

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Isatuximab (in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 13.08.2025 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason zur Induktionstherapie (im Folgenden Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) geeignet ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist	▪ eine Induktionstherapie bestehend aus: ▫ Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) - oder ▫ Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd)^b - oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) - oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VRd) ▪ gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation ▪ gefolgt von einer Konsolidierungstherapie^c bestehend aus: ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd)^d - oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VRd)^e ▪ gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: ▫ Lenalidomid - oder ▫ Daratumumab + Lenalidomid (nur bei Anwendung einer Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie mit D-VRd)
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. 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 c. Gemäß G-BA ist das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren. d. Nur bei Anwendung einer D-VTd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Nur bei Anwendung einer D-VRd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VRd mit einer anschließenden Erhaltungstherapie mit Daratumumab + Lenalidomid im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. C: Cyclophosphamid; D: Daratumumab; d: Dexamethason; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; R: Lenalidomid; T: Thalidomid; V: Bortezomib	

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie am Tag der Einreichung des Dossiers durch den pU (12.08.2025) am 12.08.2025 angepasst. Der pU bezieht sich bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in seinem Dossier maßgeblich auf ein Beratungsgespräch mit dem G-BA aus dem Jahr 2024. Der pU sieht abweichend vom zuvor genannten Beratungsgespräch nur die Induktionstherapie, gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender ASZT und die Konsolidierungstherapie als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Eine Erhaltungstherapie sieht der pU nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst, da Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason ausschließlich für die Induktionstherapie zugelassen sei. Darüber hinaus beschränkt der pU die Auswahl der Wirkstoffe in der Induktionstherapie auf Vierfach-Kombinationstherapien (im Detail Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason oder Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason). Diese Festlegung des pU stimmt nicht mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vom 12.08.2025 überein. Insgesamt bleiben die Abweichungen des pU von der zweckmäßigen Vergleichstherapie ohne Konsequenz, da er weder gegenüber seiner noch gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA geeignete Daten vorlegt. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der aktuellen zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung wurde in Übereinstimmung mit dem pU keine relevante Studie zum direkten Vergleich von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU stellt in Modul 4 D Abschnitt 4.4 zusammengefasst die Ergebnisse der zulassungsbegründenden RCT GMMG-HD7 dar, zieht diese jedoch nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran.

Übereinstimmend mit der Einschätzung des pU ist die Studie GMMG-HD7 nicht für die vorliegende Fragestellung geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Nachfolgend wird die Studie GMMG-HD7 beschrieben und die Nichteignung für die Nutzenbewertung begründet.

Vom pU dargestellte Evidenz – Studie GMMG-HD7

Bei der Studie GMMG-HD7 handelt es sich um eine laufende, offene RCT zum Vergleich von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason, jeweils gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan mit

anschließender ASZT sowie nach erneuter Randomisierung einer Erhaltungstherapie mit Isatuximab + Lenalidomid oder Lenalidomid Monotherapie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine Hochdosistherapie und eine ASZT geeignet war.

In der Studie GMMG-HD7 wurden insgesamt 662 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert.

Die Studienbehandlung erfolgt unterteilt in die 2 Phasen Induktion und Erhaltung. Als Induktionstherapie erhalten die Patientinnen und Patienten nach der Randomisierung in beiden Studienarmen für 3 Zyklen (1 Zyklus entspricht 6 Wochen) eine Behandlung mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason. Im Interventionsarm erfolgt die Behandlung zusätzlich in Kombination mit Isatuximab. Daran schließt sich eine Stammzellmobilisierung, eine Hochdosistherapie mit Melphalan und eine ASZT an. Vor der Erhaltungstherapie wurden alle Patientinnen und Patienten erneut randomisiert, entweder auf eine Kombinationstherapie mit Lenalidomid + Isatuximab oder eine Monotherapie mit Lenalidomid jeweils verabreicht in einem 28-tägigen Zyklus bis zur Krankheitsprogression, dem Auftreten von nicht-akzeptabler Toxizität oder bis maximal 3 Jahren.

Die im Vergleichsarm als Induktionstherapie eingesetzte Wirkstoffkombination sowie eine Erhaltungstherapie mit Isatuximab und Lenalidomid sind im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen.

Primärer Endpunkt der Studie GMMG-HD7 ist die minimale Resterkrankungs(MRD)-Negativitätsrate und das progressionsfreie Überleben. Sekundäre Endpunkte werden in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie GMMG-HD7 nicht umgesetzt

Der G-BA hat im Rahmen seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Induktionstherapie folgende Optionen festgelegt:

- Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason oder
- Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (nur für Patientinnen und Patienten mit einer peripheren Polyneuropathie oder einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer peripheren Polyneuropathie) oder
- Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason oder
- Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason

Die in der Studie GMMG-HD7 im Vergleichsarm eingesetzte Induktionstherapie mit Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason entspricht somit nicht der Festlegung des G-BA.

Für die Erhaltungstherapie hat der G-BA in seiner zweckmäßigen Vergleichstherapie folgende Optionen festgelegt:

- Lenalidomid
- Daratumumab + Lenalidomid (nur bei Anwendung einer Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie mit der Wirkstoffkombination Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason)

Davon abweichend wurde in der Studie GMMG-HD7 nach der ASZT eine erneute Randomisierung aller Patientinnen und Patienten für die Erhaltungstherapie durchgeführt. Die Patientinnen und Patienten wurden auf einen Arm mit einer Lenalidomid Monotherapie und einen Arm mit einer Isatuximab + Lenalidomid Kombinationstherapie aufgeteilt. Dies entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Zusammenfassend entsprechen Induktions- und Erhaltungstherapie im Vergleichsarm nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, somit liegen keine Daten zum Vergleich von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason mit der vom G-BA festgelegten Vergleichstherapie vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine relevante Studie vorliegt, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Tabelle 3: Isatuximab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostiziertem multiplen Myelom, für die eine autologe Stammzelltransplantation geeignet ist	▪ eine Induktionstherapie bestehend aus: ▫ Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (VTd) - oder ▫ Bortezomib + Cyclophosphamid + Dexamethason (VCd)^b - oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (D-VTd) - oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (D-VRd) ▪ gefolgt von einer Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation ▪ gefolgt von einer Konsolidierungstherapie^c bestehend aus: ▫ Daratumumab + Bortezomib + Thalidomid + Dexamethason (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VTd)^d - oder ▫ Daratumumab + Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason (nur bei Anwendung einer Induktionstherapie mit D-VRd)^e ▪ gefolgt von einer Erhaltungstherapie bestehend aus: ▫ Lenalidomid - oder ▫ Daratumumab + Lenalidomid (nur bei Anwendung einer Induktions- bzw. Konsolidierungstherapie mit D-VRd)	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. 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 c. Gemäß G-BA ist das Konzept einer „konsolidierenden“ Therapie von dem einer „Erhaltungstherapie“ abzugrenzen, die unterschiedliche Behandlungsziele adressieren. d. Nur bei Anwendung einer D-VTd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VTd im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. e. Nur bei Anwendung einer D-VRd-basierten Induktionstherapie entspricht eine Konsolidierungstherapie mit 2 Zyklen D-VRd mit einer anschließenden Erhaltungstherapie mit Daratumumab + Lenalidomid im Anschluss an eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation dem Dosierungsschema gemäß der Fachinformation von Daratumumab und ist Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie. C: Cyclophosphamid; D: Daratumumab; d: Dexamethason; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; R: Lenalidomid; T: Thalidomid; V: Bortezomib		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.