altersgrenze lag bei 80 Jahren.

Die Randomisierung erfolgte 3:2 zugunsten des Isatuximab-Arms.

Nach 54 Wochen wurde in beiden Armen die Gabe von Bortezomib beendet. Im Standardarm war eine Crossover-Option vorgesehen, wenn Pat. Nach Absetzen von Bortezomib progredient waren: hier wurde Isatuximab zu Lenalidomid/Dexa hinzugenommen.

Das mediane Alter lag bei 72 Jahren. Die Rate der Pat. ≥ 75 Jahre lag bei 28,3%.

54,5% der Pat. hatten einen ECOG-Status ≥ 1 .

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Der Datenschnitt erfolgte am 26. September 2023.

Die Studie wurde in Peer-Review-Journals publiziert [6].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Die Gesamtüberlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Die Kaplan-Meyer-Kurve zeigt einen weitgehend parallelen Verlauf der Überlebenskurven. Etwa zum Zeitpunkt „54 Monate“ gab es mehrere Ereignisse im VRd-Arm. Diese Entwicklung ist auffällig, eine Erklärung ist im Dossier nicht zu finden.

19,6% der Pat. im Isatuximab-Arm und 44,2% im Kontrollarm erhielten Folgetherapien. Diese enthielten bei 68,8% der Pat. im Kontrollarm einen anti-CD38-Antikörper, gegenüber 34,6% der Pat. im Isatuximab-Arm. Berechnungen zur möglichen Korrektur dieser Nachfolgetherapie (n=25) finden sich im Dossier nicht.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde durch die Kombination mit Isatuximab signifikant verlängert. Der Hazard Ratio zum Datenschnitt lag bei 0,65. Der Median der progressionsfreien Überlebenszeit wurde im Isatuximab-Arm noch nicht erreicht, die Projektion geht von ca. 90 Monaten PFÜ aus.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate / MRD Negativität

Die Ansprechraten werden als Zusammenfassung aller Endpunkte $\geq$ PR ausgewertet. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen bei sehr hohen absoluten Raten. Die Messung von Minimaler Resterkrankung bekommt beim Multiplen Myelom zunehmende Bedeutung. Die Rate von MRD-negativen Pat. lag signifikant höher im Isatuximab-Arm als in der Kontrolle.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30, des EORTC QLQ-MY20 und der allgemeinen visuellen Analogskala EQ-5D VAS erfasst. Hier zeigten sich signifikante Unterschiede bei der Rollenfunktion und bei der Zukunftsperspektive zugunsten von Isatuximab. Auch für die Symptome Übelkeit, Erbrechen und Appetitverlust sowie bei Dyspnoe fanden sich Unterschiede zugunsten von Isatuximab.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse traten in den beiden Studienarmen etwa gleich häufig auf, 77,2 vs 70,4%. Die Daten sind übersichtlich in der Primärpublikation der Gesamtpopulation zusammengestellt, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [6]

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

Schwere unerwünschte Ereignisse mit Grad ≥ 3 traten im Isatuximab-Arm insgesamt nicht häufiger auf als in der Kontrolle. Höher war die Rate an Pneumonien und erwartungsgemäß die Rate an Infusions-assoziierten Nebenwirkungen, die nur unter Therapie mit dem Antikörper auftreten konnten. Auch die Rate an Sekundärneoplasien lag mit 9,5 vs 5,5% höher. Die Rate von unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch führten, lag bei 22,8% im Isatuximab-Arm gegenüber 26,0% im Kontrollarm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die wesentlichen medizinischen Fragen werden korrekt erfasst. Der auffällige Verlauf der Gesamtüberlebenskurven wird nicht thematisiert. Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.

5. Kombinationstherapie

Isatuximab wird nicht in Kombination mit anderen, ‚neuen‘ Arzneimitteln eingesetzt.

6. Diskussion

Isatuximab gehört zur Substanzklasse der anti-CD38-Antikörper. Es wurde vom G-BA bereits mehrfach bei Pat. in verschiedenen Erkrankungsstadien des Multiplen Myeloms bewertet. Die jetzige Bewertung erfolgt in der Erstlinientherapie von Pat., die nicht für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation in Frage kommen. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind vor allem diese Punkte zu diskutieren:

Patientenpopulation

Die in IMROZ rekrutierte Patientenpopulation erfüllt nicht in allen Punkten die Kriterien der EMA für eine Nicht-Eignung zur ASZT. Die vom pharmazeutischen Unternehmer daraufhin durchgeführte Analyse des EMA-konformen Patientenkollektivs zeigt allerdings keine Unterschiede zur Gesamtpopulation. Angesichts des hohen medianen Erkrankungsalters ist die obere Altersbegrenzung bei 80 Jahren nicht nachvollziehbar.

Gesamtüberlebenszeit

Isatuximab führte zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Dieser Unterschied ist zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht statistisch signifikant, die Daten sind noch nicht reif. Auffällig und nicht geklärt ist eine Separation der Überlebenskurven nach 54 Monaten.

Da die Mehrzahl der Pat. im Kontrollarm bei Progress einen zugelassenen Anti-CD38-Antikörper erhielten, ist der absolute Einfluss von Isatuximab nur eingeschränkt bewertbar. Die Option zum Crossover innerhalb der Studie ermöglichte allen Pat. Im Kontrollarm die Exposition gegenüber der Prüfsubstanz, unabhängig von der Versorgungsrealität im Heimatland.

Isatuximab ist eine weitere, wirksame Option in der Kombinationstherapie (Quadruplet) von Pat. mit bisher nicht systemisch behandeltem Multiplen Myelom, die für eine ASZT nicht geeignet sind.

7. Literatur

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

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Hermann Einsele (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Monika Engelhardt (Universitätsklinik Freiburg, Medizinische Klinik I, Hämatologie/Onkologie, Freiburg), Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Prof. Dr. Stefan Knop (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Martin Kortüm ((Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Marc Raab (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) und Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.