

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

8. Dezember 2025

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

**Isatuximab (neues Anwendungsgebiet,
Multiples Myelom, für Stammzelltransplantation geeignet, Erstlinie,
in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason)**

veröffentlicht am 17. November 2025

Vorgangsnummer 2025-08-15-D-1235

IQWiG Bericht Nr. 2134

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. Progressionsfreies Überleben
 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

Dieses Verfahren betrifft die Anwendung von Isatuximab (Sarclisa®) in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms (MM) bei Patientinnen und Patienten (Pat.), die für eine autologe Stammzelltransplantation geeignet (autoSZT) sind. Isatuximab ist jetzt auch zugelassen in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Isatuximab

Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Induktionstherapie <ul style="list-style-type: none"> Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason Daratumumab / Bortezomib / Thalidomid / Dexamethason (DaraVTd) Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (DaraVRd) Hochdosistherapie <ul style="list-style-type: none"> mit Melphalan, gefolgt von autologer Stammzelltransplantation Konsolidierung <ul style="list-style-type: none"> DaraVTd oder DaraVRd Erhaltung <ul style="list-style-type: none"> Lenalidomid Daratumumab / Lenalidomid (nach DaraVRd) 	nicht belegt	-	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte Vergleichstherapie entspricht den früheren Empfehlungen der Fachgesellschaften. Es fehlt die Kombination aus Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason, sie wurde in dieser Indikation regelhaft in Deutschland eingesetzt.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die in Deutschland durchgeführte, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie GMMG-HD7 zum Vergleich der Kombination von Isatuximab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (IsaVRd) gegenüber Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRd).
- Die Kombinationstherapie mit Isatuximab führte zur Steigerung der Rate an Komplettremissionen, zur Erhöhung der Rate von Pat. ohne nachweisbare minimale Resterkrankung (MRD) und zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit. Die Gesamtüberlebenszeit wurde nicht signifikant verlängert, allerdings ist die bisherige Rate an Ereignissen sehr niedrig.
- Die Rate schwerer, unerwünschter Ereignisse wurde durch die Kombination mit Isatuximab nicht signifikant gesteigert.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-MCBS:H bei Arzneimitteln mit nicht-kurativem Therapieanspruch erhält Isatuximab auf der Skala von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) diese Bewertung: 1
- Das Dossier ist sehr schmal und fokussiert auf wenige, selektierte Daten.

Die Daten von GMMG-HD7 bestätigen die Kombination von einem Anti-CD38 mit Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason als derzeit wirksamste Erstlinientherapie MRD-Negativität [8] in der initialen Therapie von Pat. mit behandlungspflichtigem MM, die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind.

2. Einleitung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch sehr heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, Nierenfunktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion.

Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [1-3]. Jährlich werden ungefähr 3.700 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 3.000 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.

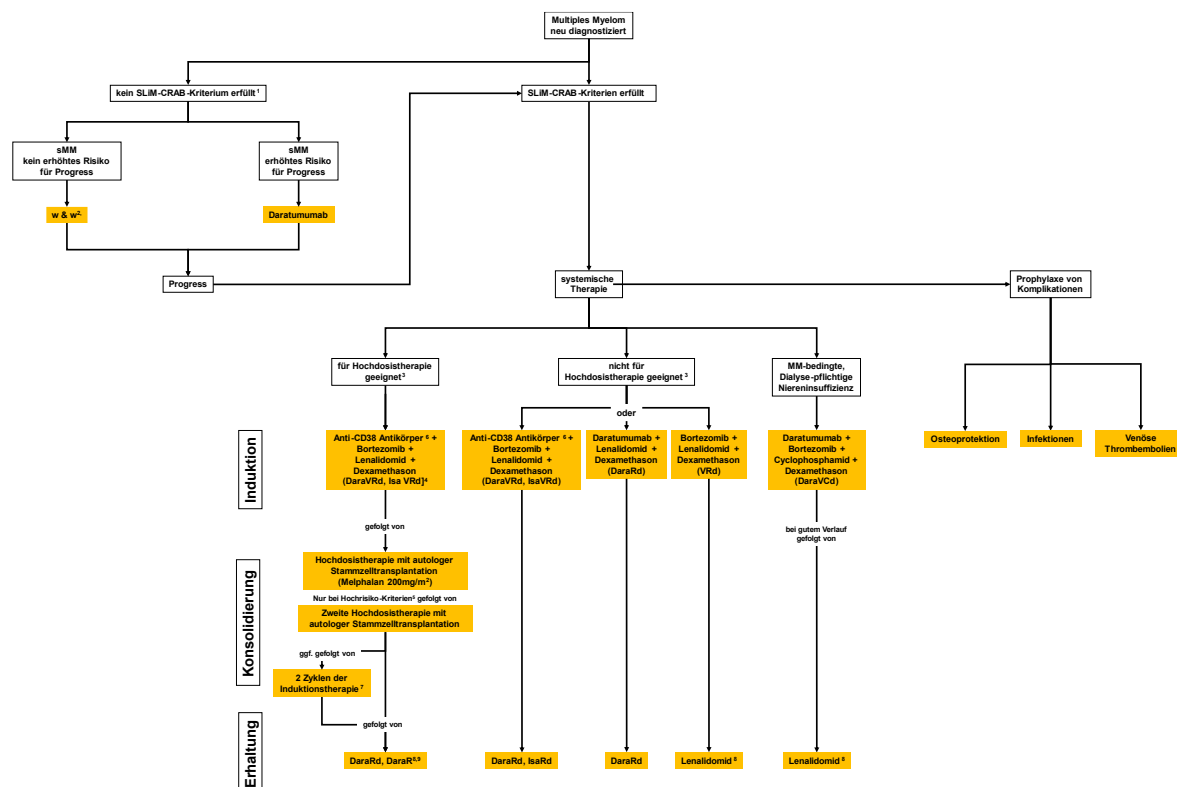
3. Stand des Wissens

Eine Therapie ist bei Pat. mit Multiplem Myelom bei Vorliegen manifester Endorganschäden (CRAB) oder bei Erfüllung der sog. SLiM Kriterien der *International Myeloma Working Group (IMWG)* indiziert [6]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Rückbildung myelombedingter Komplikationen [1-3]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität.

Die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation führt auch in der Ära neuer Arzneimittel in der Erstlinientherapie zu einer Erhöhung der Rate kompletter Remissionen, zu einer Verbesserung der Ansprechtiefe und zu einer längeren progressionsfreien Überlebenszeit gegenüber einer ausschließlichen medikamentösen Therapie. Die progressionsfreie Überlebenszeit ist länger nach Hochdosistherapie in der Erst- als in der Rezidivtherapie.

Ein aktueller Algorithmus für die Erstlinientherapie ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1: Algorithmus für die Erstlinientherapie [1]



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

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

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

Erstautor / Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	MRD Negativität ² (OR ³)	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)
GMMG-HD7 [4, 5], Dossier	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason	Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason + Isatuximab	662	47,7 vs 66,2 ⁸ 2,13 p < 0,0001	n. e. vs n. e. ⁸ 0,70 p = 0,0184	n. e. vs n. e. 1,13 p = 0,548

¹ N – Anzahl Pat.; ² MRD – stringent Complete Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. e. – nicht erreicht;

4. Dossier und Bewertung von Isatuximab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA mehrere Induktionstherapien festgelegt. Diese entsprechen dem Stand des Wissens und der Versorgungssituation. Allerdings werden auch die Kombinationen Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (VRd) und Daratumumab / Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason (DaraVRd) in der Versorgung eingesetzt. Die Wahl der Erstlinientherapie richtet sich auch nach der Komorbidität und dem Nebenwirkungsspektrum der jeweiligen Kombination.

- Daratumumab / Bortezomib / Cyclophosphamid / Dexamethason (DaraVCd) bei Myelom-bedingter Niereninsuffizienz

Melphalan und Thalidomid werden aufgrund des ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses derzeit nicht mehr empfohlen.

4. 2. Studien

GMMG-HD7 ist eine offene, randomisierte, multizentrische, aktiv kontrollierte Phase-III-Studie. Die Studie wurde in Deutschland durchgeführt. Sie bestand aus einer Induktion einschl. Stammzellmobilisierung, Hochdosis-Melphalan-Therapie und autoSZT, gefolgt von Erhaltungstherapie.

Die Studie beinhaltete zwei Randomisierungen:

- Teil 1: Induktion mit Isa-VRd oder VRd
- Teil 2: Erhaltung mit Lenalidomid oder Isa-Lenalidomid

Der zweite Datenschnitt erfolgte am 31. Januar 2024.

Die Studie wurde in einem Peer Review Journal publiziert [4, 5].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Drei-Jahres-Überlebensraten lagen bei 88% (IsaVRd) und 89% (VRd). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit ab erster Randomisierung war ein sekundärer Endpunkt der GMMG-HD7 Studie. Der Median war in beiden Armen nicht erreicht. Im Vergleich zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten des Isatuximab-Arms (HR 0,70; $p=0,0184$).

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die MRD-Negativitätsrate nach der Induktionstherapie auf dem Niveau von 10^{-5} war der erste, koprimary Studienendpunkt von GMMG-HD7. Sie wurde durch Isatuximab signifikant gesteigert von 35,6 % im Kontroll- auf 50,1% im Isatuximab-Arm ($p < 0,001$).

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

Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30 und des EORTC QLQ-MY20 erfasst. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Zukunftsperspektive (HR 0,56) zugunsten des experimentellen Studienarms.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse traten im Isatuximab-Arm mit 63,6 vs 61,3% etwas häufiger auf als in der Kontrolle. Eine vollständige Darstellung fehlt im Dossier. Daten sind transparent in der Publikation aufgeführt, siehe Tabelle 3.

Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse [5]

	Isatuximab group (n=330)				Control group (n=328)			
	Grade 1 or 2*	Grade 3	Grade 4	Grade 3 or 4	Grade 1 or 2*	Grade 3	Grade 4	Grade 3 or 4
Any adverse event†	152 (46%)	184 (56%)	70 (21%)	208 (63%)	132 (40%)	180 (55%)	48 (15%)	199 (61%)
Investigations (SOC)‡	0	49 (15%)	30 (9%)	79 (24%)	1 (<1%)	48 (15%)	29 (9%)	77 (23%)
Blood and lymphatic system disorders (SOC)	0	58 (18%)	27 (8%)	85 (26%)	0	44 (13%)	11 (3%)	55 (17%)
Infections and infestations (SOC)	44 (13%)	36 (11%)	4 (1%)	40 (12%)	43 (13%)	29 (9%)	3 (1%)	32 (10%)
Nervous system disorders (SOC)	69 (21%)	32 (10%)	1 (<1%)	33 (10%)	80 (24%)	26 (8%)	1 (<1%)	27 (8%)
Gastrointestinal disorders (SOC)	7 (2%)	22 (7%)	5 (2%)	27 (8%)	6 (2%)	28 (9%)	2 (1%)	30 (9%)
Metabolism and nutrition disorders (SOC)	0	8 (2%)	4 (1%)	12 (4%)	0	21 (6%)	5 (2%)	26 (8%)
Cardiac disorders (SOC)	5 (2%)	12 (4%)	1 (<1%)	13 (4%)	2 (1%)	5 (2%)	0	5 (2%)
Specific haematological adverse events§								
Leukocytopenia	0	19 (6%)	8 (2%)	27 (8%)	0	10 (3%)	3 (1%)	13 (4%)
Neutropenia	0	51 (15%)	27 (8%)	77 (23%)	0	18 (5%)	6 (2%)	23 (7%)
Lymphopenia	0	35 (11%)	13 (4%)	48 (15%)	0	38 (12%)	27 (8%)	65 (20%)
Anaemia	0	13 (4%)	0	13 (4%)	0	18 (5%)	2 (1%)	20 (6%)
Thrombocytopenia	1 (<1%)	13 (4%)	8 (2%)	21 (6%)	0	9 (3%)	6 (2%)	15 (5%)
Specific non-haematological adverse events§								
Peripheral neuropathy	68 (21%)	21 (6%)	1 (<1%)	22 (7%)	80 (24%)	24 (7%)	1 (<1%)	25 (8%)
Thromboembolic events	14 (4%)	8 (2%)	0	8 (2%)	10 (3%)	4 (1%)	0	4 (1%)
Infusion-related reactions¶	39 (12%)	2 (<1%)	1 (<1%)	3 (1%)
Serious adverse events†								
Any serious adverse event	32 (10%)	78 (24%)	23 (7%)	92 (28%)	40 (12%)	85 (26%)	12 (4%)	93 (28%)

Data are presented as n (%). Multiple adverse events, including serious adverse events, are only counted once on a per-patient basis. Occurrence in more than 5% of the safety population, except for SOC cardiac disorders. SOC=System organ class. *Only grade 2 adverse events were included for specific SOC categories (cardiac disorders and infections and infestations) and specific adverse event terms (polyneuropathy, thromboembolic events, and infusion-related reactions), or grade 1 or 2 serious adverse events. †According to the protocol, adverse events of grade 3 or higher were recorded using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 5.0), despite the specific SOC categories (cardiac disorders, infections and infestations) and specific adverse event terms (polyneuropathy, thromboembolic events, and infusion-related reactions) recorded already as grade 2. All serious adverse events were recorded independent of grade. ‡SOC considered as investigations on the basis of laboratory or other test results, or both. §Specific haematological and non-haematological events are presented by selecting multiple primary terms from MedDRA independent of the absolute frequency. ¶Infusion-related reactions of CTCAE grade 2 or higher in the isatuximab plus lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone group (42 [13%]).

Table 3: Most common adverse events in the safety population

Etwas erhöht waren vor allem die Raten an Neutropenie, Infektionen und Thrombozytopenie. Die Rate an Therapieabbrüchen lag bei 3,0% im IsaVRd-Arm vs 4,3% im VRd-Arm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG fokussiert auf den fehlenden Vergleich mit der ZVT. Der Bericht wurde ohne fachärztliche Expertise erstellt.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Society (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Isatuximab anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale for Hematological Malignancies (ESMO-MCBS:H). Diese sieht bei Arzneimitteln für die kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [6].

ESMO-MCBS:H für Isatuximab (GMMG-HD7) 1

6. Kombinationstherapie

Isatuximab wird in dieser Kombination nicht regelhaft mit ‚neuen‘ Arzneimitteln kombiniert.

7. Diskussion

Dies ist eine weitere Studie zum Einsatz eines Anti-CD38 Antikörpers in der Erstlinientherapie des MM. In Kombination mit der etablierten Kombination Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason führte Isatuximab zur Steigerung der Rate MRD-negativer Remissionen, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, nicht zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Im Kontext der aktuellen Nutzenbewertung sind insbesondere die folgenden Punkte zu diskutieren

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Kombination Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason war der bisherige Standard für diese Indikation in Deutschland. Es ist bedauerlich, dass diese Kombination aus formalen Gründen nicht als Basis dieser Nutzenbewertung herangezogen wurde.

Dossier

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist ein Nicht-Dossier. Es ist begrenzt auf wenige Daten und zusammenfassende Aussagen. Dieses Format erweckt den Eindruck der selektiven Präsentation von Daten, die das neue Arzneimittel in positivem Lichte erscheinen lassen. Das ist insbesondere ärgerlich, da alle erforderlichen Daten über die federführende, deutsche Studiengruppe zur Verfügung stehen.

Endpunkte

Kritisch ist die Bewertung der Endpunkte. Aufgrund der deutlich verbesserten Prognose von Pat. mit neu diagnostiziertem MM ist die Gesamtüberlebenszeit inzwischen ein schwieriger Endpunkt geworden. Die Akzeptanz des Endpunktes ‚progressionsfreies Überleben‘ durch die Zulassungsbehörden ermöglicht den Zugang zu neuen, sicheren und wirksamen Arzneimitteln.

Von besonderer Relevanz ist aktuell die MRD-Rate. Sie ist ein gut standardisierter Parameter der Wirksamkeit geworden. Darüber hinaus hat sie sich jetzt auch zu einem Instrument der Therapiesteuerung entwickelt. Bei Pat. mit stabiler MRD-Negativität ist ein Stopp der Erhaltungstherapie möglich – ohne Einbußen in der Langzeitwirksamkeit der eingesetzten Arzneimittel.

Die Daten von GMMG-HD7 bestätigen die Kombination von einem Anti-CD38 mit Bortezomib / Lenalidomid / Dexamethason als derzeit wirksamste Erstlinientherapie in der initialen Therapie von Pat. mit behandlungspflichtigem MM, die für eine Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation geeignet sind.

8. 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. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M et al.: EHA-EMN Evidence-Based Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with multiple myeloma. Nat Rev Clin Oncol 22:680-700, 2025. DOI: [10.1038/s41571-025-01041-x](https://doi.org/10.1038/s41571-025-01041-x)
4. Goldschmidt H, Mai EK, Bertsch U et al.: Addition of isatuximab to lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed, transplantation-eligible patients with multiple myeloma (GMMG-HD7): part 1 of an open-label, multicentre, randomised, active-controlled, phase 3 trial. Lancet Haematol 9:e810-821, 2022. DOI:[10.1016/S2352-3026\(22\)00263-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(22)00263-0)

5. Mai EK, Bertsch U, Pozek E et al.: Isatuximab, Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone Induction Therapy for Transplant-Eligible Newly Diagnosed Multiple Myeloma: Final Part 1 Analysis of the GMMG-HD7 Trial. J Clin Oncol 43:1279-1288, 2025. DOI: [10.1200/JCO-24-02266](https://doi.org/10.1200/JCO-24-02266)
6. [ESMO-MCBS:H Scorecards | ESMO](#)

Stellungnehmer

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. 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. Elias Mai (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Dr. Hans Salwender, Asklepios-Klinik Altona, Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin, AK St. Georg, Hamburg) und Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.