



Zusammenfassende Dokumentation

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

Elranatamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien)

Vom 4. Juli 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	52
4.	Verfahrensablauf	52
5.	Beschluss	54
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	70
B.	Bewertungsverfahren	71
1.	Bewertungsgrundlagen	71
2.	Bewertungsentscheidung	71
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	71
2.2	Nutzenbewertung	71
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	72
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	73
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	78
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	79
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	79
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	81
5.1	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH	81
5.2	Stellungnahme der AkdÄ	225
5.3	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	259

5.4	Stellungnahme der Regeneron GmbH.....	263
5.5	Stellungnahme der Menarini Stemline Deutschland GmbH	291
5.6	Stellungnahme der DGHO, DSMM, GMMG	316
5.7	Stellungnahme des vfa	330
D.	Anlagen	334
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	334
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	347

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Elranatamab am 15. Januar 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 15. Januar 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Elranatamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Elranatamab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Elranatamab (Elrexio) gemäß Fachinformation

Elrexio wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 04.07.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elranatamab als Monotherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die gegenüber Lenalidomid refraktär sind)
- Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien

- b) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 4 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elranatamab als Monotherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Daratumumab Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)
- Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)
- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)

unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

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

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

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

zu 1. Neben Elranatamab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Wirkstoffe zugelassen:

Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Ciltacabtagen autoleucel, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Idecabtagen vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Melphalanflufenamid, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Selinexor, Teclistamab, Talquetamab und Vincristin.

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

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.

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

- Talquetamab – Beschluss vom 7. März 2024
- Teclistamab – Beschluss vom 15. Februar 2024
- Ciltacabtagen autoleucel – Beschluss vom 17. August 2023
- Selinexor – Beschlüsse vom 16. März 2023

- Melphalanflufenamid – Beschluss vom 16. März 2023
- Idecabtagen vicleucel – Beschluss vom 16. Juni 2022
- Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021
- Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018, 3. Februar 2022 und 15. September 2022
- Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 16. Dezember 2021
- Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021
- Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022
- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
- Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

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

Die Evidenz für Patientinnen und Patienten, welche bereits drei oder mindestens vier Therapielinien erhalten haben, ist limitiert. Ein einheitlicher Behandlungsstandard lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. In nationalen und internationalen Leitlinien wird grundsätzlich auf eine patientenindividuelle Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie die Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen.

Ein Kriterium der patientenindividuellen Therapie stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie dar. Bei einer Progression der Erkrankung unter der jeweiligen vorherigen Therapie bzw. einer Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen vorherigen Therapie von weniger als 12 Monaten kommt diese gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im weiteren Behandlungsverlauf nicht erneut in Betracht. Entsprechend kann für rezidierte Patientinnen und Patienten, bei denen mit einer bestimmten vorherigen Therapie ein Ansprechen in Form einer Kompletten Remission (CR), eines sehr guten partiellen Ansprechens

(VGPR) und eines partiellen Ansprechens (PR) von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Therapie erzielt werden konnte, diese Therapie unter Verwendung der konkreten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen im weiteren Behandlungsverlauf erneut eine geeignete Behandlungsoption darstellen.

Die Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie differenzieren zwischen der Therapiesituation des ersten bis dritten Rezidivs und ab dem vierten Rezidiv. Dies wird mit dem sehr heterogenen Patientenkollektiv in den fortgeschrittenen Therapielinien begründet, für welche die in den früheren Therapielinien eingesetzten Substanzen zunehmend nicht mehr in Betracht kommen und damit einhergehend eine verschlechterte Prognose vorliegt. Dementsprechend wird im vorliegenden Anwendungsgebiet des rezidierten/refraktären multiplen Myeloms trotz der Überlappung bestimmter Therapieoptionen eine Unterscheidung zwei distinkter Patientenpopulationen in Abhängigkeit von der Anzahl der Vortherapien als sachgerecht erachtet.

- a) Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Bezüglich der rezidierten/refraktären Erkrankungssituation nach drei Vortherapien geht aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des 1. bis 3. Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden können. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass zwar Triplett-Therapien im Vergleich zu Dublett-Therapien einen therapeutischen Nutzen aufweisen, dem jedoch eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind.

Insgesamt kommen somit zunächst grundsätzlich alle zugelassenen Therapien und vorzugsweise alle zugelassenen Triplett-Therapien mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid in Betracht. In Bezug auf die einzelnen Therapieoptionen ergeben sich im vorliegenden Anwendungsgebiet die im Folgenden für die jeweiligen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen angeführten Einschränkungen:

Die Therapieoptionen Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PvD) und Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IRd) sind auf Patientinnen und Patienten mit einer konkreten Refraktärität auf die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eingeschränkt. Die Eignung der Patientinnen und Patienten für den Einsatz von PvD und IRd im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ist basierend auf der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien entsprechend der angegebenen Einschränkungen darzulegen.

Neben den Triplett-Therapien wird auch die Zweifachkombination aus Carfilzomib und Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Therapie bestimmt. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 in der Nutzenbewertung für Erwachsene nach mindestens einer Vortherapie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt.

Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der 12 im Beschluss genannten Wirkstoffkombinationen unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien bestimmt.

Zu zugelassenen Wirkstoffen, die bei der vorliegenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Therapie bestimmt worden sind:

Die CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel sind für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach mindestens drei Vortherapien zugelassen. Sowohl für Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 16. Juni 2022) als auch für Ciltacabtagen autoleucel (Beschluss vom 17. August 2023) wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche für beide Therapieoptionen keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte.

Der Wirkstoff Selinexor ist für die Therapiesituation nach mindestens einer Vortherapie in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.

Melphalanflufenamid ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei Vortherapien. Für Melphalanflufenamid hat der G-BA mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Teclistamab ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei vorherigen Therapien. Mit Beschluss vom 15. Februar 2024 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Teclistamab nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die die Bewertung eines Zusatznutzens ermöglichen.

Talquetamab ist eine weitere Therapieoption für die Behandlung von Personen nach mindestens drei Vortherapien. Im Rahmen einer Nutzenbewertung für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wurde mit Beschluss des G-BA vom 7. März 2024 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Talquetamab

festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

- b) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 4 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Auch für Patientinnen und Patienten nach mindesten vier Vortherapien sollte entsprechend der S3-Leitlinie zunächst geprüft werden, ob eine Triplett-Therapie nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist.

Darüber hinaus wird von der S3-Leitlinie auch auf Dublett-Therapien, klassische Zytostatika, bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien verwiesen.

Zunächst kommen daher sämtliche für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach drei Vortherapien geeignete Therapieoptionen auch für Patientinnen und Patienten nach mindestens vier Vortherapien in Betracht (siehe Patientengruppe a). Zudem sind patientenindividuelle Kriterien auch hier maßgeblich für die Therapieentscheidung, weshalb eine patientenindividuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist. Zusätzlich zu den in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien ist für die in der vorliegenden Patientenpopulation umfangreich vorbehandelten Patientinnen und Patienten auch der Allgemeinzustand ein weiteres relevantes Kriterium für die Auswahl der patientenindividuellen Therapie.

Zusätzlich zu den für Patientengruppe a) genannten Behandlungsoptionen werden die im folgenden genannten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet:

Für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, kommen auch Zweifachkombinationen in Betracht.

Für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind, stellen darüber hinaus auch Daratumumab, Cyclophosphamid sowie Melphalan, jeweils als Monotherapie, sowie Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason und Melphalan in Kombination mit Prednison oder Prednisolon geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Die Nicht-Eignung für eine Triplett- bzw. Dublett-Therapie sollte anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet sein.

Für die Wirkstoffkombination Selinexor in Kombination mit Dexamethason wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Selinexor in Kombination mit Dexamethason wird daher nicht als ein geeigneter Komparator im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet.

Für Patientinnen und Patienten nach mindestens vier Vortherapien wird davon ausgegangen, dass diese Patientengruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt wird. Eine Best-Supportive-Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der obenstehend genannten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen und unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen anti-CD38-Antikörper, und bei denen die Krankheit unter der letzten Therapie fortgeschritten ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elranatamab als Monotherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bortezomib Monotherapie
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Bortezomib + Dexamethason
- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib + Dexamethason
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
- Daratumumab Monotherapie
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason
- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason
- Lenalidomid + Dexamethason
- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Dexamethason
- Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison
- Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
- Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
- Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln

- Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
- Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

Die vorliegende Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie war vor dem Hintergrund einer Weiterentwicklung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich. Die Behandlungsoptionen und deren Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet unterliegen dynamischen Entwicklungen, insbesondere aufgrund der Etablierung zahlreicher, neuer Behandlungsoptionen auch in den vorherigen Therapielinien, was sich auch auf den Stellenwert von Behandlungsoptionen in der vorliegenden Behandlungssituation auswirkt. Diesbezüglich kommen unter anderem neue Wirkstoffe bereits in früheren Therapielinien zur Anwendung, was sich unter Berücksichtigung von auftretenden Refraktäritäten auf den Stellenwert dieser Wirkstoffe bzw. von alternativen Behandlungsoptionen in späteren Therapielinien auswirkt. Im Ergebnis werden mehrere, ursprünglich als geeignet erachtete Behandlungsoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapien erachtet. Auf der anderen Seite werden mehrere Behandlungsoptionen bzw. weitere Triplet-Therapien in der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ergänzt.

Zudem wird eine Unterscheidung von zwei distinkten Patientenpopulationen in Abhängigkeit von der Anzahl der Vortherapien als sachgerecht erachtet (siehe obenstehende Ausführungen unter „zu 4.“).

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Elranatamab wie folgt bewertet:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 4 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung von Elranatamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, legte der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse der pivotalen Studie MagnetisMM-3 vor.

Bei der Studie MagnetisMM-3 handelt es sich um eine offene, einarmige Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Elranatamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, deren vorherige Therapielinien einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper enthielten.

Die noch laufende Studie wird seit Februar 2021 mit 187 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in insgesamt 53 Studienzentren in Europa und Nordamerika, Australien und Japan durchgeführt und untersucht zwei Teilpopulationen. In der Kohorte A waren die Patientinnen und Patienten naiv gegenüber einer gegen das B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen [BCMA])-gerichteten Therapie, während die Patientinnen und Patienten der Kohorte B bereits eine gegen BCMA-gerichtete Therapie erhalten hatten.

Endpunkte der Studie sind neben der Sicherheit und Verträglichkeit von Elranatamab unter anderem Endpunkte zum Ansprechen, das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben sowie patientenberichtete Endpunkte.

Weiterhin prüfte der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs zwischen Kohorte A der Studie MagnetisMM-3 und einem externen Kontrollarm aus der TM-MM-Datenbank (TherapieMonitor Multiples Myelom). Laut den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers konnte hierbei in den relevanten Confoundern jedoch keine hinreichende Balanciertheit zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen erreicht werden, weshalb der pharmazeutische Unternehmer schlussfolgerte, dass der initial geplante indirekte Vergleich beider Kohorten nicht vollständig durchgeführt werden könne.

Insgesamt ermöglicht die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Studie MagnetisMM-3 aufgrund des einarmigen Studiendesigns keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und ist daher nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens von Elranatamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Ein Zusatznutzen von Elranatamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, ist somit nicht belegt.

Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elranatamab liegen die Ergebnisse der einarmigen Studie MagnetisMM-3 vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens sind diese nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Daher ist

ein Zusatznutzen von Elranatamab als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Elrexio mit dem Wirkstoff Elranatamab. Elrexio wurde unter besonderen Bedingungen zugelassen.

Elranatamab ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden zwei Patientengruppen nach Anzahl der Vortherapien unterschieden.

- a) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Elranatamab legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie MagnetisMM-3 vor.

Diese Studie ermöglicht keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb ein Zusatznutzen von Elranatamab für die Behandlung von Erwachsenen in der vorliegenden Patientengruppe nicht belegt ist.

- b) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 4 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien bestimmt.

Für die Nutzenbewertung von Elranatamab legte der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der einarmigen Studie MagnetisMM-3 vor.

Diese Studie ermöglicht keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weshalb ein Zusatznutzen von Elranatamab für die Behandlung von Erwachsenen in der vorliegenden Patientengruppe nicht belegt ist.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Addendum des IQWiG² zugrunde gelegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat anhand von fünf Herleitungsschritten die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnet. Hierbei wurde das Verfahren zu Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom nach mind. 3 Vortherapien, Beschluss vom 16. Juni 2021) und die darin festgestellten Unsicherheiten berücksichtigt. Das IQWiG basiert seine Berechnungen zu den Teilpopulationen a) und b) auf die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Patientenzahl. Für die Berechnung der Teilpopulationen wurden die Anteilswerte der Patientinnen und Patienten mit 3 Vortherapien bzw. mit mindestens 4 Vortherapien aus der Studie MagnetisMM-3 auf die vom pharmazeutischen Unternehmer ermittelte Anzahl der Gesamtpopulation bezogen.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund folgender Aspekte mit Unsicherheiten behaftet:

- Die Ermittlung der Zielpopulation allein auf Basis von Inzidenzmeldungen führt zu Unsicherheiten, da die Anteile der neuerkrankten Personen auf in Vorjahren erkrankte Personen übertragen werden. Diese Unsicherheit trifft auch auf die Ermittlung der Anteilswerte für Personen mit smouldering multiple Myelom (SMM) und Progress aus einer inzidenten Population zu.
- Bei der Berechnung der Anteilswerte der Personen mit multiple Myelom und mindestens drei Vortherapien einschließlich eines Immunmodulators, Proteasom-Inhibitors und Anti-CD38-Antikörpers werden nur Personen berücksichtigt, die zum Betrachtungszeitpunkt eine kausale Therapie erhielten. Anhand der vorgelegten Berechnung kann nicht geprüft werden, ob eine vollständige und korrekte Erfassung aller für das Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe erfolgte. Der berechnete Anteilswert berücksichtigt nicht alle Personen mit einer vorherigen Therapie, die in demselben Jahr eine vierte Therapielinie erhielten.
- Die Übertragung der Anteilswerte aus der Studie MagnetisMM-3 auf die Gesamtpopulation ist mit der Unsicherheit behaftet, dass für die Studienpopulation im

² IQWiG Addendum zum Projekt A24-12 – Elranatamab (multiples Myelom)

Vergleich zum Versorgungskontext weitere Ein- und Ausschlusskriterien existieren, die die Übertragbarkeit erschweren können.

Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten werden folgende Anteilswerte für eine bestmögliche Schätzung der Zielpopulation angenommen:

- Aktuelle 10-Jahresprävalenz des multiplen Myeloms: 33 853
- Anteilswert von Personen mit multiplen Myelom an Diagnosegruppe ICD-10 C90.: 94,9 %
- Anzahl an Personen mit therapiebedürftigem multiplen Myelom durch Ausschluss des SMM: 27 489 – 29 553
- Anteilswert von Personen mit mind. 3 Vortherapien: 5,2 %
- Anteil an GKV-versicherten Personen: 87,3 %
- Anzahl an GKV-versicherten Personen in der Gesamtpopulation: 1 249 – 1 342
- Anteil an Patientinnen und Patienten mit 3 Vortherapien in der Studie MagnetisMM-3: 12,1 %
- Anteil an Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Vortherapien in der Studie MagnetisMM-3: 87,9 %

Das Ergebnis der Gesamtpopulation liegt in derselben Größenordnung wie die beschlossene Patientenzahl im Beschluss zu Talquetamab (multiples Myelom nach mind. 3 Vortherapien, Beschluss vom 7. März 2024). Das Ergebnis der Teilpopulation b) liegt im Bereich des angenommenen wahren Wertes der Patientenzahl im Beschluss von Belantamab Mafodotin (multiples Myelom nach mind. 4 Vortherapien, Beschluss vom 5. Oktober 2023).

Die im Zusammenhang mit den Nutzenbewertungen zu den genannten Wirkstoffen festgestellten Unsicherheiten bestehen weiterhin. Dennoch handelt es sich bei den vorliegenden Angaben um die bestmögliche Schätzung auf Basis der aktuell zur Verfügung stehenden Daten.

Daraus ergeben sich etwa 150 bis 160 Personen für die Teilpopulation a) (3 Vortherapien) und etwa 1 100 – 1 180 Personen für die Teilpopulation b) (mindestens 4 Vortherapien).

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Elrexio (Wirkstoff: Elranatamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Juni 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/elrexio-epar-product-information_de.pdf

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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen.

Die Patientenkarte soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms aufklären sowie erklären, wann sich die Patientinnen und Patienten bei Anzeichen und Symptomen dringend in ärztliche Behandlung begeben sollten. Darüber hinaus erinnert die Patientenkarte daran, dass Patientinnen und Patienten in der Nähe einer medizinischen Einrichtung bleiben und 48 Stunden nach Anwendung der Step-up-Dosen täglich auf Anzeichen und Symptome überwacht werden sollten.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juni 2024).

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

Behandlungsdauer:

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

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

Die Behandlung mit Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason über mehr als 24 Zyklen sollte auf einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung basieren, da über 24 Zyklen hinausgehende Daten zur Verträglichkeit und Toxizität nur in begrenztem Umfang vorliegen.

Eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung mit Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sollte auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen, da die Daten zur Verträglichkeit und Toxizität von Carfilzomib über mehr als 18 Zyklen hinaus limitiert sind.

Bei der Kombination von Melphalan mit Prednison bzw. Prednisolon folgen Behandlungsschemata und Dosierungen den zugrundeliegenden Fachinformationen von Melphalan, Prednison bzw. Prednisolon.

Für die als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmte Kombination Cyclophosphamid + Dexamethason konnte keine Studie identifiziert werden, die eine Darstellung der Kosten ermöglicht. Daher können die Kosten nicht beziffert werden.

- a) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungs- dauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungs- tage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Elranatamab</i>				
Elranatamab	<u>Step-up- Dosierungsschema:</u> Tag 1, 4	2	1	2
	<u>Erhaltungs- Dosierungsschema ab Woche 2:</u> Tag 1 1 x alle 7 Tage	51,1	1	51,1
	<u>Erhaltungs- Dosierungsschema bei Ansprechen ab Woche 25:</u> 1 x alle 14 Tage	37,1	1	37,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von				
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Carfilzomib	<u>1. -12. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 <u>ab 13. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 15, 16 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. - 12. Zyklus:</u> 6	76,0
Lenalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Carfilzomib	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	6	78,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23:</u>	13,0	8	104,0

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	28-Tage-Zyklus			
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 – 8:</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 9 - 24</u> 1 x alle 14 Tage <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage	23,0	1	23,0
Lenalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>Zyklus 1 – 2:</u> 0 <u>Zyklus 3 – 6:</u> 2 <u>ab Zyklus 7:</u> 3	29,0 ³
<i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die gegenüber Lenalidomid refraktär sind)</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 – 8:</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 9 - 24</u> 1 x alle 14 Tage <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage	23,0	1	23,0
Pomalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>Zyklus 1 - 2:</u> 0 <u>Zyklus 3 - 6:</u> 2 <u>ab Zyklus 7:</u> 3	29,0 ³
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 – 9:</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 10 – 24:</u> 1 x alle 21 Tage	<u>1. Jahr:</u> 21,0	1	21,0

³ An Tagen der Daratumumab-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation und 20 mg am Tag nach der Daratumumab-Gabe angewendet

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	<u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage			
Bortezomib	<u>Tag 1, 4, 8 und 11:</u> 21-Tage-Zyklus	8,0	4	32,0
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 der Bortezomib-Zyklen	8,0	<u>Zyklus 1 - 3:</u> 6 <u>Zyklus 4 - 8:</u> 7	53,0 ⁴
<i>Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Zyklus 1-2:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>Zyklus 3-6:</u> Tag 1, 15 <u>Ab Zyklus 7:</u> Tag 1 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>Zyklus 1-2:</u> 4 <u>Zyklus: 3-6:</u> 2 <u>ab Zyklus 7:</u> 1	23,0
Carfilzomib	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	6	78,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>Zyklus 1-2:</u> 3 <u>Zyklus: 3-6:</u> 5 <u>ab Zyklus 7:</u> 6	68,0 ⁵
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 3. Zyklus:</u> Tag 1, 15 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. - 2. Zyklus</u> 4 <u>ab 3. Zyklus</u> 2	30,0
Lenalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 3. Zyklus:</u> Tag 1	13,0	<u>1. - 2. Zyklus:</u> 4 <u>ab 3. Zyklus:</u> 1	19,0

⁴ An Tagen der Daratumumab-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis als Prämedikation angewendet.

⁵ An Tagen der Daratumumab-Gabe wird die Behandlungsdosis Dexamethason als Prämedikation angewendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
	28 - Tage Zyklus			
Pomalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>				
Isatuximab	<u>1. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 2. Zyklus:</u> Tag 1, 15 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. Zyklus:</u> 4 <u>ab 2. Zyklus:</u> 2	28,0
Pomalidomid	<u>Tag 1 -21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52
<i>Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>				
Isatuximab	<u>1. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 2. Zyklus:</u> Tag 1, 15 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. Zyklus:</u> 4 <u>ab 2. Zyklus:</u> 2	28,0
Carfilzomib	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	6	78,0
Dexamethason p.o. / i.v.	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	8	104,0 ⁶
<i>Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)</i>				
Ixazomib	Tag 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	3	39,0
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52,0

⁶ An Tagen der Isatuximab- und/oder Carfilzomib-Gabe werden 20 mg der Dexamethason-Dosis intravenös angewendet und an den anderen Tagen oral.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)</i>				
Pomalidomid	Tag 1 – 14: 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
Bortezomib	<u>1. - 8. Zyklus:</u> Tag 1, 4, 8, 11 <u>ab 9. Zyklus:</u> Tag 1, 8 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>1. - 8. Zyklus:</u> 4 <u>ab 9. Zyklus:</u> 2	<u>1. Jahr:</u> 50,8
Dexamethason	<u>1. - 8. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 <u>ab 9. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 8, 9 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>1. - 8. Zyklus:</u> 8 <u>ab 9. Zyklus:</u> 4	<u>1. Jahr:</u> 101,6

- b) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 4 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
<i>Elranatamab</i>				
Elranatamab	<u>Step-up-Dosierungsschema:</u> Tag 1, 4	2	1	2
	<u>Erhaltungsdosierungsschema ab Woche 2:</u> Tag 1 1 x alle 7 Tage	51,1	1	51,1
	<u>Erhaltungsdosierungsschema bei Ansprechen ab Woche 25:</u> 1 x alle 14 Tage	37,1	1	37,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von				
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)</i>				
Bortezomib	<u>Tag 1, 4, 8, 11:</u> 21-Tage-Zyklus	8	4	32
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	<u>Tag 4:</u> 21-Tage-Zyklus	8	1	8
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)</i>				
Bortezomib	<u>Tag 1, 4, 8, 11:</u> 21-Tage-Zyklus	4 – 8	4	16 – 32
Dexamethason	<u>Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12:</u> 21-Tage-Zyklus	4 - 8	8	32 – 64

<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Carfilzomib	<u>1. -12. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 <u>ab 13. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 15, 16 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. - 12. Zyklus:</u> 6 <u>ab 13. Zyklus:</u> 4	76,0
Lenalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Carfilzomib	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	6	78,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	8	104,0
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 – 8:</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 9 - 24</u> 1 x alle 14 Tage <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage	23,0	1	23,0
Lenalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>Zyklus 1 – 2:</u> 0 <u>Zyklus 3 – 6:</u> 2 <u>ab Zyklus 7:</u> 3	29,0 ³
<i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 – 8:</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 9 - 24</u> 1 x alle 14 Tage <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage	23,0	1	23,0
Pomalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>Zyklus 1 – 2:</u> 0	29,0 ³

			<u>Zyklus 3 – 6:</u> 2	
			<u>ab Zyklus 7:</u> 3	
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 – 9:</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 10 – 24:</u> 1 x alle 21 Tage <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage	21,0	1	21,0
Bortezomib	<u>Tag 1, 4, 8 und 11:</u> 21-Tage-Zyklus	8	4	32
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 der Bortezomib-Zyklen	8	<u>Zyklus 1 - 3:</u> 6 <u>Zyklus 4 - 8:</u> 7	53 ⁴
<i>Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>				
Daratumumab	<u>Zyklus 1-2:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>Zyklus 3-6:</u> Tag 1, 15 <u>Ab Zyklus 7:</u> Tag 1 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>Zyklus 1-2:</u> 4 <u>Zyklus: 3-6:</u> 2 <u>ab Zyklus 7:</u> 1	23,0
Carfilzomib	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	6	78,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>Zyklus 1-2:</u> 3 <u>Zyklus: 3-6:</u> 5 <u>ab Zyklus 7:</u> 6	68,0 ⁵
<i>Daratumumab-Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplet- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i>				
Daratumumab	<u>Woche 1 – 8:</u> 1 x alle 7 Tage <u>Woche 9 – 24:</u> 1 x alle 14 Tage <u>ab Woche 25:</u> 1 x alle 28 Tage	23,0	1	23,0

<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 3. Zyklus:</u> Tag 1, 15 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. - 2. Zyklus</u> 4 <u>ab 3. Zyklus</u> 2	30,0
Lenalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 3. Zyklus:</u> Tag 1 28 - Tage Zyklus	13,0	<u>1. - 2. Zyklus:</u> 4 <u>ab 3. Zyklus:</u> 1	19,0
Pomalidomid	<u>Tag 1 – 21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>				
Isatuximab	<u>1. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 2. Zyklus:</u> Tag 1, 15 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. Zyklus:</u> 4 <u>ab 2. Zyklus:</u> 2	28,0
Pomalidomid	<u>Tag 1 -21:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	4	52
<i>Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>				
Isatuximab	<u>1. Zyklus:</u> Tag 1, 8, 15, 22 <u>ab 2. Zyklus:</u> Tag 1, 15 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. Zyklus:</u> 4 <u>ab 2. Zyklus:</u> 2	28,0
Carfilzomib	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15,</u> <u>16:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	6	78,0

Dexamethason p.o. / i.v.	<u>Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23:</u> 28-Tage-Zyklus	13,0	8	104,0 ⁶
<i>Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)</i>				
Ixazomib	Tag 1, 8, 15 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	3	39,0
Lenalidomid	Tag 1 – 21 eines 28- Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage- Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)</i>				
Lenalidomid	Tag 1 - 21 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	<u>1. - 4. Zyklus:</u> Tag 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20 <u>ab 5. Zyklus:</u> Tag 1 - 4 28-Tage-Zyklus	13,0	<u>1. - 4. Zyklus:</u> 12 <u>ab 5. Zyklus:</u> 4	84,0
<i>Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Panobinostat	<u>1. - 16. Zyklus:</u> Tag 1, 3, 5, 8, 10, 12 21-Tage-Zyklus	8 – 16	6	48 – 96
Bortezomib	<u>1. - 8. Zyklus:</u> Tag 1, 4, 8, 11 <u>9. - 16. Zyklus:</u> Tag 1, 8 21-Tage-Zyklus	8 – 16	<u>1. – 8. Zyklus:</u> 4 <u>9. - 16. Zyklus:</u> 2	32 – 48
Dexamethason	<u>1. - 8. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 <u>9. - 16. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 8, 9 21-Tage-Zyklus	8 – 16	<u>1. – 8. Zyklus:</u> 8 <u>9. - 16. Zyklus:</u> 4	64 – 96
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)</i>				
Pomalidomid	Tag 1 – 14: 21-Tage-Zyklus	17,4	14	243,6
Bortezomib	<u>1. - 8. Zyklus:</u>	17,4	<u>1. - 8. Zyklus:</u>	50,8

	Tag 1, 4, 8, 11 <u>ab 9. Zyklus:</u> Tag 1, 8 21-Tage-Zyklus		4 <u>ab 9. Zyklus:</u> 2	
Dexamethason	<u>1. - 8. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 <u>ab 9. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 8, 9 21-Tage-Zyklus	17,4	<u>1. - 8. Zyklus:</u> 8 <u>ab 9. Zyklus:</u> 4	101,6
<i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)</i>				
Pomalidomid	Tag 1 – 21 eines 28-Tage-Zyklus	13,0	21	273,0
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage- Zyklus	13,0	4	52,0
<i>Cyclophosphamid Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i>				
Cyclophosphamid	Kontinuierlich, 1 x täglich bzw. Kontinuierlich, 1 x alle 21-28 Tage bzw. Kontinuierlich, alle 2-5 Tage	13,0 – 365,0	1	13,0 – 365,0
<i>Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i>				
Keine Angabe möglich				
<i>Melphalan Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i>				
Melphalan	kontinuierlich, 1 x alle 28 Tage	13,0	1	13,0
<i>Melphalan in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i>				
Melphalan	Tag 1 eines 28 – 42- Tage-Zyklus	8,7 – 13,0	1	8,7 – 13,0
Prednisolon	Tag 1 – 4 eines 28 – 42-Tage-Zyklus	8,7 – 13,0	4	34,8 – 52,0
Melphalan	Tag 1 eines 28 – 42- Tage-Zyklus	8,7 – 13,0	1	8,7 – 13,0

Prednison	Tag 1 – 4 eines 28 – 42-Tage-Zyklus	8,7 – 13,0	4	34,8 – 52,0
-----------	--	------------	---	-------------

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁷.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

⁷ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

- a) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Elranatamab</i>					
Elranatamab	<u>Step-up-Dosierung:</u> <u>Woche 1:</u> Tag 1: 12 mg	<u>Step-up-Dosierung:</u> <u>Woche 1:</u> Tag 1: 12 mg	<u>Step-up-Dosierung:</u> <u>Woche 1:</u> Tag 1: 1 x 12 mg	1	1 x 12 mg
	<u>Step-up-Dosierung:</u> <u>Woche 1:</u> Tag 4: 32 mg	<u>Step-up-Dosierung:</u> <u>Woche 1:</u> Tag 4: 32 mg	<u>Step-up-Dosierung:</u> <u>Woche 1:</u> Tag 4: 1 x 32 mg	1	1 x 32 mg
	<u>Erhaltungsdosierung:</u> 76 mg	<u>Erhaltungsdosierung:</u> 76 mg	<u>Erhaltungsdosierung:</u> 1 x 76 mg	37,1 – 51,1	37,1 x 76 mg – 51,1 x 76 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von					
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² <u>danach</u> 27 mg/m ²	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 38,2 mg <u>danach</u> 51,6 mg	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 1 x 60 mg	76,0	2 x 10 mg + 2 x 30 mg + 74 x 60 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² <u>danach</u> 56 mg/m ²	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 38,2 mg <u>danach</u> 107 mg	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg +	78,0	154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			1 x 60 mg		
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104,0	104 x 20 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	23,0	23 x 1 800 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	29,0	29 x 40 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die gegenüber Lenalidomid refraktär sind)</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	23,0	23 x 1 800 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	29,0	29 x 40 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	23,0	23 x 1 800 mg
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² <u>danach</u> 56 mg/m ²	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 38,2 mg <u>danach</u> 107 mg	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78,0	154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg
Dexamethason	<u>Tag 1,2, 8, 9, 15, 16</u> 20 mg <u>Tag 22</u> 40 mg	<u>Tag 1,2, 8, 9, 15, 16</u> 20 mg <u>Tag 22</u> 40 mg	<u>Tag 1,2, 8, 9, 15, 16</u> 1 x 20 mg <u>Tag 22</u> 1 x 40 mg	68,0	57 x 20 mg + 11 x 40 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	21,0	21 x 1 800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 2,5 mg	32,0	32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	53,0	53 x 20 mg
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	10 mg/kg	777 mg	2 x 400 mg	30,0	60 x 400 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u>	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u>	1 x 8 mg + 1 x 20 mg	52,0	30 x 8 mg + 30 x 20 mg + 22 x 40 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15:</u> 28 mg <u>Tag 8, 22:</u> 40 mg	28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15:</u> 28 mg <u>Tag 8, 22:</u> 40 mg	bzw. 1 x 40 mg		
<i>Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</i>					
Elotuzumab	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 10 mg/kg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1:</u> 20 mg/kg	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 777 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1:</u> 1 554 mg	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 2 x 400 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1:</u> 4 x 400 mg	19,0	60 x 400 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1:</u> 28 mg <u>Tag 8, 15, 22:</u> 40 mg	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1</u> 28 mg <u>Tag 8, 15, 22:</u> 40 mg	1 x 8 mg + 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg	52,0	19 x 8 mg + 19 x 20 mg + 33 x 40 mg
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>					
Isatuximab	10 mg/ kg	777 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	28,0	28 x 500 mg + 84 x 100 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52,0 x 40 mg
<i>Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>					
Isatuximab	10 mg/ kg	777 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	28,0	28 x 500 mg + 84 x 100 mg
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2:</u> 20 mg/m ²	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2:</u> 38,2 mg	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2:</u> 1 x 10 mg +	78,0	154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	<u>danach</u> 56 mg/m ²	<u>danach</u> 107 mg	1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg		
Dexamethason p.o.	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	25,0	25 x 20 mg
Dexamethason i.v.	20 mg	20 mg	5 x 4 mg	79,0	395 x 4 mg
<i>Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)</i>					
Ixazomib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	39,0	39 x 4 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)</i>					
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	243,6	243,6 x 4mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 2,5 mg	50,8	50,8 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	101,6	101,6 x 20 mg

- b) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 4 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
<i>Elranatamab</i>					
Elranatamab	<u>Step-up-Dosierung:</u> <u>Woche 1:</u> Tag 1: 12 mg	<u>Step-up-Dosierung:</u> <u>Woche 1:</u> Tag 1: 12 mg	<u>Step-up-Dosierung:</u> <u>Woche 1:</u> Tag 1: 1 x 12 mg	1	1 x 12 mg
	<u>Step-up-Dosierung:</u> <u>Woche 1:</u> Tag 4: 32 mg	<u>Step-up-Dosierung:</u> <u>Woche 1:</u> Tag 4: 32 mg	<u>Step-up-Dosierung:</u> <u>Woche 1:</u> Tag 4: 1 x 32 mg	1	1 x 32 mg
	<u>Erhaltungsdosierung:</u> 76 mg	<u>Erhaltungsdosierung:</u> 76 mg	<u>Erhaltungsdosierung:</u> 1 x 76 mg	37,1 – 51,1	37,1 x 76 mg – 51,1 x 76 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von					
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	30 mg/m ²	57,3 mg	1 x 20 mg 1 x 50 mg	8	8 x 20 mg 8 x 50 mg
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 2,5 mg	16 – 32	16 - 32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	32 – 64	32 – 64 x 20 mg
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m ²	1. Zyklus Tag 1, 2 38,2 mg	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg	76,0	2 x 10 mg + 2 x 30 mg + 74 x 60 mg
	<u>danach</u>	<u>danach</u>	<u>danach</u>		

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	27 mg/m ²	51,57 mg	1 x 60 mg		
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² <u>danach</u> 56 mg/m ²	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 38,2 mg <u>danach</u> 107 mg	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag</u> <u>1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78,0	154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104,0	104 x 20 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	23,0	23 x 1 800 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	29,0	29 x 40 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	23,0	23 x 1 800 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	29,0	29 x 40 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	21,0	21 x 1 800 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 2,5 mg	32,0	32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	53,0	53 x 20 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	23,0	23 x 1 800 mg
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² <u>danach</u> 56 mg/m ²	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 38,2 mg <u>danach</u> 107 mg	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag</u> <u>1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u>	78,0	154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
			2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg		
Dexamethason	<u>Tag 1,2, 8, 9, 15, 16</u> 20 mg <u>Tag 22</u> 40 mg	<u>Tag 1,2, 8, 9, 15, 16</u> 20 mg <u>Tag 22</u> 40 mg	<u>Tag 1,2, 8, 9, 15, 16</u> 1 x 20 mg <u>Tag 22</u> 1 x 40 mg	68,0	57 x 20 mg + 11 x 40 mg
<i>Daratumumab Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i>					
Daratumumab	1 800 mg	1 800 mg	1 x 1 800 mg	23,0	23 x 1 800 mg
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	10 mg/kg	777 mg	2 x 400 mg	30,0	60 x 400 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15:</u> 28 mg <u>Tag 8, 22:</u> 40 mg	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1, 15:</u> 28 mg <u>Tag 8, 22:</u> 40 mg	1 x 8 mg + 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg	52,0	30 x 8 mg + 30 x 20 mg + 22 x 40 mg
<i>Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason</i>					
Elotuzumab	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 10 mg/kg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1:</u> 20 mg/kg	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 777 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1:</u> 1 554 mg	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 2 x 400 mg <u>ab 3. Zyklus</u> <u>Tag 1:</u> 4 x 400 mg	19,0	60 x 400 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u>	<u>1.- 2. Zyklus</u> <u>Tag 1, 8, 15, 22:</u> 28 mg <u>ab 3. Zyklus</u>	1 x 8 mg + 1 x 20 mg bzw. 1 x 40 mg	52,0	19 x 8 mg + 19 x 20 mg + 33 x 40 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlung stag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	<u>Tag 1:</u> 28 mg	<u>Tag 1</u> 28 mg			
	<u>Tag 8, 15, 22:</u> 40 mg	<u>Tag 8, 15, 22:</u> 40 mg			
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>					
Isatuximab	10 mg/ kg	777 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	28,0	28 x 500 mg + 84 x 100 mg
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52,0 x 40 mg
<i>Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>					
Isatuximab	10 mg/ kg	777 mg	1 x 500 mg + 3 x 100 mg	28,0	28 x 500 mg + 84 x 100 mg
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m ² <u>danach</u> 56 mg/m ²	<u>1. Zyklus Tag 1, 2</u> 38,2 mg <u>danach</u> 107 mg	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag</u> <u>1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78,0	154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg
Dexamethason p.o.	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	25,0	25 x 20 mg
Dexamethason i.v.	20 mg	20 mg	5 x 4 mg	79,0	395 x 4 mg
<i>Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)</i>					
Ixazomib	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	39,0	39 x 4 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplet-therapie nicht geeignet sind)</i>					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273,0	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	84,0	84 x 40 mg
<i>Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Panobinostat	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	48 – 96	48 x 20 mg –

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
					96 x 20 mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 2,5 mg	32 – 48	32 x 2,5 mg – 48 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	64 – 96	64 x 20 mg – 96 x 20 mg
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)</i>					
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	243,6	243,6 x 4mg
Bortezomib	1,3 mg/m ²	2,5 mg	1 x 2,5 mg	50,8	50,8 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	101,6	101,6 x 20 mg
<i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)</i>					
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	273,0	273 x 4 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52,0	52 x 40 mg
<i>Cyclophosphamid Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i>					
Cyclophosphamid	120 mg/m ²	229,2 mg	2 x 200 mg	365,0	730 x 200 mg
	– 240 mg/m ²	– 458,4 mg	– 1 x 500 mg		– 365 x 500 mg
	400 mg/m ²	764 mg	1 x 1 000 mg	73,0 – 182,5	73 x 1 000 mg – 182,5 x 1 000 mg + 182,5 x 200 mg +
	– 600 mg/m ²	– 1 146 mg	– 1 x 1 000 mg + 1 x 200 mg		
800 mg/m ²	1 528 mg	2 x 1 000 mg –	13,0 - 17,4	26 x 1 000 mg – 69,6 x 1 000 mg	
– 1 600 mg/m ²	– 3 506 mg	– 4 x 1 000 mg			
<i>Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i>					
Keine Angabe möglich					
<i>Melphalan-Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i>					
Melphalan	0,4 mg/kg	31,1 mg	1 x 50 mg	13,0	13 x 50 mg
<i>Melphalan in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i>					
Melphalan	<u>Tag 1:</u> 15 mg/m ²	<u>Tag 1:</u> 28,7 mg	1 x 50 mg	8,7 – 13,0	8,7 x 50 mg – 13 x 50 mg

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Prednison	<u>Tag 1 – 4:</u> 2 mg/kg	<u>Tag 1 – 4:</u> 155,4 mg	3 x 50 mg + 1 x 5 mg	34,8 – 52,0	104,4 x 50 mg + 34,8 x 5 mg – 156 x 50 mg + 52 x 5 mg
Prednisolon	<u>Tag 1 – 4:</u> 2 mg/kg	<u>Tag 1 – 4:</u> 155,4 mg	3 x 50 mg + 1 x 5 mg	34,8 – 52,0	104,4 x 50 mg + 34,8 x 5 mg – 156 x 50 mg + 52 x 5 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Elranatamab 44 mg	1,1 ml ILO	4 607,79 €	2,00 €	259,86 €	4 345,93 €
Elranatamab 76 mg	1,9 ml ILO	7 916,99 €	2,00 €	448,85 €	7 466,14 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	185,37 €	2,00 €	8,26 €	175,11 €
Carfilzomib 10 mg	1 PIF	197,03 €	2,00 €	10,28 €	184,75 €
Carfilzomib 30 mg	1 PIF	568,43 €	2,00 €	30,84 €	535,59 €
Carfilzomib 60 mg	1 PIF	1 125,54 €	2,00 €	61,69 €	1 061,85 €
Cyclophosphamid 1 000 mg	6 PIJ	127,45 €	2,00 €	6,43 €	119,02 €
Cyclophosphamid 500 mg	6 PIJ	84,44 €	2,00 €	9,25 €	73,19 €
Cyclophosphamid 200 mg	10 PIJ	62,80 €	2,00 €	2,85 €	57,95 €
Daratumumab 1 800 mg	1 ILO	5 809,87 €	2,00 €	0,00 €	5 807,87 €
Dexamethason 4 mg ⁸	10 ILO	16,92 €	2,00 €	0,44 €	14,48 €
Dexamethason 8 mg ⁸	100 TAB	123,41 €	2,00 €	8,87 €	112,54 €
Dexamethason 20 mg ⁸	10 TAB	32,42 €	2,00 €	0,00 €	30,42 €
Dexamethason 20 mg ⁸	20 TAB	54,09 €	2,00 €	0,00 €	52,09 €
Dexamethason 20 mg ⁸	50 TAB	118,88 €	2,00 €	0,00 €	116,88 €
Dexamethason 40 mg ⁸	50 TAB	188,03 €	2,00 €	0,00 €	186,03 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 20 mg	1 IFK	721,49 €	2,00 €	89,87 €	629,62 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 50 mg	1 IFK	1 778,90 €	2,00 €	224,69 €	1 552,21 €
Elotuzumab 400 mg	1 PIK	1 557,91 €	2,00 €	85,68 €	1 470,23 €
Isatuximab 100 mg	1 IFK	333,96 €	2,00 €	17,86 €	314,10 €
Isatuximab 500 mg	1 IFK	1 621,58 €	2,00 €	89,32 €	1 530,26 €

⁸ Festbetrag

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Ixazomib 4 mg	3 HKP	6 431,30 €	2,00 €	364,00 €	6 065,30 €
Lenalidomid 25 mg ⁸	63 HKP	117,32 €	2,00 €	8,38 €	106,94 €
Melphalan 50 mg	1 TRS	50,49 €	2,00 €	2,17 €	46,32 €
Panobinostat 20 mg	6 HKP	4 656,41 €	2,00 €	262,64 €	4 391,77 €
Pomalidomid 4 mg	21 HKP	9 061,45 €	2,00 €	516,91 €	8 542,54 €
Prednisolon 5 mg ⁸	100 TAB	15,43 €	2,00 €	0,33 €	13,10 €
Prednisolon 50 mg ⁸	50 TAB	31,44 €	2,00 €	1,59 €	27,85 €
Prednison 5 mg ⁸	100 TAB	16,74 €	2,00 €	0,43 €	14,31 €
Prednison 50 mg ⁸	50 TAB	68,06 €	2,00 €	4,49 €	61,57 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIF = Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates; TAB = Tabletten; TRS = Trockensubstanz mit Lösungsmittel					

Stand Lauer-Tabaxe: 15. Juni 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Bei einer Therapie mit Pomalidomid, Daratumumab und Lenalidomid sind die Patienten auf das Vorliegen einer HBV-Infektion zu testen, bevor die jeweilige Behandlung eingeleitet wird.

Für die Diagnostik zum Ausschluss einer chronischen Hepatitis B sind sinnvoll aufeinander abgestimmte Schritte erforderlich⁹. Eine serologische Stufendiagnostik besteht initial aus der Untersuchung von HBs-Antigen und Anti-HBc-Antikörpern. Sind beide negativ, kann eine

⁹ S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion AWMF-Register-Nr.: 021/011“ https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-011l_S3_Prophylaxe-Diagnostik-Therapie-der-Hepatitis-B-Virusinfektion_2021-07.pdf

zurückliegende HBV-Infektion ausgeschlossen werden. In bestimmten Fallkonstellationen können weitere Schritte gemäß aktueller Leitlinienempfehlungen notwendig werden.

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

Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß Anlage I der Arzneimittel-Richtlinie (sogenannte OTC-Ausnahmeliste) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel-Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5aSGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel							
<i>Elranatamab</i>							
<i>Prämedikation vor den ersten 3 Dosen Elranatamab</i>							
Dexamethason 20 mg, i.v. ⁸	10 AMP x 8 mg	20,38 €	2,00 €	0,72 €	17,66 €	3	28,71 €
	3 AMP x 4 mg	13,20 €	2,00 €	0,15 €	11,05 €		
Paracetamol 500 mg, p.o. ⁸	10 TAB x 500 mg	2,96 €	0,15 €	0,13 €	2,68 €	3	2,68 €
Dimetinden 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO x 4 mg	23,72	2,00 €	5,29 €	16,43 €	3	32,86 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>							
<i>Prämedikation</i>							
Dexamethason 40 mg, p.o. ⁸	50 TAB x 40 mg	188,03 €	2,00 €	0,00 €	186,03 €	23,0	85,57 €
Paracetamol 500 - 1 000 mg, p.o. ^{8,10}	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	23,0	3,62 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		6,92 €
Dimetinden	5 ILO x 4 mg	23,72	2,00 €	5,29 €	16,43 €	23,0	151,16 €

¹⁰ Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500 – 1 000 mg zurückgegriffen.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.							
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason							
<i>Prämedikation</i>							
Dexamethason 20 mg, p.o. ⁸	50 TAB x 20 mg	118,88 €	2,00 €	0,00 €	116,88 €	21,0	49,09 €
Paracetamol 500 - 1 000 mg, p.o. ^{10,8}	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	21,0	3,31 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		- 6,32 €
Dimetinden 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO x 4 mg	23,72	2,00 €	5,29 €	16,43 €	21,0	138,01 €
Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason							
<i>Prämedikation</i>							
Dexamethason 40 mg, p.o. ⁸	50 TAB x 40 mg	188,03 €	2,00 €	0,00 €	186,03 €	23,0	85,57 €
Paracetamol 500 - 1 000 mg, p.o. ^{10,8}	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	23,0	3,62 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		- 6,92 €
Dimetinden 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO x 4 mg	23,72	2,00 €	5,29 €	16,43 €	23,0	151,16 €
Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason							
Dexamethason 20 mg, p.o. ⁸	50 TAB x 20 mg	118,88 €	2,00 €	0,00 €	116,88 €	21,0	49,09 €
Dexamethason 40 mg, p.o. ⁸	50 TAB x 40 mg	188,03 €	2,00 €	0,00 €	186,03 €	2,0	7,44 €
Paracetamol 500 - 1 000 mg, p.o. ^{10,8}	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	23,0	3,62 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		- 6,92 €
Dimetinden 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO x 4 mg	23,72	2,00 €	5,29 €	16,43 €	23,0	151,16 €
Daratumumab Monotherapie							
<i>Prämedikation</i>							
Methylprednisolon 60 mg - 100 mg, i.v.	3 PLH x 32 mg	25,32 €	2,00 €	6,36 €	16,96 €	23,0	260,05 €
							- 520,11 €
<i>Postmedikation</i>							

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte	Behandlungstage / Jahr	Kosten / Patient / Jahr
Methylprednisolon 20 mg, p.o. ⁸	100 TAB x 4 mg	29,35 €	2,00 €	1,43 €	25,92 €	46,0	42,69 €
	100 TAB x 16 mg	73,84 €	2,00 €	4,95 €	66,89 €	46,0	
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason							
<i>Prämedikation in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>							
Dexamethason 8 mg, i.v. ⁸	10 ILO x 8 mg	20,38 €	2,00 €	0,72 €	17,66 €	30,0	52,98 €
Dimetinden 1 mg/10 kg = 7,8 mg, i.v.	5 ILO x 4 mg	23,72	2,00 €	5,29 €	16,43 €	30,0	197,16 €
Famotidin 20 mg, p.o. ⁸	100 TAB x 20 mg	20,18 €	2,00 €	0,70 €	17,48 €	30,0	5,24 €
Paracetamol 500 – 1 000 mg, p.o. ⁸	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	30,0	4,73 €
	10 TAB x 1000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		- 9,03 €
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason							
<i>Prämedikation in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>							
Dexamethason 8 mg, i.v. ⁸	10 ILO x 8 mg	20,38 €	2,00 €	0,72 €	17,66 €	19,0	33,55 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v.	5 ILO x 4 mg	23,72	2,00 €	5,29 €	16,43 €	19,0	124,87 €
Famotidin 20 mg, p.o. ⁸	100 TAB x 20 mg	20,18 €	2,00 €	0,70 €	17,48 €	19,0	3,32 €
Paracetamol 500 – 1 000 mg, p.o. ⁸	20 TAB x 500 mg	3,47 €	0,17 €	0,15 €	3,15 €	19,0	2,99 €
	10 TAB x 1 000 mg	3,32 €	0,17 €	0,14 €	3,01 €		- 5,72 €
Daratumumab							
Lenalidomid							
Pomalidomid							
<i>HBV-Screening</i>							
HBV-Test Hepatitis-B Oberflächenantigenstatus (GOP 32781)	-	-	-	-	5,50 €	1,0	5,50 €
anti-HBc-Antikörper (GOP 32614)	-	-	-	-	5,90 €	1,0	5,90 €
Abkürzungen: ILO = Injektionslösung; TAB = Tabletten; PLH = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung							

Sonstige GKV-Leistungen:

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

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens

und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut

Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

a) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

b) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 4 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Referenzen:

Fachinformation zu Elranatamab (Elrexfio); Elrexfio 40 mg/ml Injektionslösung; Stand: Dezember 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

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

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 13. April 2023 die ursprüngliche zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 15. Januar 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Elranatamab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. Januar 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Elranatamab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. April 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Mai 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 27. Mai 2024 statt.

Mit Schreiben vom 28. Mai 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 13. Juni 2024 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 25. Juni 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	13. April 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	15. Mai 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	27. Mai 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Ermittlung von Patientenzahlen
AG § 35a	5. Juni 2024 19. Juni 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	25. Juni 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	4. Juli 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 4. Juli 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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)

Elranatamab (Multiples Myelom, mindestens 3 Vortherapien)

Vom 4. Juli 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 4. Juli 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 20. Juni 2024 (BAnz AT 01.08.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Elranatamab wie folgt ergänzt:**

Elranatamab

Beschluss vom: 4. Juli 2024

In Kraft getreten am: 4. Juli 2024

BAnz AT 15.08.2024 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 7. Dezember 2023):

Elrexio wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 4. Juli 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- a) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die gegenüber Lenalidomid refraktär sind)
- Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)

- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason

unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Elranatamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- b) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens vier vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason
- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)
- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)
- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt refraktäre Personen, die für eine Triplet-Therapie nicht geeignet sind)
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt refraktäre Personen, die für eine Triplet-Therapie nicht geeignet sind)

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mindestens doppelt refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)
- Daratumumab Monotherapie (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)
- Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)
- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)

unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Elranatamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- a) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

- b) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens vier vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Es liegen keine Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

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

- a) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

circa 150 bis 160 Patientinnen und Patienten

- b) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens vier vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

circa 1 100 bis 1 180 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Elrexio (Wirkstoff: Elranatamab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 21. Juni 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/elrexio-epar-product-information_de.pdf

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

Gemäß den Vorgaben der EMA hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine Patientenkarte zur Verfügung zu stellen.

Die Patientenkarte soll über die Risiken des Zytokin-Freisetzungssyndroms und des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms aufklären sowie erklären, wann sich die Patientinnen und Patienten bei Anzeichen und Symptomen dringend in ärztliche Behandlung begeben sollten. Darüber hinaus erinnert die Patientenkarte daran, dass Patientinnen und Patienten in der Nähe einer medizinischen Einrichtung bleiben und 48 Stunden nach Anwendung der Step-up-Dosen täglich auf Anzeichen und Symptome überwacht werden sollten.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

- a) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Elranatamab	285 685,65 € - 390 211,61 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	64,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von	
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Carfilzomib	80 017,58 €
Lenalidomid	463,41 €
Dexamethason	193,47 €
Gesamt	80 674,46 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Carfilzomib	150 928,12 €
Dexamethason	243,11 €
Gesamt	151 171,23 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Daratumumab	133 581,01 €
Lenalidomid	463,41 €
Dexamethason	107,90 €
Gesamt	134 152,32 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	251,75 € - 255,05 €

<i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die gegenüber Lenalidomid refraktär sind)</i>	
Daratumumab	133 581,01 €
Pomalidomid	111 053,02 €
Dexamethason	107,90 €
Gesamt	244 741,93 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	251,75 € - 255,05 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Daratumumab	121 965,27 €
Bortezomib	5 603,52 €
Dexamethason	147,30 €
Gesamt	127 716,09 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	201,81 € - 204,82 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>	
Daratumumab	133 581,01 €
Carfilzomib	150 928,12 €
Dexamethason	174,17 €
Gesamt	284 683,30 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	222,71 € - 226,01 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Elotuzumab	88 213,80 €
Lenalidomid	463,41 €
Dexamethason	185,74 €
Gesamt	88 862,95 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	271,51 € - 275,81 €
<i>Elotuzumab in Kombination Pomalidomid und Dexamethason</i>	
Elotuzumab	88 213,80 €
Pomalidomid	111 053,02 €
Dexamethason	188,58 €
Gesamt	199 455,40 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	176,13 € - 178,86 €
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>	
Isatuximab	69 231,68 €
Pomalidomid	111 053,02 €
Dexamethason	193,47 €
Gesamt	180 478,17 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
<i>Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>	
Isatuximab	69 231,68 €

Carfilzomib	150 928,12 €
Dexamethason	630,40 €
Gesamt	220 790,20 €
<i>Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)</i>	
Ixazomib	78 848,90 €
Lenalidomid	463,41 €
Dexamethason	193,47 €
Gesamt	79 505,78 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)</i>	
Pomalidomid	99 093,46 €
Bortezomib	8 895,59 €
Dexamethason	237,50 €
Gesamt	108 226,55 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2024)

- b) Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens vier vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Elranatamab	285 685,65 € - 390 211,61 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	64,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von	
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mindestens doppelt refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)</i>	
Bortezomib	5 603,52 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	17 454,64 €
Gesamt	23 058,16 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)</i>	
Bortezomib	2 801,76 € - 5 603,52 €
Dexamethason	104,18 € - 168,97 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin beziehungsweise Patient
Gesamt	2 905,94 € - 5 772,49 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Carfilzomib	80 017,58 €
Lenalidomid	463,41 €
Dexamethason	193,47 €
Gesamt	80 674,46 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Carfilzomib	150 928,12 €
Dexamethason	243,11 €
Gesamt	151 171,23 €
<i>Cyclophosphamid Monotherapie (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i>	
Cyclophosphamid	515,75 € - 4 452,39 €
<i>Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason</i>	
Cyclophosphamid	Nicht bezifferbar
Dexamethason	Nicht bezifferbar
Gesamt	Nicht bezifferbar
<i>Daratumumab Monotherapie (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i>	
Daratumumab	133 581,01 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	314,15 €- 574,20 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Daratumumab	133 581,01 €
Lenalidomid	463,41 €
Dexamethason	107,90 €
Gesamt	134 152,32 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	251,75 € - 255,05 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>	
Daratumumab	133 581,01 €
Pomalidomid	111 053,02 €
Dexamethason	107,90 €
Gesamt	244 741,93 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	251,75 € - 255,05 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Daratumumab	121 965,27 €
Bortezomib	5 603,52 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin beziehungsweise Patient
Dexamethason	147,30 €
Gesamt	127 716,09 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	201,81 € - 204,82 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>	
Daratumumab	133 581,01 €
Carfilzomib	150 928,12 €
Dexamethason	174,17 €
Gesamt	284 683,30 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	222,71 € - 226,01 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Elotuzumab	88 213,80 €
Lenalidomid	463,41 €
Dexamethason	185,74 €
Gesamt	88 862,95 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	271,51 € - 275,81 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>	
Elotuzumab	88 213,80 €
Pomalidomid	111 053,02 €
Dexamethason	188,58 €
Gesamt	199 455,40 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	176,13 € - 178,86 €
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>	
Isatuximab	69 231,68 €
Pomalidomid	111 053,02 €
Dexamethason	193,47 €
Gesamt	180 478,17 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
<i>Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>	
Isatuximab	69 231,68 €
Carfilzomib	150 928,12 €
Dexamethason	630,40 €
Gesamt	220 790,20 €
<i>Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)</i>	
Ixazomib	78 848,90 €
Lenalidomid	463,41 €
Dexamethason	193,47 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin beziehungsweise Patient
Gesamt	79 505,78 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)</i>	
Lenalidomid	463,41 €
Dexamethason	312,53 €
Gesamt	775,94 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
<i>Melphalan Monotherapie (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i>	
Melphalan	602,16 €
<i>Melphalan in Kombination mit Prednison oder Prednisolon (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i>	
Melphalan	402,98 € - 602,16 €
Prednison	133,54 € - 199,54 €
Gesamt	536,52 € - 801,70 €
Prednisolon	62,71 € - 93,70 €
Gesamt	465,69 € - 695,86 €
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)</i>	
Pomalidomid	99 093,46 €
Bortezomib	8 895,59 €
Dexamethason	237,50 €
Gesamt	108 226,55 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
<i>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens doppelt refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)</i>	
Pomalidomid	111 053,02 €
Dexamethason	193,47 €
Gesamt	111 246,49 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	11,40 €
<i>Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Panobinostat	35 134,16 € - 70 268,32 €
Bortezomib	5 603,52 € - 8 405,28 €
Dexamethason	168,97 € - 233,76 €
Gesamt	40 906,65 € - 78 907,36 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juni 2024)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin beziehungsweise Patient/Jahr	Kosten/Patientin beziehungsweise Patient/Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin (nur für mindestens doppelt refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32,0	3 200 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	Tag 4 21- Tage- Zyklus	8,0	800 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mindestens dppelt refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	16,0 – 32,0	1 600 € - 3 200 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1. - 12. Zyklus: 6 ab 13. Zyklus: 4	76,0	7 600 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	6	78,0	7 800 €
<i>Cyclophosphamid Monotherapie (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i>					
Cyclophosphamid	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	13,0 – 365,0	1 300 € – 36 500 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin beziehungsweise Patient/Jahr	Kosten/Patientin beziehungsweise Patient/Jahr
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	4	32,0	3 200 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	6	78,0	7 800 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>1. - 2. Zyklus:</u> 4 <u>ab 3. Zyklus:</u> 2	30,0	3 000 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>1. - 2. Zyklus:</u> 4 <u>ab 3. Zyklus:</u> 1	19,0	1 900 €
<i>Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</i>					
Isatuximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	<u>1. Zyklus:</u> 4 <u>ab 2. Zyklus:</u> 2	28,0	2 800 €
<i>Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason</i>					
Isatuximab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen	100 €	<u>1. Zyklus:</u> 4	28,0	2 800 €

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/Patientin beziehungsweise Patient/Jahr	Kosten/Patientin beziehungsweise Patient/Jahr
	Lösung mit monoklonalen Antikörpern		ab 2. <u>Zyklus:</u> 2		
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	6	78,0	7 800 €
<i>Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	<u>1. - 8. Zyklus:</u> 4 <u>9. - 16. Zyklus:</u> 2	32 – 48	3 200 € – 4 800 €
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)</i>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	<u>1. - 8. Zyklus:</u> 4 <u>ab 9. Zyklus:</u> 2	50,8	5 080 €
<i>Melphalan Monotherapie (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i>					
Melphalan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	13,0	1 300 €
<i>Melphalan in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)</i>					
Melphalan	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	100 €	1	8,7 – 13,0	870 € - 1 300 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

c) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

d) Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens vier vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 4. Juli 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 4. Juli 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 15.08.2024 B2

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 15. Januar 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Elranatamab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. April 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elranatamab (Multiples Myelom, rezidiv und refraktär, nach mind. 3 Vortherapien) - Gemeins



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elranatamab (Multiples Myelom, rezidiv und refraktär, nach mind. 3 Vortherapien)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Elranatamab
- **Handelsname:** Elrexfio
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiples Myelom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.01.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.04.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.05.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang Juli 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-01-15-D-1033)

Modul 1

(PDF 402,00 kB)

Modul 2

(PDF 371,75 kB)

Modul 3

(PDF 1,16 MB)

Modul 4

(PDF 4,09 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4

(PDF 151,54 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 3,07 MB)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elranatamab (Multiples Myelom, rezidiv und refraktär, nach mind. 3 Vortherapien) - Gemeinsames Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Elranatamab (Elrexfio)

Elrexfio wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen anti-CD38-Antikörper, und bei denen die Krankheit unter der letzten Therapie fortgeschritten ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elranatamab als Monotherapie:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bortezomib Monotherapie
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Bortezomib + Dexamethason
- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib + Dexamethason
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
- Daratumumab Monotherapie
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason
- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason
- Lenalidomid + Dexamethason
- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Dexamethason
- Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison
- Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
- Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
- Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
- Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
- Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

Stand der Information: April 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elranatamab (Multiples Myelom, rezidiv und refraktär, nach mind. 3 Vortherapien) - Gemeinsame Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.04.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 487,72 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 240,27 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.05.2024
 - Mündliche Anhörung: 27.05.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 21.05.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

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

(Word 37,34 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **06.05.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Elranatamab - 2024-01-15-D-1033*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 27.05.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 21.05.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Juli 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elranatamab (Multiples Myelom, rezidiv und refraktär, nach mind. 3 Vortherapien) - Gemeins
Zugehörige Verfahren

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 27. Mai 2024 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG	06.05.2024
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	06.05.2024
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	17.04.2024
Regeneron GmbH	22.04.2024
Menarini Stemline Deutschland GmbH	02.05.2024
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group	05.05.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.05.2024

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Pfizer Pharma GmbH						
Fr. Böhme	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Herzberg	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Grabow-Schlesinger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Kürschner	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Hr. Prof. Dr. Ludwig	nein	ja	ja	nein	nein	nein
Hr. PD Dr. Fetscher	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Hr. Dr. Damm	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Wülfing	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Regeneron GmbH						
Fr. Briswalter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Rüb	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Menarini Stemline Deutschland GmbH						
Fr. Borghoff	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Deichmann	ja	nein	nein	nein	nein	ja
DGHO, DSMM, GMMG						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Hr. Prof. Dr. Knop	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Fr. Prof. Dr. Weisel	nein	ja	ja	ja	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	06. Mai 2024
Stellungnahme zu	Elranatamab/ELREXFIO®
Stellungnahme von	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Der humanisierte, bispezifische gegen B-Cell Maturation Antigen (BCMA) und Cluster of Differentiation (CD) 3 gerichtete Antikörper Elranatamab (ELREXFIO®) ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff (IMiD), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (1). Die Erstzulassung von Elranatamab erfolgte am 07. Dezember 2023.</p> <p>Pfizer sieht auf Basis der verfügbaren Evidenz einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Elranatamab als belegt an und widerspricht dem vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vorgeschlagenen Ausmaß des Zusatznutzens. Elranatamab zeichnet sich durch eine schnelle und nachhaltige Wirksamkeit mit einem tiefen und anhaltenden Ansprechen bei insgesamt vorhersehbarem und beherrschbarem Verträglichkeitsprofil aus. Elranatamab stellt somit für stark vorbehandelte Patient:innen mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom eine gute, alternative Behandlungsmöglichkeit dar. Insgesamt basiert der Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen einerseits auf dem hohen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet und andererseits auf den Ergebnissen der offenen, multizentrischen, nicht-randomisierten, einarmigen Phase-II-Zulassungsstudie MagnetisMM-3.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elranatamab liegen die Ergebnisse der einarmigen Studie MagnetisMM-3 vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens sind diese nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Daher ist ein Zusatznutzen von Elranatamab als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der therapeutische Bedarf der Erkrankung ergibt sich aus dem bereits stark belasteten Allgemeinzustand der Patient:innen und der daraus resultierenden hohen Krankheitslast und zum anderen aus den limitierten Therapieoptionen, die für die individuellen Patient:innen zur Verfügung stehen.</p> <p>In der Gesamtpopulation der Studie MagnetisMM-3 lag zum Datenschnitt vom 16.04.2023, der im Nutzendossier dargestellt wurde, für Patient:innen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, die Überlebenswahrscheinlichkeit unter Elranatamab nach 24 Monaten bei 49 %. Bei Patient:innen, die naiv gegenüber einer gegen <i>B-Cell Maturation Antigen</i> (BCMA)-gerichteten Therapie sind (Kohorte A), konnte sogar eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 53 % erreicht werden.</p> <p>Unter der Behandlung mit Elranatamab erreichten 52 % der Patient:innen in der Gesamtpopulation ein Objektives Ansprechen (OR). Die Minimale Resterkrankung (MRD)-Negativitätsrate betrug 69 %. Bei Patient:innen der Kohorte A konnte eine Objektive Ansprechrate (ORR) von 61 % und eine MRD-Negativitätsrate von 73 % erreicht werden. Die im Nutzendossier dargestellte Analyse zur MRD-Negativitätsrate schloss dabei jegliche Patient:innen mit erhobenem MRD-Status ein anstatt der Patient:innen mit komplettem Ansprechen (definiert als stringentes komplettes Ansprechen [sCR] oder komplettes Ansprechen [CR]) wie in Modul 4 A angegeben. Bei Patient:innen mit komplettem Ansprechen (sCR oder CR) lag die MRD-Negativitätsrate zum Datenschnitt vom</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>16.04.2023 sowohl in der Gesamtpopulation als auch in der Kohorte A bei 90 %.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zur Symptomatik, zum Gesundheitszustand sowie zur gesundheitsbezogenen und krankheitsspezifischen Lebensqualität mit Datenschnitt zum 14.03.2023 zeigte sich ein ausgeglichenes Bild mit Verbesserungen und Verschlechterungen gegenüber Baseline. Hierbei trat die erstmalige Verbesserung im Median deutlich früher als die erstmalige Verschlechterung auf. Die Verschlechterungen waren in der Regel nicht dauerhaft.</p> <p>Das Verträglichkeitsprofil von Elranatamab war basierend auf den Ergebnissen der Studie MagnetisMM-3 zum im Nutzendossier dargestellten Datenschnitt vom 16.04.2023 vergleichbar mit anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapieoptionen. Insgesamt waren die in der Studie MagnetisMM-3 aufgetretenen UE gut handhabbar.</p> <p>In der vorliegenden Stellungnahme geht Pfizer auf die allgemeinen Anmerkungen sowie auf die spezifischen Anmerkungen des IQWiG in seiner Nutzenbewertung (2) zu den folgenden Themen ein:</p> <ul style="list-style-type: none">• Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)• Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elranatamab gegenüber der zVT• Eignung der Patientenpopulation in der Studie MagnetisMM-5 zur Nutzenbewertung• Dosisintervall von Elranatamab ab Woche 25	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Weiterhin werden die folgenden zusätzlichen Analysen der Studie MagnetisMM-3 eingereicht, die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vorlagen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ergebnisse für die Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit zum Datenschnitt vom 11.09.2023	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>„Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie, auch wenn er darüber hinaus darauf hinweist, dass aus seiner Sicht weitere Therapieoptionen Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein sollten.“</i></p> <p><u>Anmerkung von Pfizer:</u></p> <p>Durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wurde für das vorliegende Anwendungsgebiet die folgende zVT für Elranatamab als Monotherapie benannt (3):</p> <p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bortezomib Monotherapie• Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin• Bortezomib + Dexamethason• Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason• Carfilzomib + Dexamethason• Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason• Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason• Daratumumab Monotherapie	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason • Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason • Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason • Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason • Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason • Lenalidomid + Dexamethason • Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason • Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason • Pomalidomid + Dexamethason • Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln • Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison • Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln • Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln • Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln • Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln 	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln • Best-Supportive-Care <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.</p> <p>Entsprechend der Ausführungen im eingereichten Nutzendossier weist Pfizer darauf hin, dass weitere Therapieoptionen, über die vom G-BA definierte zVT hinaus, Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein sollten.</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Elranatamab zeichnet sich einerseits durch ein Patientenkollektiv aus, das von diversen Vortherapien, Arzneimittelresistenzen und Rezidiven geprägt ist, was dazu führt, dass die im Anwendungsgebiet eingesetzten Therapien heterogen und patientenindividuell festgelegt werden (4, 5). Andererseits zeichnet sich das Anwendungsgebiet ebenfalls durch eine rasche Dynamik im Hinblick auf die Verfügbarkeit von neuen Therapieoptionen aus. Neben einer umfangreichen Anzahl von Therapieoptionen, welche Einzug in die vom G-BA festgelegte zVT gefunden haben, wurden in den vergangenen Jahren einige innovative Therapien im Anwendungsgebiet von Elranatamab zugelassen und vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V bewertet (3, 6–12).</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Neben Elranatamab zählen dazu die folgenden Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idecabtagen vicleucel (Abecma®) • Ciltacabtagen autoleucel (Carvykti®) • Melphalanflufenamid (Pepaxti®) in Kombination mit Dexamethason • Teclistamab (Tecvayli®) • Talquetamab (Talvey®) • Selinexor (Nexpvio®) in Kombination mit Dexamethason <p>Diese Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen können zur Behandlung von Patient:innen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, eingesetzt werden. Die neu zugelassenen Therapieoptionen führen dazu, dass sich die Therapielandschaft in der Versorgung des multiplen Myeloms rasch wandelt und bergen das Potenzial, die Versorgungsqualität für Patient:innen mit multiplen Myelom zu erhöhen. Aufgrund der hohen Dynamik in der Versorgungssituation des multiplen Myeloms innerhalb der letzten Jahre bilden die in Deutschland derzeit gültigen Leitlinien der DGHO (Stand 2018) und der AWMF (Stand</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2022) nicht den neusten Stand der Versorgung (13, 14) ab. Lediglich die im Dezember 2023 veröffentlichte internationale Leitlinie des National Comprehensive Cancer Networks (NCCN) empfiehlt bereits den Einsatz von Talquetamab, Teclistamab, Selinexor, Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel (15).</p> <p>Neben Pfizer stehen auch klinische Experten und Fachgesellschaften der bisherigen zVT-Bestimmung im vorliegenden Anwendungsgebiet kritisch gegenüber. So sehen auch die Fachgesellschaften DGHO, DSMM und GMMG unter anderem, Ciltacabtagen autoleucel, Idecabtagen vicleucel, Selinexor und Teclistamab als relevante Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet und als Teil der Standardversorgung an (16).</p> <p>Es ist daher davon auszugehen, dass in der vom G-BA bestimmten zVT Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen fehlen, die in der Behandlung von Patient:innen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, eingesetzt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die folgenden Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sollten als Bestandteil der zVT im Anwendungsgebiet der Behandlung von</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patient:innen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, aufgenommen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idecabtagen vicleucel • Ciltacabtagen autoleucel • Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason • Teclistamab • Talquetamab • Selinexor in Kombination mit Dexamethason. 	<p>c) <u>Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elranatamab als Monotherapie:</p> <p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none">- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason- Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason- Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die gegenüber Lenalidomid refraktär sind)- Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason- Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien</p> <p>d) <u>Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 4 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elranatamab als Monotherapie:</p> <p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <p>- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> - Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason - Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason - Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none">- Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)- Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind) - Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind) - Daratumumab Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind) - Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind) - Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien</p> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ul style="list-style-type: none"> 4. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht, 5. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder 6. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.</p> <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Neben Elranatamab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Wirkstoffe zugelassen:</p> <p>Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Ciltacabtagen autoleucel, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Idecabtagen vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Melphalanflufenamid, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Selinexor, Teclistamab, Talquetamab und Vincristin.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner sowie an die Art der vorangegangenen Therapie gebunden.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.</p> <p>zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Talquetamab – Beschluss vom 7. März 2024 • Teclistamab – Beschluss vom 15. Februar 2024 • Ciltacabtagen autoleucel – Beschluss vom 17. August 2023 • Selinexor – Beschlüsse vom 16. März 2023 • Melphalanflufenamid – Beschluss vom 16. März 2023 • Idecabtagen vicleucel – Beschluss vom 16. Juni 2022 • Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018, 3. Februar 2022 und 15. September 2022 • Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 16. Dezember 2021 • Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021 • Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022 • Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016 • Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019 <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Die Evidenz für Patientinnen und Patienten, welche bereits drei oder mindestens vier Therapielinien erhalten haben, ist limitiert. Ein einheitlicher Behandlungsstandard lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. In nationalen und internationalen Leitlinien wird grundsätzlich auf eine patientenindividuelle Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie die in den vorherigen Therapien eingesetzten</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie die Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen.</p> <p>Ein Kriterium der patientenindividuellen Therapie stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie dar. Bei einer Progression der Erkrankung unter der jeweiligen vorherigen Therapie bzw. einer Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen vorherigen Therapie von weniger als 12 Monaten kommt diese gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im weiteren Behandlungsverlauf nicht erneut in Betracht. Entsprechend kann für rezidierte Patientinnen und Patienten, bei denen mit einer bestimmten vorherigen Therapie ein Ansprechen in Form einer Kompletten Remission (CR), eines sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR) und eines partiellen Ansprechens (PR) von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Therapie erzielt werden konnte, diese Therapie unter Verwendung der</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>konkreten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen im weiteren Behandlungsverlauf erneut eine geeignete Behandlungsoption darstellen.</p> <p>Die Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie differenzieren zwischen der Therapiesituation des ersten bis dritten Rezidivs und ab dem vierten Rezidiv. Dies wird mit dem sehr heterogenen Patientenkollektiv in den fortgeschrittenen Therapielinien begründet, für welche die in den früheren Therapielinien eingesetzten Substanzen zunehmend nicht mehr in Betracht kommen und damit einhergehend eine verschlechterte Prognose vorliegt. Dementsprechend wird im vorliegenden Anwendungsgebiet des rezidierten/refraktären multiplen Myeloms trotz der Überlappung bestimmter Therapieoptionen eine Unterscheidung zwei distinkter Patientenpopulationen in Abhängigkeit von der Anzahl der Vortherapien als sachgerecht erachtet.</p> <p>c) <u>Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben,</u></p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p> <p>Bezüglich der rezidierten/refraktären Erkrankungssituation nach drei Vortherapien geht aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des 1. bis 3. Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden können. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass zwar Triplett-Therapien im Vergleich zu Dublett-Therapien einen therapeutischen Nutzen aufweisen, dem jedoch eine erhöhte</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind.</p> <p>Insgesamt kommen somit zunächst grundsätzlich alle zugelassenen Therapien und vorzugsweise alle zugelassenen Triplett-Therapien mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid in Betracht. In Bezug auf die einzelnen Therapieoptionen ergeben sich im vorliegenden Anwendungsgebiet die im Folgenden für die jeweiligen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen angeführten Einschränkungen:</p> <p>Die Therapieoptionen Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PvD) und Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IRd) sind auf Patientinnen und Patienten mit einer konkreten Refraktärität auf die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eingeschränkt. Die Eignung der Patientinnen und Patienten für den Einsatz von PvD und IRd im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ist basierend auf der Art und</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien entsprechend der angegebenen Einschränkungen darzulegen.</p> <p>Neben den Triplett-Therapien wird auch die Zweifachkombination aus Carfilzomib und Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Therapie bestimmt. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 in der Nutzenbewertung für Erwachsene nach mindestens einer Vortherapie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt.</p> <p>Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der 12 im Beschluss genannten Wirkstoffkombinationen unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien bestimmt.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zu zugelassenen Wirkstoffen, die bei der vorliegenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Therapie bestimmt worden sind:</p> <p>Die CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel sind für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach mindestens drei Vortherapien zugelassen. Sowohl für Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 16. Juni 2022) als auch für Ciltacabtagen autoleucel (Beschluss vom 17. August 2023) wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche für beide Therapieoptionen keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Der Wirkstoff Selinexor ist für die Therapiesituation nach mindestens einer Vortherapie in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p> <p>Melphalanflufenamid ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei Vortherapien. Für Melphalanflufenamid hat der G-BA mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>Teclistamab ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei vorherigen Therapien. Mit Beschluss vom 15. Februar 2024 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Teclistamab nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die die Bewertung eines Zusatznutzens ermöglichen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Talquetamab ist eine weitere Therapieoption für die Behandlung von Personen nach mindestens drei Vortherapien. Im Rahmen einer Nutzenbewertung für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wurde mit Beschluss des G-BA vom 7. März 2024 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Talquetamab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>d) <u>Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 4 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p> <p>Auch für Patientinnen und Patienten nach mindesten vier Vortherapien sollte entsprechend der S3-Leitlinie zunächst geprüft werden, ob eine Triplett-Therapie nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Darüber hinaus wird von der S3-Leitlinie auch auf Dublett-Therapien, klassische Zytostatika, bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien verwiesen.</p> <p>Zunächst kommen daher sämtliche für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach drei Vortherapien geeignete Therapieoptionen auch für Patientinnen und Patienten nach mindestens vier Vortherapien in Betracht (siehe Patientengruppe a). Zudem sind patientenindividuelle Kriterien auch hier maßgeblich für die Therapieentscheidung, weshalb eine patientenindividuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist. Zusätzlich zu den in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien ist für die in der vorliegenden Patientenpopulation umfangreich vorbehandelten Patientinnen und Patienten auch der Allgemeinzustand ein weiteres relevantes Kriterium für die Auswahl der patientenindividuellen Therapie.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zusätzlich zu den für Patientengruppe a) genannten Behandlungsoptionen werden die im folgenden genannten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet:</p> <p>Für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, kommen auch Zweifachkombinationen in Betracht.</p> <p>Für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind, stellen darüber hinaus auch Daratumumab, Cyclophosphamid sowie Melphalan, jeweils als Monotherapie, sowie Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason und Melphalan in Kombination mit Prednison oder Prednisolon geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Die Nicht-Eignung für eine Triplett- bzw. Dublett-Therapie sollte anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet sein.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Für die Wirkstoffkombination Selinexor in Kombination mit Dexamethason wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Selinexor in Kombination mit Dexamethason wird daher nicht als ein geeigneter Komparator im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten nach mindestens vier Vortherapien wird davon ausgegangen, dass diese Patientengruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt wird. Eine Best-Supportive-Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der obenstehend genannten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen und unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen anti-CD38-Antikörper, und bei denen die Krankheit unter der letzten Therapie fortgeschritten ist</u></p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elranatamab als Monotherapie:</p> <p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none">– Bortezomib Monotherapie– Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin– Bortezomib + Dexamethason– Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason– Carfilzomib + Dexamethason– Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason– Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason– Daratumumab Monotherapie– Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason– Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason– Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> – Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason – Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason – Lenalidomid + Dexamethason – Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason – Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason – Pomalidomid + Dexamethason – Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln – Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison – Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln – Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> – Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln – Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln – Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln – Best-Supportive-Care <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.</p> <p>Die vorliegende Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie war vor dem Hintergrund einer Weiterentwicklung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich. Die Behandlungsoptionen und deren Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet unterliegen dynamischen Entwicklungen, insbesondere aufgrund der Etablierung zahlreicher, neuer Behandlungsoptionen auch in den vorherigen Therapielinien, was sich auch auf den Stellenwert von Behandlungsoptionen in der</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>vorliegenden Behandlungssituation auswirkt. Diesbezüglich kommen unter anderem neue Wirkstoffe bereits in früheren Therapielinien zur Anwendung, was sich unter Berücksichtigung von auftretenden Refraktäritäten auf den Stellenwert dieser Wirkstoffe bzw. von alternativen Behandlungsoptionen in späteren Therapielinien auswirkt. Im Ergebnis werden mehrere, ursprünglich als geeignet erachtete Behandlungsoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapien erachtet. Auf der anderen Seite werden mehrere Behandlungsoptionen bzw. weitere Triplet-Therapien in der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ergänzt.</p> <p>Zudem wird eine Unterscheidung von zwei distinkten Patientenpopulationen in Abhängigkeit von der Anzahl der Vortherapien als sachgerecht erachtet (siehe obenstehende Ausführungen unter „zu 4.“).</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens,</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.
S. I.7; Z. 17-24 S. I.15; Z. 2-9	<p>Kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elranatamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>„Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elranatamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, liegen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elranatamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</i></p> <p><u>Anmerkung von Pfizer:</u></p> <p>Bei der Zulassungsstudie von Elranatamab im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich um eine einarmige, nicht-vergleichende Interventionsstudie. Angesichts des Fehlens von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) zu Elranatamab ist die</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorliegende Evidenz für die zu betrachtende Fragestellung als beste verfügbare Evidenz zu sehen.</p> <p>Im Folgenden wird eine Zusammenfassung der aktualisierten Analysen zur Studie MagnetisMM-3 zum Datenschnitt von 11.09.2023, die zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht vorlagen, dargestellt (siehe auch Tabelle 1 und Tabelle 2). Neben den Ergebnissen der Teilpopulation der Patient:innen, die in der Vergangenheit keine gegen BCMA-gerichtete Therapie erhalten haben (Kohorte A), werden auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie MagnetisMM-3 präsentiert. Die Darstellung der aktuellen Analysen in Tabelle 2 entspricht einer Auswahl der analysierten Endpunkte zur Verträglichkeit. Die Analysen zu den patientenrelevanten Endpunkten zum Gesamtüberleben, progressionsfreien Überleben, zum Ansprechen (ORR, MRD-Negativitätsrate) und zur Verträglichkeit (jegliche UE, schwere UE, SUE, UE, die zum Therapieabbruch führten, UE, die zum Tod führten, UE von besonderem Interesse) zum Datenschnitt vom 11.09.2023 gemäß der Vorgaben von Anlage II.6 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA sind in Anlage A (Kohorte A) und Anlage B (Gesamtpopulation) zu finden. Die vollständigen Analysen zum Datenschnitt vom 11.09.2023 sind in der Anlage C – Ergebnisse der Zusatzanalysen zu finden. Der aktuelle Datenschnitt vom 11.09.2023 umfasste keine aktualisierten Daten zu den im Nutzendossier dargestellten patientenberichteten Fragebögen</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 (EORTC QLQ-C30), European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20 (EORTC QLQ-MY20), European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Live Questionnaire – Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy (EORTC QLQ-CIPN20), Patient Global Impression (PGI) und European Quality of Live Group 5 Dimensions Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS).</i></p> <p>Die Überlebenswahrscheinlichkeit unter der Behandlung mit Elranatamab betrug zum Datenschnitt vom 11.09.2023 bei Patient:innen der Kohorte A nach 24 Monaten 49 %. In der Gesamtpopulation wurde eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 45 % nach 24 Monaten geschätzt. In der Kohorte A lag die mediane Überlebenszeit bei 21,88 Monaten unter Elranatamab und war damit länger als die mediane Überlebenszeit von anderen Therapieoptionen im relevanten Anwendungsgebiet. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren allerdings über 50 % der Patient:innen in der Kohorte A der Studie MagnetisMM-3 zensiert, weswegen die Daten als noch nicht reif zu betrachten sind (17). Der Anteil der zensierten Patient:innen, die zum Datenschnitt noch lebten, lag in Kohorte A bei 48 %. Die mediane Überlebenszeit betrug in der Gesamtpopulation der Studie MagnetisMM-3 17,31 Monate und lag damit ebenfalls deutlich über der medianen</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Überlebenszeit von anderen Therapieoptionen im relevanten Anwendungsgebiet. In der Gesamtpopulation lag der Anteil der zensierten Patient:innen bei 48 %, wobei 44 % der Patient:innen zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebten.</p> <p>Die Wahrscheinlichkeit keine Krankheitsprogression zu erleiden und nicht zu versterben, erfasst durch ein verblindetes zentrales Bewertungskomitee (<i>Blinded Independent Central Review; BICR</i>), lag in der Studie MagnetisMM-3 zum Datenschnitt vom 11.09.2023 nach 24 Monaten für Patient:innen der Kohorte A bei 48 % und für Patient:innen in der Gesamtpopulation bei 41 %. Die mediane Zeit bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Tod betrug 17,25 Monate in der Kohorte A bzw. 10,02 Monate in der Gesamtpopulation und lag damit über der medianen Ereigniszeit anderer im Anwendungsgebiet relevanter Therapieoptionen.</p> <p>Die Ergebnisse des aktuellen Datenschnitts vom 11.09.2023 unterstreichen zudem, dass durch die Behandlung mit Elranatamab ein tiefes und anhaltendes Ansprechen erreicht werden kann.</p> <p>Unter der Behandlung mit Elranatamab erreichten 61 % der Patient:innen der Kohorte A und 52 % der Patient:innen in der Gesamtpopulation in der Studie MagnetisMM-3 ein OR, welches deutlich über den Anteilen der Patient:innen mit einem OR von anderen Therapieoptionen im relevanten Anwendungsgebiet lag.</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ein komplettes Ansprechen (sCR oder CR) wurde unter der Behandlung mit Elranatamab von 37 % der Patient:innen in der Kohorte A und von 29 % der Patient:innen in der Gesamtpopulation erreicht.</p> <p>Die MRD-Negativitätsrate betrug in der Kohorte A 90 % (bei 30 Patient:innen mit komplettem Ansprechen [sCR oder CR] und erhobenem MRD-Status). Für die Gesamtpopulation betrug dieser Wert für die 33 Patient:innen mit komplettem Ansprechen und erhobenem MRD-Status 88 %.</p> <p>Die Ergebnisse zur Verträglichkeit zum aktuellen Datenschnitt vom 11.09.2023 sind vergleichbar mit den im Nutzendossier präsentierten Ergebnissen mit Datenschnitt zum 16.04.2023 (18). In der Studie MagnetisMM-3 traten unter der Behandlung mit Elranatamab bei allen Patient:innen unerwünschte Ereignisse jeglichen Schweregrads auf. Sowohl in Kohorte A als auch in der Gesamtpopulation zeigten sich bei rund 91% der Patienten schwere bzw. bei rund 75% schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Aufgrund von unerwünschten Ereignissen brachen 23 % der Patient:innen in Kohorte A und 24 % der Patient:innen in der Gesamtpopulation die Behandlung mit Elranatamab ab. Das häufig mit der Behandlung durch Elranatamab assoziierte Zytokin-Freisetzungssyndrom trat bei 58 % der Patient:innen in Kohorte A und bei 59 % der Patient:innen in der Gesamtpopulation</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mindestens einmal auf, wobei überwiegend milde oder moderate Ereignisse beobachtet wurden. UE aus der Systemorganklasse (<i>System Organ Class, SOC</i>) Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden bei jeweils 70 % der Patient:innen in Kohorte A und in der Gesamtpopulation beobachtet. Schwere Infektionen (CTCAE Grad ≥ 3) traten bei 42 % der Patient:innen in Kohorte A und bei 45 % der Patient:innen in der Gesamtpopulation auf. Der Anteil der Patient:innen mit schwerwiegenden Infektionen und parasitären Erkrankungen lag in der Kohorte A bei 51 % und in der Gesamtpopulation bei 48 % (siehe Tabelle 2). Bei insgesamt 8 % der Patient:innen führten Infektionen und parasitäre Erkrankungen, wie z.B. Sepsis (ca. 2 %), septischer Schock (ca. 2 %) oder COVID-19-Lungenentzündung (ca. 1 %) zum Therapieabbruch.</p> <p>In der Gesamtschau zur Verträglichkeit zeigt sich dementsprechend für Elranatamab weiterhin ein mit anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapieoptionen vergleichbares Verträglichkeitsprofil mit vorhersehbaren und gut handhabbaren unerwünschten Ereignissen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elranatamab im Anwendungsgebiet erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elranatamab liegen die Ergebnisse der einarmigen Studie MagnetisMM-3 vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens sind diese nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Daher ist ein Zusatznutzen von Elranatamab als</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, liegt die offene, multizentrische, nicht-randomisierte, einarmige Phase-II-Zulassungsstudie MagnetisMM-3 als bestverfügbare Evidenz vor. Die Studie MagnetisMM-3 zeigte ein langes Gesamt- und progressionsfreies Überleben sowie ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen bei einem vorhersehbarem und beherrschbarem Verträglichkeitsprofil im relevanten Anwendungsgebiet. Unter der Berücksichtigung dieser Erkenntnisse und der stark vortherapierten Patientenpopulation sowie dem hohen therapeutischen Bedarf liegt aus Sicht von Pfizer für Elranatamab ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vor, der jedoch nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>	<p>Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.13; Z. 15- 25	<p>Eignung der Patientenpopulation in der Studie MagnetisMM-5 zur Nutzenbewertung</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>„In Modul 4 A führt der pU die laufende RCT MagnetisMM-5 [2] in der Liste der Studien des pU auf, in der RCTs, die ganz oder teilweise im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt werden, genannt werden sollen. In der 3-armigen Studie MagnetisMM-5 wird Elranatamab gegen Elranatamab + Daratumumab und Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason verglichen. Eingeschlossen werden Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiple Myelom, die zuvor mindestens 1 Therapie einschließlich Lenalidomid und einem Proteasom-inhibitor erhalten haben. Der pU zieht die Studie nicht für seine Nutzenbewertung heran, da noch keine Studienergebnisse vorliegen. Dies ist nachvollziehbar. Das Ende der Studie wird für das Jahr 2026 erwartet. Auf Basis der verfügbaren Studieninformationen ist nicht zu beurteilen, ob die Studie, bzw. eine Teilpopulation, grundsätzlich für eine Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet relevant wäre.“</i></p> <p><u>Anmerkung von Pfizer:</u></p> <p>In der laufenden RCT MagnetisMM-5 werden Patient:innen mit Multiple Myelom eingeschlossen, die entweder mindestens 3</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorbehandlungen einschließlich mit Lenalidomid und einem PI (Part 1) oder mindestens eine, aber nicht mehr als 3 Vorbehandlungen, einschließlich einer Vorbehandlung mit Lenalidomid und einem PI (Part 2) erhielten. Es ist daher davon auszugehen, dass eine geringfügige Überlappung zwischen der Studienpopulation der MagnetisMM-5 Studie sowie der Patientenpopulation im zugelassenen Anwendungsgebiet von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, vorliegen wird. Zudem ist die RCT MagnetisMM-5 gemäß der Arzneimittel-Agentur (EMA) als konfirmatorische Studie geeignet, auch wenn die Patientenpopulation nicht exakt dem zugelassenen Anwendungsgebiet entspricht. Die Erhebung der zusätzlichen Daten im Rahmen der RCT MagnetisMM-5 dienen demnach als Bestätigung des in der Studie MagnestiMM-3 festgestellten positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Elranatamab (19).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Elranatamab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. II.12, Z. 24-28</p> <p>S. II.13, Z. 19-22</p>	<p>Dosisintervall ab Woche 25 von Elranatamab</p> <p><u>Anmerkung des IQWiG:</u></p> <p><i>„Elranatamab wird gemäß Fachinformation [1] wöchentlich und je nach Ansprechen ab Woche 25 alle 2 Wochen verabreicht. Der pU berücksichtigt ab Woche 25 ausschließlich die 2-wöchentliche Verabreichung. Wird zusätzlich die Fortführung der wöchentlichen Verabreichung berücksichtigt, so entsteht eine entsprechend höhere maximale Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr.“</i></p> <p><i>„Der Kostenberechnung des pU liegt die Anzahl vollständig abgeschlossener Wochen pro Jahr zugrunde. Auf dieser Basis sind die Arzneimittelkosten bei 2-wöchentlicher Behandlung ab Woche 25 plausibel. Wird die Behandlung stattdessen wöchentlich fortgesetzt, so ergeben sich höhere Arzneimittelkosten.“</i></p> <p><u>Anmerkung von Pfizer:</u></p> <p>Gemäß der aktuellen Fachinformation wird das folgende Dosierungsschema für die Behandlung mit Elranatamab empfohlen: Die empfohlene Dosis beträgt 12 mg an Tag 1 mit stufenweiser Erhöhung (Step-up-Dosierung) auf 32 mg an Tag 4, gefolgt von der vollständigen Behandlungsdosis von 76 mg wöchentlich von Woche 2 bis Woche 24. Bei Patienten, die mindestens 24 Wochen lang</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>behandelt wurden und auf die Behandlung angesprochen haben, soll das Dosierungsintervall auf ein zweiwöchentliches Behandlungsschema umgestellt werden (1).</i></p> <p>Die im Dossier dargestellte Berechnung der Jahrestherapiekosten inklusive der zweiwöchentlichen Verabreichung ab Behandlungswoche 25 entspricht nach Ansicht Pfizers der Versorgungssituation der überwiegenden Mehrheit der Patient:innen im Anwendungsgebiet. Dementsprechend würde die Berechnung der Jahrestherapiekosten auf Basis der wöchentlichen Verabreichung ab Woche 25 eine Überschätzung der Jahrestherapiekosten darstellen. Dies wird durch die Studiendaten aus der Studie MagnetisMM-3 bestätigt.</p> <p>Das Dosierungsschema gemäß Fachinformation entspricht dem in der Studie MagnetisMM-3 vorgegebenen Dosierungsschema. Dieses sieht vor, dass Patient:innen, die mehr als 6 Zyklen lang wöchentlich mit Elranatamab behandelt wurden und mindestens ein partielles Ansprechen erreichten, welches sie für mehr als 2 Zyklen beibehielten, auf eine zweiwöchentliche Gabe umgestellt werden. Die Reduktion ist dadurch begründet, dass eine reduzierte Dosierungsintensität angesichts der geringeren Krankheitslast bei diesen Patient:innen zur Aufrechterhaltung des Ansprechens geeignet sein könnte. Ebenso war es im Rahmen der Studie MagnetisMM-3 möglich, dass Patient:innen, die auf eine</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zweiwöchentliche Verabreichung umgestellt wurden, auf ein vierwöchentliche Verabreichung umgestellt werden konnten, wenn sie mehr als 6 Zyklen die zweiwöchentliche Verabreichung erhalten hatten (17, 20, 21). Es ist zu erwarten, dass die Umstellung auf eine vierwöchentliche Verabreichung den klinischen Nutzen der Behandlung mit Elranatamab aufrechterhält, da die Krankheitslast bei diesen Patient:innen erheblich reduziert sein sollte.</p> <p>Den Ergebnissen zum aktuellen Datenschnitt vom 11.09.2023 der Studie MagnetisMM-3 kann entnommen werden, dass 61 Patient:innen (50 %) in der Kohorte A und 83 Patient:innen (44 %) in der Gesamtpopulation länger als 6 Zyklen mit Elranatamab behandelt wurden und ein Ansprechen zeigten. Für diese Patient:innen bestand entsprechend die Möglichkeit einer Änderung des Dosierungsschemas auf eine zweiwöchentliche Verabreichung. Die Anzahl derjenigen Patient:innen, die nach 6 Zyklen Elranatamab von der wöchentlichen zur zweiwöchentlichen Verabreichung wechselten, betrug in der Kohorte A 58 Patient:innen und in der Gesamtpopulation 77 Patient:innen (siehe Tabelle 3). Dies entspricht einem Anteil von 95 % für die Kohorte A und 93 % der Patient:innen in der Gesamtpopulation, die nach mehr als 6 Zyklen Behandlung mit Elranatamab weiterhin ein Ansprechen zeigten.</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Lediglich 3 Patient:innen in der Kohorte A und 4 Patient:innen in der Gesamtpopulation wechselten zurück auf die wöchentliche Verabreichung (siehe Tabelle 3). Gemäß Studienbericht war ein Wechsel zurück auf eine wöchentliche Verabreichung bei Patient:innen vorgesehen, die eine Erhöhung der Krankheitslast zeigten, welche jedoch noch nicht als ein Krankheitsprogress gemäß der IMWG-Kriterien bewertet werden konnte (21).</p> <p>Die mediane Behandlungsdauer betrug in der Studie MagnetisMM-3 für Patient:innen mit partiellem Ansprechen oder besser 14,1 Monate in der Kohorte A und 13,6 Monate in der Gesamtpopulation. Insgesamt wurden 77,3 % der Patient:innen in Kohorte A und 78 % der Gesamtpopulation mindestens 6 Monate lang mit Elranatamab behandelt und waren demzufolge für die Umstellung auf eine zweiwöchentliche Verabreichung geeignet. Bei Patient:innen mit keinem oder schlechterem Ansprechen als ein partielles Ansprechen und die dementsprechend nicht für die Umstellung auf eine zweiwöchentliche Verabreichung ab Woche 25 geeignet waren, lag die mediane Behandlungsdauer lediglich bei 1,2 Monaten sowohl in der Kohorte A als auch in der Gesamtpopulation. Bei Patient:innen mit stabiler Erkrankung, die ebenfalls nicht für die zweiwöchentliche Verabreichung ab Woche 25 geeignet waren, lag die mediane Behandlungsdauer bei 1,8 Monaten in der Kohorte A und bei 2,0 Monaten in der</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtpopulation. Nur ein Patient mit stabiler Erkrankung wurde mindestens 6 Monate behandelt (siehe Tabelle 3). Die Behandlung jener Patient:innen, die für eine Fortführung der wöchentlichen Verabreichung von Elranatamab ab Woche 25 infrage kämen, wurde dementsprechend bereits vor Woche 25 beendet. Für den Großteil der Patient:innen mit ausreichend langer Behandlungsdauer erfolgte dagegen die Umstellung auf die zweiwöchentliche Gabe Elranatamab ab Woche 25.</p> <p>Auf Grundlage der dargestellten Informationen aus der Studie MagnetisMM-3, des angewandten Therapiemanagements gemäß Fachinformation und möglichen Therapieunterbrechungen stellt die zweiwöchentliche Dosierung sogar eher eine Überschätzung der Jahrestherapiekosten als eine Unterschätzung dar.</p> <p>51 Patient:innen (42 %) in der Kohorte A und 66 Patient:innen (35 %) in der Gesamtpopulation wurden länger als 12 Zyklen mit Elranatamab behandelt und zeigten weiterhin ein Ansprechen. Für diese Patient:innen bestand entsprechend die Möglichkeit auf eine Änderung des Dosierungsschemas auf eine vierwöchige Verabreichung. 25 Patient:innen in der Kohorte A und 31 Patient:innen in der Gesamtpopulation wurden nach 12 Zyklen Behandlung mit Elranatamab auf eine vierwöchige Verabreichung umgestellt (siehe Tabelle 3). Dies entspricht 49 % der Patient:innen der Kohorte A und 47 % der Patient:innen in der</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gesamtpopulation, die länger als 12 Zyklen mit Elranatamab behandelt wurden und ein Ansprechen auf die Behandlung mit Elranatamab zeigten. Keine der Patient:innen, die auf das vierwöchige Behandlungsschema umgestellt wurden, wechselten auf das zweiwöchige Behandlungsschema zurück (siehe Tabelle 3).</p> <p>Ausgehend von den genannten Beobachtungen ist davon auszugehen, dass die zweiwöchentliche Verabreichung bei einer Behandlung mit Elranatamab, die länger als 24 Wochen bzw. 6 Zyklen dauert, die realistischste Annahme für die Behandlung mit Elranatamab darstellt. Die Berechnung der Jahrestherapiekosten unter Berücksichtigung der zweiwöchentlichen Verabreichung ab Woche 25 entspricht daher der Versorgungsrealität und stellt entsprechend die bestmögliche Schätzung der Jahrestherapiekosten dar.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten von Elranatamab sollte ab Woche 25 ausschließlich die zweiwöchentliche Verabreichung berücksichtigt werden.</p>	<p><u>Behandlungsdauer:</u></p> <p>Elranatamab</p> <p><u>Behandlungsmodus:</u></p> <p><u>Erhaltungs-Dosierungsschema bei Ansprechen ab Woche 25:</u></p> <p>1 x alle 14 Tage</p>

Tabelle 1: Ergebnisse für die Endpunkte zu Mortalität und Morbidität zum Datenschnitt vom 11.09.2023 der Studie MagnetisMM-3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)
Gesamtüberleben		
Verstorbene Patient:innen, n (%)	60 (48,8)	97 (51,9)
Zensierte Patient:innen, n (%)	63 (51,2)	90 (48,1)
Kein Ereignis bis zum Datenschnitt	59 (48,0)	83 (44,4)
Widerruf der Einwilligungserklärung	4 (3,3)	7 (3,7)
Mediane Zeit bis zum Tod in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	21,88 [13,37; NA]	17,31 [11,73; NA]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI] der Wahrscheinlichkeit nicht zu versterben nach		
3 Monaten	86,9 [79,6; 91,8]	82,8 [76,6; 87,5]
6 Monaten	75,4 [66,8; 82,1]	72,5 [65,5; 78,4]
9 Monaten	69,7 [60,7; 77,0]	66,0 [58,7; 72,3]
12 Monaten	62,2 [53,0; 70,2]	57,1 [49,6; 63,9]
15 Monaten	56,3 [47,0; 64,6]	52,6 [45,1; 59,6]
18 Monaten	52,1 [42,8; 60,6]	48,7 [41,2; 55,7]
24 Monaten	49,3 [39,8; 58,1]	45,3 [37,4; 52,8]

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)
Progressionsfreies Überleben gemäß BICR		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	56 (45,5)	98 (52,4)
Tod	19 (15,4)	31 (16,6)
Progressive Krankheit	37 (30,1)	67 (35,8)
Zensierte Patient:innen, n (%)	67 (54,5)	89 (47,6)
Fehlende oder unzureichende Post-Baseline-Erhebung	2 (1,6)	3 (1,6)
Kein Ereignis bis zum Datenschnitt	47 (38,2)	60 (32,1)
Beginn einer neuen Krebstherapie	15 (12,2)	22 (11,8)
Widerruf der Einwilligungserklärung	3 (2,4)	4 (2,1)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten		
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	17,25 [9,76; NA]	10,02 [5,16; 13,90]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI] der Wahrscheinlichkeit ohne Ereignis zu bleiben nach		
3 Monaten	73,0 [63,9; 80,2]	65,6 [58,0; 72,1]
6 Monaten	63,6 [53,9; 71,8]	55,0 [47,2; 62,2]
9 Monaten	61,7 [52,0; 70,0]	52,5 [44,7; 59,7]
12 Monaten	55,7 [45,8; 64,5]	47,2 [39,4; 54,6]
15 Monaten	50,5 [40,6; 59,5]	42,4 [34,7; 49,9]
18 Monaten	48,3 [38,4; 57,4]	40,9 [33,2; 48,4]
24 Monaten	48,3 [38,4; 57,4]	40,9 [33,2; 48,4]

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)
Zeit bis zur Folgetherapie		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	39 (31,7)	65 (34,8)
Zensierte Patient:innen, n (%)	84 (68,3)	122 (65,2)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [21,16; NA]	NA [14,06; NA]
Zeit bis zum Behandlungsabbruch		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	90 (73,2)	143 (76,5)
Zensierte Patient:innen, n (%)	33 (26,8)	44 (23,5)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	7,89 [4,27; 11,07]	5,09 [3,52; 8,67]
Objektive Ansprechrate		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	75 (61,0)	97 (51,9)
[95 %-KI] ^b	[51,8; 69,6]	[44,5; 59,2]
Minimale Resterkrankungs-Negativitätsrate		
Patient:innen mit sCR/CR und vorhandenem Wert zum MRD-Status	30	33
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	27 (90,0)	29 (87,9)
[95 %-KI] ^b	[73,5; 97,9]	[71,8; 96,6]
Bestes Gesamtansprechen		
Patient:innen mit einem sCR, n (%)	20 (16,3)	20 (10,7)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)
Patient:innen mit einem CR, n (%)	26 (21,1)	34 (18,2)
Patient:innen mit einem VGPR, n (%)	23 (18,7)	36 (19,3)
Patient:innen mit einem PR, n (%)	6 (4,9)	7 (3,7)
Patient:innen mit einem MR, n (%)	0	0
Patient:innen mit einer SD, n (%)	21 (17,1)	38 (20,3)
Patient:innen mit einem PD, n (%)	22 (17,9)	40 (21,4)
Nicht auswertbar, n (%)	5 (4,1)	12 (6,4)
Komplette Ansprechrate		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	46 (37,4)	54 (28,9)
[95 %-KI] ^b	[28,8; 46,6]	[22,5; 35,9]
Sehr gutes partielles Ansprechen oder besser		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	69 (56,1)	90 (48,1)
[95 %-KI] ^b	[46,9; 65,0]	[40,8; 55,5]
CBR		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	75 (61,0)	97 (51,9)
[95 %-KI] ^b	[51,8; 69,6]	[44,5; 59,2]
Zeit bis zum besten Ansprechen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	75 (61,0)	97 (51,9)
Zensierte Patient:innen, n (%)	48 (39,0)	90 (48,1)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	5,59 [4,90; 6,51]	5,82 [5,52; 6,90]
Zeit bis zum Ansprechen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	75 (61,0)	97 (51,9)
Zensierte Patient:innen, n (%)	48 (39,0)	90 (48,1)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	1,87 [1,38; 2,10]	2,53 [1,91; 2,83]
Zeit bis zum kompletten Ansprechen		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	46 (37,4)	54 (28,9)
Zensierte Patient:innen, n (%)	77 (62,6)	133 (71,1)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	12,02 [8,31; 13,17]	12,75 [11,10; 14,88]
Zeit bis zum sehr guten partiellen Ansprechen oder besser		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	69 (56,1)	90 (48,1)
Zensierte Patient:innen, n (%)	54 (43,9)	97 (51,9)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	3,29 [2,83; 4,83]	4,01 [3,29; 5,55]
Dauer des Ansprechens		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	22 (29,3)	28 (28,9)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)
Zensierte Patient:innen, n (%)	53 (70,7)	69 (71,1)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Dauer des kompletten Ansprechens		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	4 (8,7)	5 (9,3)
Zensierte Patient:innen, n (%)	42 (91,3)	49 (90,7)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
<p>Quelle: Anlage C – Ergebnisse der Zusatzanalysen Datenschnitt: 11.09.2023</p> <p>a: Anzahl der Patient:innen im SAS. b: Exaktes Clopper-Pearson 95 %-KI der Ereignisrate</p> <p>BICR: Verblindetes zentrales Bewertungskomitee (<i>Blinded Independent Central Review</i>); CBR: <i>Clinical Benefit Rate</i>; KI: Konfidenzintervall; CR: Komplettes Ansprechen (<i>Complete Response</i>); MR: Minimales Ansprechen (<i>Minimal Response</i>); N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>); OS: Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>); PD: Progressive Erkrankung (<i>Progressive Disease</i>); PR: Partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>); SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i>; sCR: Stringentes komplettes Ansprechen (<i>Stringent Complete Response</i>); SD: Stabile Erkrankung (<i>Stable Disease</i>); VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (<i>Very Good Partial Response</i>)</p>		

Tabelle 2: Ergebnisse für ausgewählte Endpunkte zu Verträglichkeit zum Datenschnitt vom 11.09.2023 der Studie MagnetisMM-3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)
UE (Gesamtraten)		
UE jeglichen Schweregrads		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	123 (100,0)	187 (100,0)
Zensierte Patient:innen, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	0,07 [NA; NA]	0,07 [0,03; 0,07]
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	113 (91,9)	171 (91,4)
Zensierte Patient:innen, n (%)	10 (8,1)	16 (8,6)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	0,23 [0,13; 0,49]	0,23 [0,13; 0,36]
SUE		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	93 (75,6)	140 (74,9)
Zensierte Patient:innen, n (%)	30 (24,4)	47 (25,1)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	3,02 [1,77; 4,57]	2,17 [1,35; 4,21]

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)
UE, die zum Therapieabbruch führten		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	28 (22,8)	45 (24,1)
Zensierte Patient:innen, n (%)	95 (77,2)	142 (75,9)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [18,69; NA]	NA [NA; NA]
UE, die zum Tod führten (CTCAE Grad 5)		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	25 (20,3)	42 (22,5)
Zensierte Patient:innen, n (%)	98 (79,7)	145 (77,5)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
UE von besonderem Interesse		
Zytokin-Freisetzungssyndrom		
Gesamtrate		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	71 (57,7)	110 (58,8)
Zensierte Patient:innen, n (%)	52 (42,3)	77 (41,2)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	0,16 [0,10; NA]	0,16 [0,10; 0,36]

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)
Differenziert nach Schweregrad: schwer (CTCAE Grad ≥ 3)		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	0 (0,0)	1 (0,5)
Zensierte Patient:innen, n (%)	123 (100,0)	186 (99,5)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Differenziert nach Schweregrad: schwerwiegend		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	16 (13,0)	23 (12,3)
Zensierte Patient:innen, n (%)	107 (87,0)	164 (87,7)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Immuneffektorzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom		
Gesamtrate		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	6 (4,9)	8 (4,3)
Zensierte Patient:innen, n (%)	117 (95,1)	179 (95,7)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Differenziert nach Schweregrad: schwer		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	0 (0,0)	2 (1,1)
Zensierte Patient:innen, n (%)	123 (100,0)	185 (98,9)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Differenziert nach Schweregrad: schwerwiegend		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	0 (0,0)	2 (1,1)
Zensierte Patient:innen, n (%)	123 (100,0)	185 (98,9)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
Periphere Neuropathie		
Gesamtrate		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	29 (23,6)	42 (22,5)
Zensierte Patient:innen, n (%)	94 (76,4)	145 (77,5)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [23,46; NA]	NA [23,46; NA]
Differenziert nach Schweregrad: schwer (CTCAE Grad ≥ 3)		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	2 (1,6)	3 (1,6)
Zensierte Patient:innen, n (%)	121 (98,4)	184 (98,4)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)
Differenziert nach Schweregrad: schwerwiegend		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	1 (0,8)	2 (1,1)
Zensierte Patient:innen, n (%)	122 (99,2)	185 (98,9)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]
UE nach SOC (Auswahl)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Gesamtrate		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	86 (69,9)	133 (71,1)
Zensierte Patient:innen, n (%)	37 (30,1)	54 (28,9)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	2,92 [2,20; 4,21]	2,53 [1,94; 3,48]
Differenziert nach Schweregrad: schwer (CTCAE Grad ≥ 3)		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	58 (47,2)	84 (44,9)
Zensierte Patient:innen, n (%)	65 (52,8)	103 (55,1)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	9,13 [6,05; 12,25]	9,33 [6,83; 12,25]
Differenziert nach Schweregrad: schwerwiegend		
Patient:innen mit Ereignis, n (%)	63 (51,2)	90 (48,1)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)
Zensierte Patient:innen, n (%)	60 (48,8)	97 (51,9)
Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	7,82 [4,90; 9,82]	7,95 [5,26; 10,91]
<p>Quelle: Anlage C – Ergebnisse der Zusatzanalysen Datenschnitt: 11.09.2023 a: Anzahl der Patient:innen im SAS. CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; NA: Nicht erreicht (<i>Not Applicable</i>); SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i>; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 3: Behandlungsdauer zum Datenschnitt vom 11.09.2023 der Studie MagnetisMM-3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)
Behandlungsdauer in Zyklen^b		
MW (SD)	10,9 (9,79)	9,6 (9,26)
Median (Min; Max)	6,0 (1; 33)	5,0 (1; 33)
Behandlungsdauer nach Zyklus^b, n (%)		
Zyklus 1	123 (100,0)	187 (100,0)
Zyklus 2	106 (86,2)	155 (82,9)
Zyklus 3	84 (68,3)	123 (65,8)
Zyklus 4	72 (58,5)	104 (55,6)
Zyklus 5	69 (56,1)	98 (52,4)
Zyklus 6	65 (52,8)	90 (48,1)
Zyklus 7	61 (49,6)	83 (44,4)
Zyklus 8	59 (48,0)	80 (42,8)
Zyklus 9	58 (47,2)	78 (41,7)
Zyklus 10	56 (45,5)	75 (40,1)
Zyklus 11	51 (41,5)	66 (35,3)
Zyklus 12 und länger	51 (41,5)	66 (35,3)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)
Änderung des Dosierungsschemas		
Patient:innen, die nach 6 Zyklen ^b Behandlung von der wöchentlichen auf die zweiwöchentliche Verabreichung wechselten, n (%)	58 (47,2)	77 (41,2)
Patient:innen, die von der wöchentlichen auf die zweiwöchentliche Verabreichung wechselten und wieder zu einer wöchentlichen Verabreichung zurückkehrten, n (%)	3 (2,4)	4 (2,1)
Patient:innen, die nach 12 Zyklen ^b Behandlung von der zweiwöchentlichen auf die vierwöchentliche Verabreichung wechselten, n (%)	25 (20,3)	31 (16,6)
Patient:innen, die von der zweiwöchentlichen auf die vierwöchentlichen Verabreichung wechselten und wieder zu einer zweiwöchentlichen Verabreichung zurückkehrten, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
Behandlungsdauer nach Ansprechen in Monaten		
Patient:innen mit PR oder besser^c		
n	75	97
MW (SD)	14,4 (8,0)	14,2 (7,6)
Median (Min; Max)	14,1 (1,2; 29,5)	13,6 (1,2; 29,5)
Behandlungsdauer nach Monaten, n (%)		
< 1 Monat	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 1 Monat	75 (100,0)	97 (100,0)
≥ 2 Monate	71 (94,7)	93 (95,9)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)
≥ 3 Monate	67 (89,3)	89 (91,8)
≥ 4 Monate	66 (88,0)	86 (88,7)
≥ 5 Monate	62 (82,7)	82 (84,5)
≥ 6 Monate	58 (77,3)	76 (78,4)
≥ 7 Monate	58 (77,3)	76 (78,4)
Patient:innen ohne oder schlechterem Ansprechen als PR^d		
n	48	90
MW (SD)	1,8 (3,5)	2,0 (3,2)
Median (Min; Max)	1,2 (0,0; 24,9)	1,2 (0,0; 24,9)
Behandlungsdauer nach Monaten, n (%)		
< 1 Monat	21 (43,8)	38 (42,2)
≥ 1 Monat	27 (56,3)	52 (57,8)
≥ 2 Monate	10 (20,8)	25 (27,8)
≥ 3 Monate	4 (8,3)	14 (15,6)
≥ 4 Monate	3 (6,3)	9 (10,0)
≥ 5 Monate	1 (2,1)	5 (5,6)
≥ 6 Monate	1 (2,1)	4 (4,4)
≥ 7 Monate	1 (2,1)	3 (3,3)

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Kohorte A (N ^a = 123)	Elranatamab Gesamtpopulation (N ^a = 187)
Patient:innen mit SD		
n	21	38
MW (SD)	2,8 (5,2)	3,4 (4,5)
Median (Min; Max)	1,8 (0,3; 24,9)	2,0 (0,3; 24,9)
Behandlungsdauer nach Monaten, n (%)		
< 1 Monat	6 (28,6)	7 (18,4)
≥ 1 Monat	15 (71,4)	31 (81,6)
≥ 2 Monate	8 (38,1)	19 (50,0)
≥ 3 Monate	3 (14,3)	12 (31,6)
≥ 4 Monate	3 (14,3)	9 (23,7)
≥ 5 Monate	1 (4,8)	5 (13,2)
≥ 6 Monate	1 (4,8)	4 (10,5)
≥ 7 Monate	1 (4,8)	3 (7,9)
<p>Quelle: Anlage C – Ergebnisse der Zusatzanalysen Datenschnitt: 11.09.2023 a: Anzahl der Patient:innen im SAS. b: Ein Zyklus umfasste eine Behandlungsdauer von 4 Wochen. c: Patient:innen mit PR, VGPR, CR oder sCR. d: Patient:innen mit MR, SD oder nicht auswertbarem Ansprechen. Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl der in der Analyse eingeschlossenen Patient:innen; n: Anzahl der Patient:innen mit Ereignis; PD: Progressive Erkrankung (<i>Progressive Disease</i>); PR: Partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>); SAS: <i>Safety-Analysis-Set</i>; sCR: Stringentes komplettes</p>		

Studie MagnetisMM-3	Elranatamab Kohorte A (N^a = 123)	Elranatamab Gesamtpopulation (N^a = 187)
<p>Ansprechen (<i>Stringent Complete Response</i>); SD: <i>Standard Deviation</i>; SD: <i>Stabile Erkrankung (Stable Disease)</i>; VGPR: <i>Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)</i>.</p>		

Literaturverzeichnis

1. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation ELREXFIO® 40 mg/ml Injektionslösung: Stand: Dezember 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/024235>. [Zugriff am: 30.04.2024].
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Elranatamab (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elranatamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien). 2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1051/>. [Zugriff am: 30.04.2024].
4. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos M-V, et al. Multiple myeloma. *Nat Rev Dis Primers*. 2017; 3):17046. doi:10.1038/nrdp.2017.46.
5. Costa LJ, Brill IK, Omel J, Godby K, Kumar SK, Brown EE. Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States. *Blood advances*. 2017; 1(4):282–7. doi:10.1182/bloodadvances.2016002493.
6. European Medicines Agency (EMA). Medicines. 2024. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/search?search_api_fulltext=multiple%20myeloma&f%5B0%5D=ema_search_categories%3A83&f%5B1%5D=ema_medicine_bundle%3Aema_medicine&f%5B2%5D=ema_med_status%3A100108&landing_from=73303. [Zugriff am: 30.04.2024].
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien). 2022. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/781/>. [Zugriff am: 30.04.2024].
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Melphalanflufenamid (Multiples Myelom (nach mind. 3 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason)). 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/883/>. [Zugriff am: 30.04.2024].
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Selinexor (Multiples Myelom (mind. 4 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason)). 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/885/>. [Zugriff am: 30.04.2024].
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ciltacabtagen autoleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien). 2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/924/>. [Zugriff am: 30.04.2024].
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Talquetamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien). 2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/997/>. [Zugriff am: 30.04.2024].
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Teclistamab (Multiples Myelom, mind. 3

- Vortherapien). 2024. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/989/>. [Zugriff am: 30.04.2024].
13. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik: Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom. 2022. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf. [Zugriff am: 30.04.2024].
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Multiples Myelom: Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html#head-disclosure-conflicts>. [Zugriff am: 30.04.2024].
15. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson LD, Baljevic M, Baz R, et al. Multiple Myeloma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN. 2023; 21(12):1281–301. doi:10.6004/jnccn.2023.0061.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V): Teclistamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien): Vom 15. Februar 2024. 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10385/2024-02-15_AM-RL-XII_Teclistamab_D-978_ZD.pdf. [Zugriff am: 30.04.2024].
17. Tomasson MH, Iida S, Niesvizky R, Mohty M, Bahlis NJ, Martinez-Lopez J, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Elranatamab Monotherapy in the Phase 2 MagnetisMM-3 Trial in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. 2023. Verfügbar unter: https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/ASH2023/aula/-SUN_3385_ASH2023.pdf. [Zugriff am: 30.04.2024].
18. Pfizer Pharma GmbH. Elranatamab (ELREXFIO®) - Modul 4 A. Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. 2024.
19. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. Elrexfio. International non-proprietary name: Elranatamab. Procedure No. EMEA/H/C/005908/0000. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elrexfio-epar-public-assessment-report_en.pdf. [Zugriff am: 30.04.2024].
20. Pfizer Inc. Final Protocol Amendment 10: MAGNETISMM-3 AN OPEN-LABEL, MULTICENTER, NON-RANDOMIZED PHASE 2 STUDY OF ELRANATAMAB (PF-06863135) MONOTHERAPY IN PARTICIPANTS WITH MULTIPLE MYELOMA WHO ARE REFRACTORY TO AT LEAST ONE PROTEASOME INHIBITOR, ONE IMMUNOMODULATORY DRUG AND ONE ANTI-CD38 ANTIBODY 2023.
21. Pfizer Inc. Final Clinical Study Report MagnetisMM-3: An Open-Label, Multicenter, Non-Randomized Phase 2 Study of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy in Participants With

Multiple Myeloma Who Are Refractory to at Least One Proteasome Inhibitor, One Immunomodulatory Drug and One Anti-CD38 Antibody 2022.

Anlage A: Ergebnisse der Hauptanalysen zu den patientenrelevanten Endpunkten der Kohorte A zum Datenschnitt vom 11.09.2023 der Studie MagnetisMM-3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Inhaltsverzeichnis

<u>Table 4.1.1. Overall Survival (OS) - Safety Analysis Set</u>	157
<u>Figure 4.1.1. Kaplan-Meier curve - Overall Survival (OS) - Safety Analysis Set</u>	158
<u>Table 4.2.1. Progression-Free Survival (PFS) by BICR - Safety Analysis Set</u>	159
<u>Figure 4.2.1. Kaplan-Meier curve - Progression-Free Survival (PFS) by BICR - Safety Analysis Set</u>	160
<u>Table 5.2.1. Analysis of Objective Response [sCR+CR+VGPR+PR] Rate by BICR - overall - Safety set</u>	161
<u>Table 5.2.5. Analysis of Minimal Residual Disease [MRD] Negativity Rate by BICR - overall and by subgroups - Safety set</u>	161
<u>Table 6.1.1.1. Analysis of adverse events - Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - Safety Set</u>	162
<u>Figure 6.1.1.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - Safety Set</u>	163
<u>Table 6.1.2.1. Analysis of adverse events - Treatment Emergent Serious Adverse Events [SAE] - Safety Set</u>	164
<u>Figure 6.1.2.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Treatment Emergent Serious Adverse Events [SAE] - Safety Set</u>	165
<u>Table 6.1.3.1. Analysis of adverse events - Treatment Emergent Severe AE [grade >=3] - Safety Set</u>	166
<u>Figure 6.1.3.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Treatment Emergent Severe AE [grade >=3] - Safety Set</u>	167
<u>Table 6.1.4.1. Analysis of adverse events - Treatment Emergent AE resulting in death - Safety Set</u>	168
<u>Figure 6.1.4.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Treatment Emergent AE resulting in death - Safety Set</u>	169
<u>Table 6.1.5.1. Analysis of adverse events - Treatment Emergent leading to study treatment discontinuation - Safety Set</u>	170
<u>Figure 6.1.5.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Treatment Emergent leading to study treatment discontinuation - Safety Set</u>	171
<u>Table 6.1.9.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Safety Set</u>	172
<u>Figure 6.1.9.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Safety Set</u>	173
<u>Table 6.1.10.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Serious Adverse Events - Safety Set</u>	174
<u>Figure 6.1.10.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Serious Adverse Events - Safety Set</u>	175
<u>Table 6.1.11.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Severe (grade >=3) Adverse Events - - Safety Set</u>	176
<u>Figure 6.1.11.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Severe (grade >=3) Adverse Events - - Safety Set</u>	177
<u>Table 6.1.12.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Safety Set</u>	178
<u>Figure 6.1.12.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Safety Set ...</u>	179

<u>Table 6.1.13.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Serious Adverse Events - - Safety Set.....</u>	180
<u>Figure 6.1.13.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Serious Adverse Events - - Safety Set.....</u>	181
<u>Table 6.1.14.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Severe (grade ≥ 3) Adverse Events - - Safety Set.....</u>	182
<u>Figure 6.1.14.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Severe (grade ≥ 3) Adverse Events - - Safety Set.....</u>	183
<u>Table 6.1.15.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Safety Set.....</u>	184
<u>Figure 6.1.15.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Safety Set</u>	185
<u>Table 6.1.16.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Serious Adverse Events - Safety Set</u>	186
<u>Figure 6.1.16.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Serious Adverse Events - Safety Set</u>	187
<u>Table 6.1.17.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Severe (grade ≥ 3) Adverse Events - Safety Set</u>	188
<u>Figure 6.1.17.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Severe (grade ≥ 3) Adverse Events - Safety Set.....</u>	189

TABLE 1003.4.1.1
 Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A
 Table 4.1.1. Overall Survival (OS) - Safety Analysis Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=123)
n	123
Number of subjects with events, n (%)	60 (48.8%)
Number of censored cases, n (%)	63 (51.2%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	14.78 (0.75)
25 th percentile	6.70 [3.61;9.76]
Median [95% CI]	21.88 [13.37;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]
Event and Censoring descriptions	
Death (event)	60 (48.8%)
Ongoing and no death (censor)	59 (48.0%)
Withdrawal of consent (censor)	4 (3.3%)
Kaplan-Meier estimates (% event-free) at timepoints (with 95% CI)	
At 3 Months	86.9% [79.6% ; 91.8%]
At 6 Months	75.4% [66.8% ; 82.1%]
At 9 Months	69.7% [60.7% ; 77.0%]
At 12 Months	62.2% [53.0% ; 70.2%]
At 15 Months	56.3% [47.0% ; 64.6%]
At 18 Months	52.1% [42.8% ; 60.6%]
At 24 Months	49.3% [39.8% ; 58.1%]
At 30 Months	49.3% [39.8% ; 58.1%]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
 Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.
 The 95% confidence intervals of the Kaplan-Meier estimates at specific timepoints were calculated using the Greenwood formula.

FIGURE 1003.4.1.1
Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A
Figure 4.1.1. Kaplan-Meier curve - Overall Survival (OS) - Safety Analysis Set



TABLE 1003.4.2.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A
Table 4.2.1. Progression-Free Survival (PFS) by BICR - Safety Analysis Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=123)
n	123
Number of subjects with events, n (%)	56 (45.5%)
Number of censored cases, n (%)	67 (54.5%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	11.02 (0.70)
25 th percentile	2.20 [1.08;4.27]
Median [95% CI]	17.25 [9.76;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]
Event and Censoring descriptions	
Death (event)	19 (15.4%)
Progressive disease (event)	37 (30.1%)
Event after missing or inadequate post-baseline as	2 (1.6%)
Ongoing without an event (censor)	47 (38.2%)
Start of new anti-cancer therapy (censor)	15 (12.2%)
Withdrawal of consent (censor)	3 (2.4%)
Kaplan-Meier estimates (% event-free) at timepoints (with 95% CI)	
At 3 Months	73.0% [63.9% ; 80.2%]
At 6 Months	63.6% [53.9% ; 71.8%]
At 9 Months	61.7% [52.0% ; 70.0%]
At 12 Months	55.7% [45.8% ; 64.5%]
At 15 Months	50.5% [40.6% ; 59.5%]
At 18 Months	48.3% [38.4% ; 57.4%]
At 24 Months	48.3% [38.4% ; 57.4%]
At 30 Months	48.3% [38.4% ; 57.4%]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.
The 95% confidence intervals of the Kaplan-Meier estimates at specific timepoints were calculated using the Greenwood formula.

FIGURE 1003.4.2.1
Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A
Figure 4.2.1. Kaplan-Meier curve - Progression-Free Survival (PFS) by BICR - Safety Analysis Set



TABLE 1003.5.2.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Table 5.2.1. Analysis of Objective Response [sCR+CR+VGPR+PR] Rate by BICR - overall - Safety set

Table page 1 of 1.

		PF-06863135 N=123		
Subgroup analysis Subset	Results	N subjects	n (%) with response	Exact Clopper-Pearson 95% CI
Safety set				
	Overall	123	75 (61.0%)	[51.8% ; 69.6%]

Notes:

Objective Response is defined as the total of sCR+CR+VGPR+PR

Abbreviations: BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Confidence Interval; CR: Complete Response; PR: Partial Response; sCR: Stringent Complete Response; VGPR: Very Good Partial Response.

TABLE 1003.5.2.5

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Table 5.2.5. Analysis of Minimal Residual Disease [MRD] Negativity Rate by BICR - overall and by subgroups - Safety set

Table page 1 of 1.

		PF-06863135 N=123		
Subgroup analysis Subset	Results	N subjects	n (%) with response	Exact Clopper-Pearson 95% CI
Safety set				
	Overall	30	27 (90.0%)	[73.5% ; 97.9%]

Notes:

Number of subjects is defined as subjects with sCR/CR. Subjects were considered MRD-negative if at least one negative MRD status was assessed.

Abbreviations: BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Confidence Interval.

TABLE 1003.6.1.1.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Table 6.1.1.1. Analysis of adverse events - Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - Safety Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=123)
n	123
Number of subjects with events, n (%)	123 (100.0%)
Number of censored cases, n (%)	0 (0.0%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	0.10 (0.02)
25 th percentile	0.00 [NE;NE]
Median [95% CI]	0.07 [NE;NE]
75 th percentile	0.10 [0.07;0.10]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.1.1
Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A
Figure 6.1.1.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - Safety Set

Analysis of adverse events - Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)

TABLE 1003.6.1.2.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Table 6.1.2.1. Analysis of adverse events - Treatment Emergent Serious Adverse Events [SAE] - Safety Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=123)
n	123
Number of subjects with events, n (%)	93 (75.6%)
Number of censored cases, n (%)	30 (24.4%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	5.77 (0.61)
25 th percentile	0.50 [0.26;0.72]
Median [95% CI]	3.02 [1.77;4.57]
75 th percentile	12.10 [6.11;14.52]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.2.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Figure 6.1.2.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Treatment Emergent Serious Adverse Events [SAE] - Safety Set

Analysis of adverse events - Treatment Emergent Serious Adverse Events [SAE]

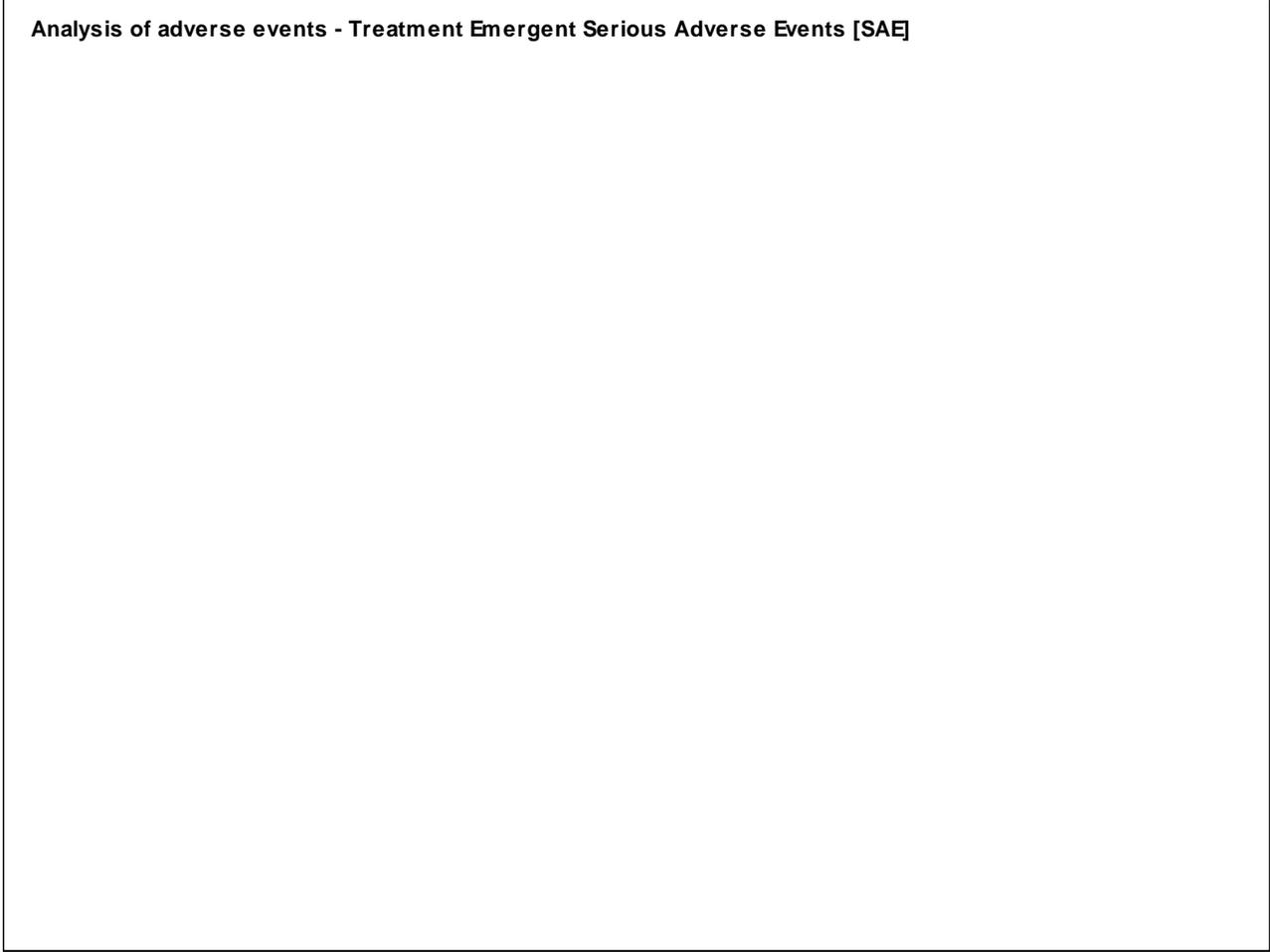


TABLE 1003.6.1.3.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Table 6.1.3.1. Analysis of adverse events - Treatment Emergent Severe AE [grade >=3] - Safety Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=123)
n	123
Number of subjects with events, n (%)	113 (91.9%)
Number of censored cases, n (%)	10 (8.1%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	1.94 (0.37)
25 th percentile	0.10 [0.07;0.10]
Median [95% CI]	0.23 [0.13;0.49]
75 th percentile	2.10 [0.95;3.71]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.3.1
Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A
Figure 6.1.3.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Treatment Emergent Severe AE [grade ≥ 3] - Safety Set

Analysis of adverse events - Treatment Emergent Severe AE [grade ≥ 3]

TABLE 1003.6.1.4.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Table 6.1.4.1. Analysis of adverse events - Treatment Emergent AE resulting in death - Safety Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=123)
n	123
Number of subjects with events, n (%)	25 (20.3%)
Number of censored cases, n (%)	98 (79.7%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	11.29 (0.42)
25 th percentile	12.20 [7.66;NE]
Median [95% CI]	NYR [NE;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached. Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.4.1
Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A
Figure 6.1.4.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Treatment Emergent AE resulting in death - Safety Set

Analysis of adverse events - Treatment Emergent AE resulting in death

TABLE 1003.6.1.5.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Table 6.1.5.1. Analysis of adverse events - Treatment Emergent leading to study treatment discontinuation - Safety Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=123)
n	123
Number of subjects with events, n (%)	28 (22.8%)
Number of censored cases, n (%)	95 (77.2%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	14.84 (0.66)
25 th percentile	11.10 [7.66;15.44]
Median [95% CI]	NYR [18.69;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.5.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Figure 6.1.5.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Treatment Emergent leading to study treatment discontinuation - Safety Set

Analysis of adverse events - Treatment Emergent leading to study treatment discontinuation



TABLE 1003.6.1.9.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Table 6.1.9.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Safety Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=123)
n	123
Number of subjects with events, n (%)	71 (57.7%)
Number of censored cases, n (%)	52 (42.3%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	0.41 (0.03)
25 th percentile	0.10 [NE;NE]
Median [95% CI]	0.16 [0.10;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.9.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Figure 6.1.9.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Safety Set

Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS)

TABLE 1003.6.1.10.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Table 6.1.10.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Serious Adverse Events - Safety Set
Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=123)
n	123
Number of subjects with events, n (%)	16 (13.0%)
Number of censored cases, n (%)	107 (87.0%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	4.38 (0.15)
25 th percentile	NYR [NE;NE]
Median [95% CI]	NYR [NE;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.10.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Figure 6.1.10.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Serious Adverse Events - Safety Set

Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Serious Adv Events

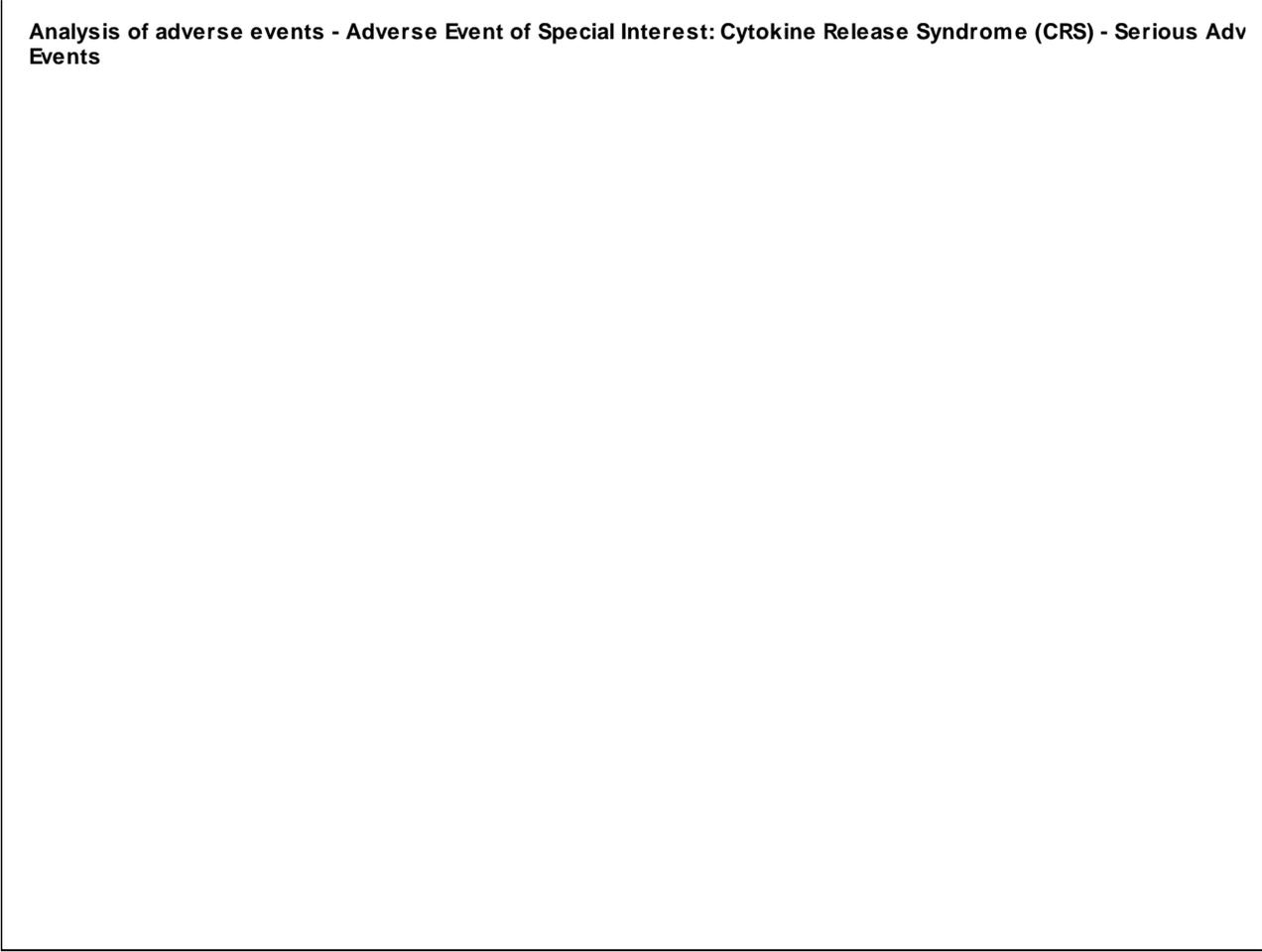


TABLE 1003.6.1.11.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Table 6.1.11.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Severe (grade >=3) Adverse Events - - Safety Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=123)
n	123
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0%)
Number of censored cases, n (%)	123 (100.0%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	.
25 th percentile	NYR [NE;NE]
Median [95% CI]	NYR [NE;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached. Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.11.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Figure 6.1.11.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Severe (grade ≥ 3) Adverse Events - - Safety Set

Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Severe (grade ≥ 3) Adverse Events -

TABLE 1003.6.1.12.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Table 6.1.12.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Safety Set
Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=123)
n	123
Number of subjects with events, n (%)	6 (4.9%)
Number of censored cases, n (%)	117 (95.1%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	0.79 (0.01)
25 th percentile	NYR [NE;NE]
Median [95% CI]	NYR [NE;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.12.1
Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A
Figure 6.1.12.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Safety Set

Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS)

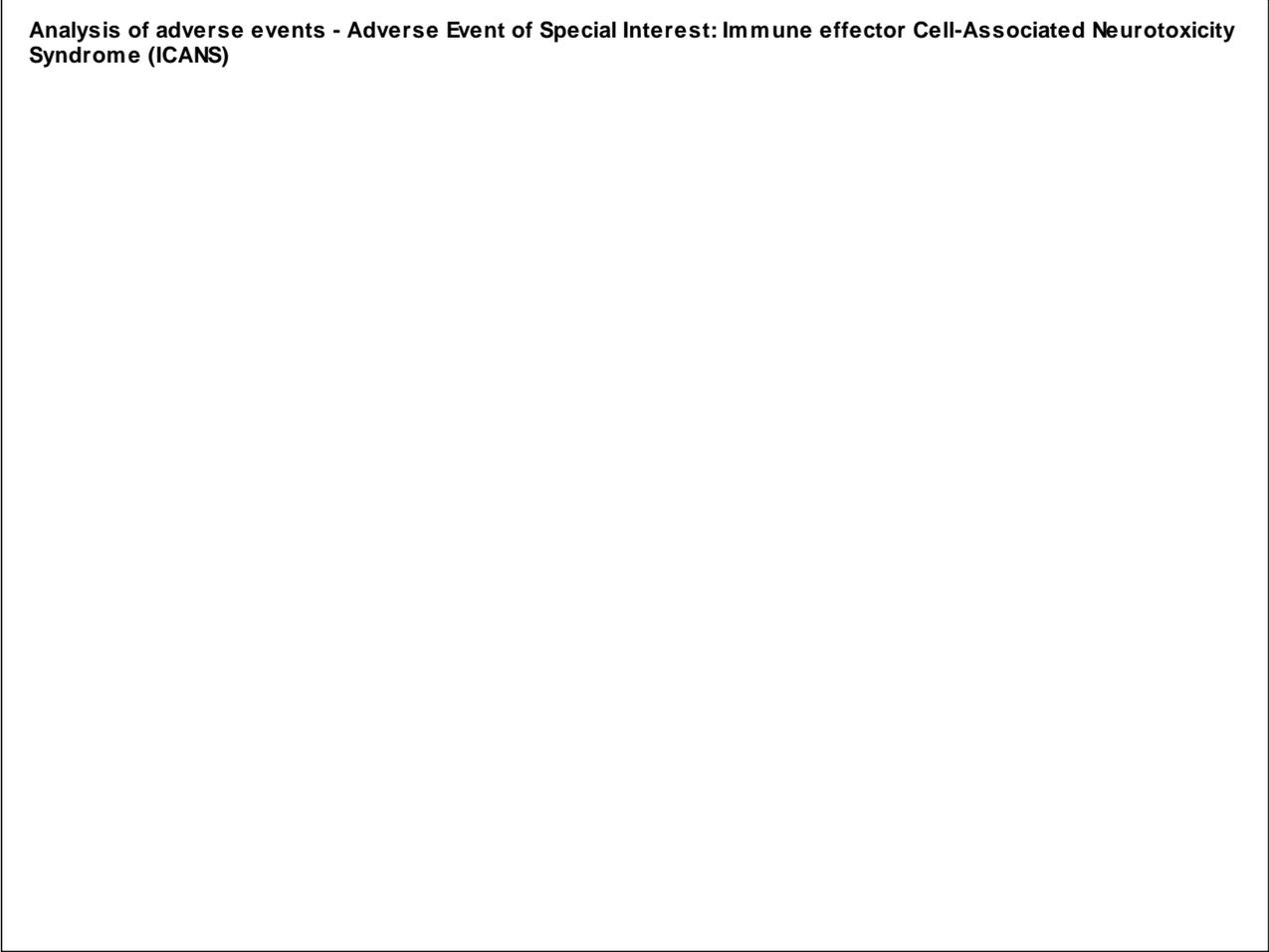


TABLE 1003.6.1.13.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Table 6.1.13.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Serious Adverse Events - - Safety Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=123)
n	123
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0%)
Number of censored cases, n (%)	123 (100.0%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	.
25 th percentile	NYR [NE;NE]
Median [95% CI]	NYR [NE;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.13.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Figure 6.1.13.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Serious Adverse Events - - Safety Set

Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Serious Adverse Events -

TABLE 1003.6.1.14.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Table 6.1.14.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Severe (grade >=3) Adverse Events - - Safety Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=123)
n	123
Number of subjects with events, n (%)	0 (0.0%)
Number of censored cases, n (%)	123 (100.0%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	.
25 th percentile	NYR [NE;NE]
Median [95% CI]	NYR [NE;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.14.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Figure 6.1.14.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Severe (grade ≥ 3) Adverse Events - - Safety Set

Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Severe (grade ≥ 3) Adverse Events -

TABLE 1003.6.1.15.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Table 6.1.15.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Safety Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=123)
n	123
Number of subjects with events, n (%)	29 (23.6%)
Number of censored cases, n (%)	94 (76.4%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	17.12 (1.03)
25 th percentile	5.80 [4.04;17.54]
Median [95% CI]	NYR [23.46;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.15.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Figure 6.1.15.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Safety Set

Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy

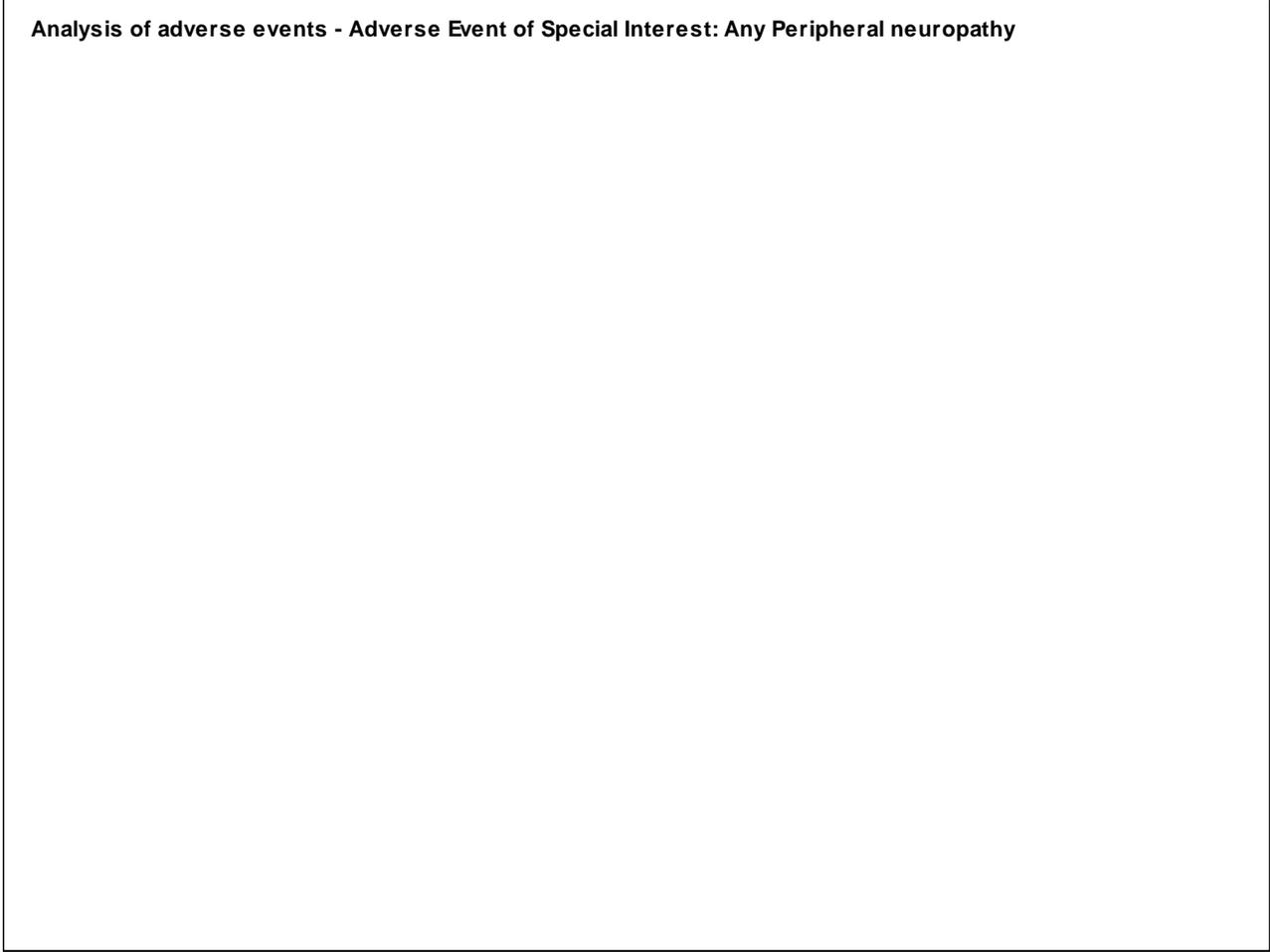


TABLE 1003.6.1.16.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Table 6.1.16.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Serious Adverse Events - Safety Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=123)
n	123
Number of subjects with events, n (%)	1 (0.8%)
Number of censored cases, n (%)	122 (99.2%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	1.94 (.)
25 th percentile	NYR [NE;NE]
Median [95% CI]	NYR [NE;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.16.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Figure 6.1.16.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Serious Adverse Events - Safety Set

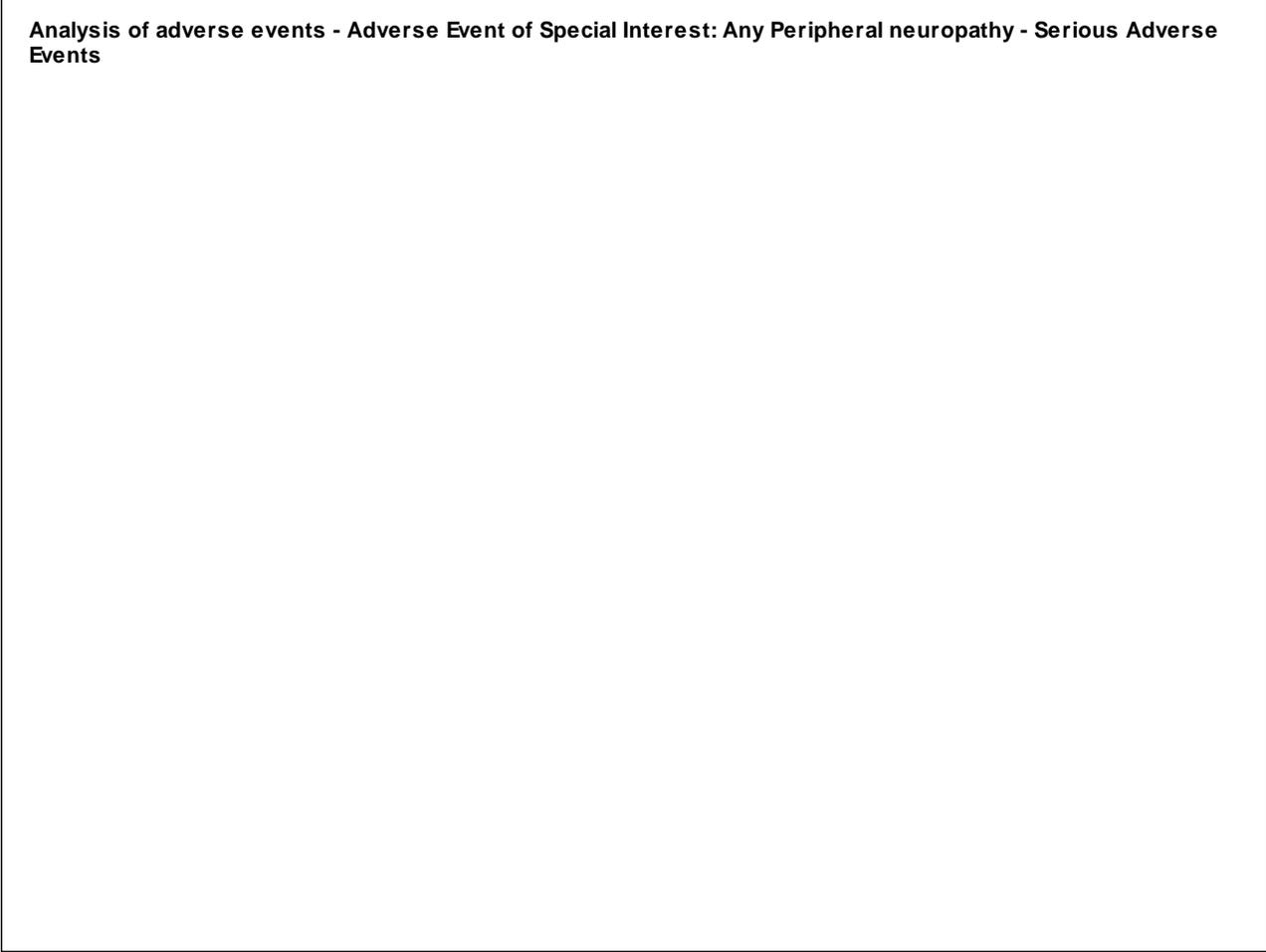


TABLE 1003.6.1.17.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Table 6.1.17.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Severe (grade >=3) Adverse Events - Safety Set
Table page 1 of 1.

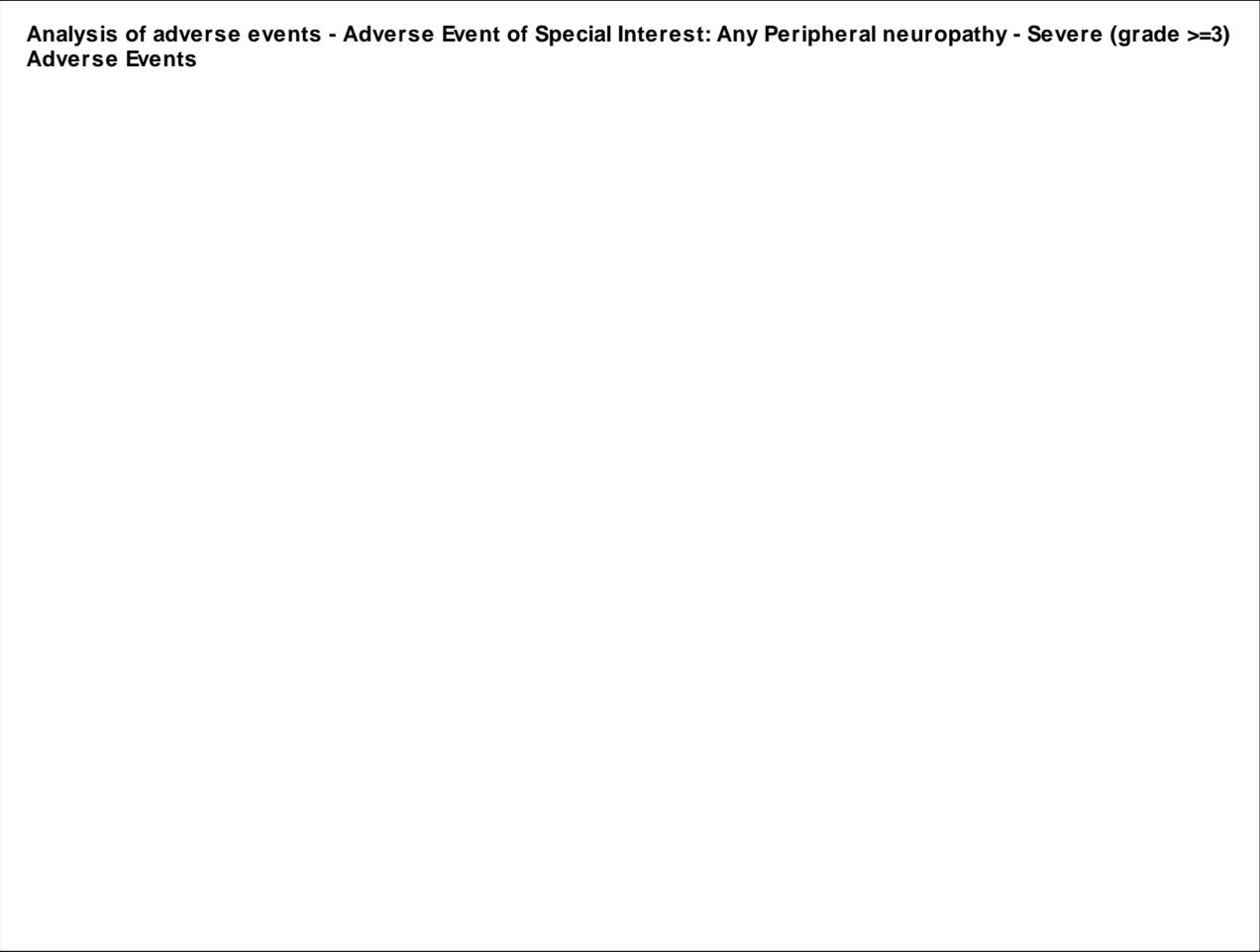
Parameter	PF-06863135 (N=123)
n	123
Number of subjects with events, n (%)	2 (1.6%)
Number of censored cases, n (%)	121 (98.4%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	6.01 (0.06)
25 th percentile	NYR [NE;NE]
Median [95% CI]	NYR [NE;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.17.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut Cohort A

Figure 6.1.17.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Severe (grade ≥ 3) Adverse Events - Safety Set



Anlage B: Ergebnisse der Hauptanalysen zu den patientenrelevanten Endpunkten der Gesamtpopulation zum Datenschnitt vom 11.09.2023 der Studie MagnetisMM-3 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Inhaltsverzeichnis

<u>Table 4.1.1. Overall Survival (OS) - Safety Analysis Set</u>	Fehler! Textmarke nicht definiert.
<u>Figure 4.1.1. Kaplan-Meier curve - Overall Survival (OS) - Safety Analysis Set</u>	193
<u>Table 4.2.1. Progression-Free Survival (PFS) by BICR - Safety Analysis Set</u> ...	Fehler! Textmarke nicht definiert.
<u>Figure 4.2.1. Kaplan-Meier curve - Progression-Free Survival (PFS) by BICR - Safety Analysis Set</u>	195
<u>Table 5.2.1. Analysis of Objective Response [sCR+CR+VGPR+PR] Rate by BICR - overall - Safety set</u>	196
<u>Table 5.2.5. Analysis of Minimal Residual Disease [MRD] Negativity Rate by BICR - overall - Safety set</u>	197
<u>Table 6.1.1.1. Analysis of adverse events - Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - Safety Set</u>	197
<u>Figure 6.1.1.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - Safety Set</u>	198
<u>Table 6.1.2.1. Analysis of adverse events - Treatment Emergent Serious Adverse Events [SAE] - Safety Set</u>	199
<u>Figure 6.1.2.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Treatment Emergent Serious Adverse Events [SAE] - Safety Set</u>	200
<u>Table 6.1.3.1. Analysis of adverse events - Treatment Emergent Severe AE [grade >=3] - Safety Set</u>	201
<u>Figure 6.1.2.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Treatment Emergent Serious Adverse Events [SAE] - Safety Set</u>	202
<u>Table 6.1.4.1. Analysis of adverse events - Treatment Emergent AE resulting in death - Safety Set</u>	203
<u>Figure 6.1.4.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Treatment Emergent AE resulting in death - Safety Set</u>	204
<u>Table 6.1.5.1. Analysis of adverse events - Treatment Emergent leading to study treatment discontinuation - Safety Set</u>	205
<u>Figure 6.1.5.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Treatment Emergent leading to study treatment discontinuation - Safety Set</u>	206
<u>Table 6.1.9.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Safety Set</u>	207
<u>Figure 6.1.9.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Safety Set</u>	208
<u>Table 6.1.10.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Serious Adverse Events - Safety Set</u>	209
<u>Figure 6.1.10.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Serious Adverse Events - Safety Set</u>	210
<u>Table 6.1.11.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Severe (grade >=3) Adverse Events - Safety Set</u>	211
<u>Figure 6.1.11.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Severe (grade >=3) Adverse Events - Safety Set</u>	212
<u>Table 6.1.12.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Safety Set</u>	213
<u>Figure 6.1.12.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Safety Set</u> ...	214

<u>Table 6.1.13.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Serious Adverse Events - Safety Set</u>	215
<u>Figure 6.1.13.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Serious Adverse Events - Safety Set</u>	216
<u>Table 6.1.14.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Severe (grade ≥ 3) Adverse Events - Safety Set</u>	217
<u>Figure 6.1.14.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Severe (grade ≥ 3) Adverse Events - Safety Set</u>	218
<u>Table 6.1.15.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Safety Set</u>	219
<u>Figure 6.1.15.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Safety Set</u>	220
<u>Table 6.1.16.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Serious Adverse Events - Safety Set</u>	221
<u>Figure 6.1.16.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Serious Adverse Events - Safety Set</u>	222
<u>Table 6.1.17.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Severe (grade ≥ 3) Adverse Events - Safety Set</u>	223
<u>Figure 6.1.17.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Severe (grade ≥ 3) Adverse Events - Safety Set</u>	224

TABLE 1003.4.1.1
 Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut
 Table 4.1.1. Overall Survival (OS) - Safety Analysis Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=187)
n	187
Number of subjects with events, n (%)	97 (51.9%)
Number of censored cases, n (%)	90 (48.1%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	14.13 (0.64)
25 th percentile	5.30 [3.48;7.16]
Median [95% CI]	17.31 [11.73;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]
Event and Censoring descriptions	
Death (event)	97 (51.9%)
Ongoing and no death (censor)	83 (44.4%)
Withdrawal of consent (censor)	7 (3.7%)
Kaplan-Meier estimates (% event-free) at timepoints (with 95% CI)	
At 3 Months	82.8% [76.6% ; 87.5%]
At 6 Months	72.5% [65.5% ; 78.4%]
At 9 Months	66.0% [58.7% ; 72.3%]
At 12 Months	57.1% [49.6% ; 63.9%]
At 15 Months	52.6% [45.1% ; 59.6%]
At 18 Months	48.7% [41.2% ; 55.7%]
At 24 Months	45.3% [37.4% ; 52.8%]
At 30 Months	45.3% [37.4% ; 52.8%]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
 Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

The 95% confidence intervals of the Kaplan-Meier estimates at specific timepoints were calculated using the Greenwood formula.

FIGURE 1003.4.1.1
Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut
Figure 4.1.1. Kaplan-Meier curve - Overall Survival (OS) - Safety Analysis Set



TABLE 1003.4.2.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut

Table 4.2.1. Progression-Free Survival (PFS) by BICR - Safety Analysis Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=187)
n	187
Number of subjects with events, n (%)	98 (52.4%)
Number of censored cases, n (%)	89 (47.6%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	9.72 (0.57)
25 th percentile	1.80 [1.08;2.33]
Median [95% CI]	10.02 [5.16;13.90]
75 th percentile	NYR [NE;NE]
Event and Censoring descriptions	
Death (event)	31 (16.6%)
Progressive disease (event)	67 (35.8%)
Event after missing or inadequate post-baseline as	3 (1.6%)
Ongoing without an event (censor)	60 (32.1%)
Start of new anti-cancer therapy (censor)	22 (11.8%)
Withdrawal of consent (censor)	4 (2.1%)
Kaplan-Meier estimates (% event-free) at timepoints (with 95% CI)	
At 3 Months	65.6% [58.0% ; 72.1%]
At 6 Months	55.0% [47.2% ; 62.2%]
At 9 Months	52.5% [44.7% ; 59.7%]
At 12 Months	47.2% [39.4% ; 54.6%]
At 15 Months	42.4% [34.7% ; 49.9%]
At 18 Months	40.9% [33.2% ; 48.4%]
At 24 Months	40.9% [33.2% ; 48.4%]
At 30 Months	40.9% [33.2% ; 48.4%]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.

Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

The 95% confidence intervals of the Kaplan-Meier estimates at specific timepoints were calculated using the Greenwood formula.

FIGURE 1003.4.2.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut

Figure 4.2.1. Kaplan-Meier curve - Progression-Free Survival (PFS) by BICR - Safety Analysis Set

Progression-Free Survival (PFS) by BICR

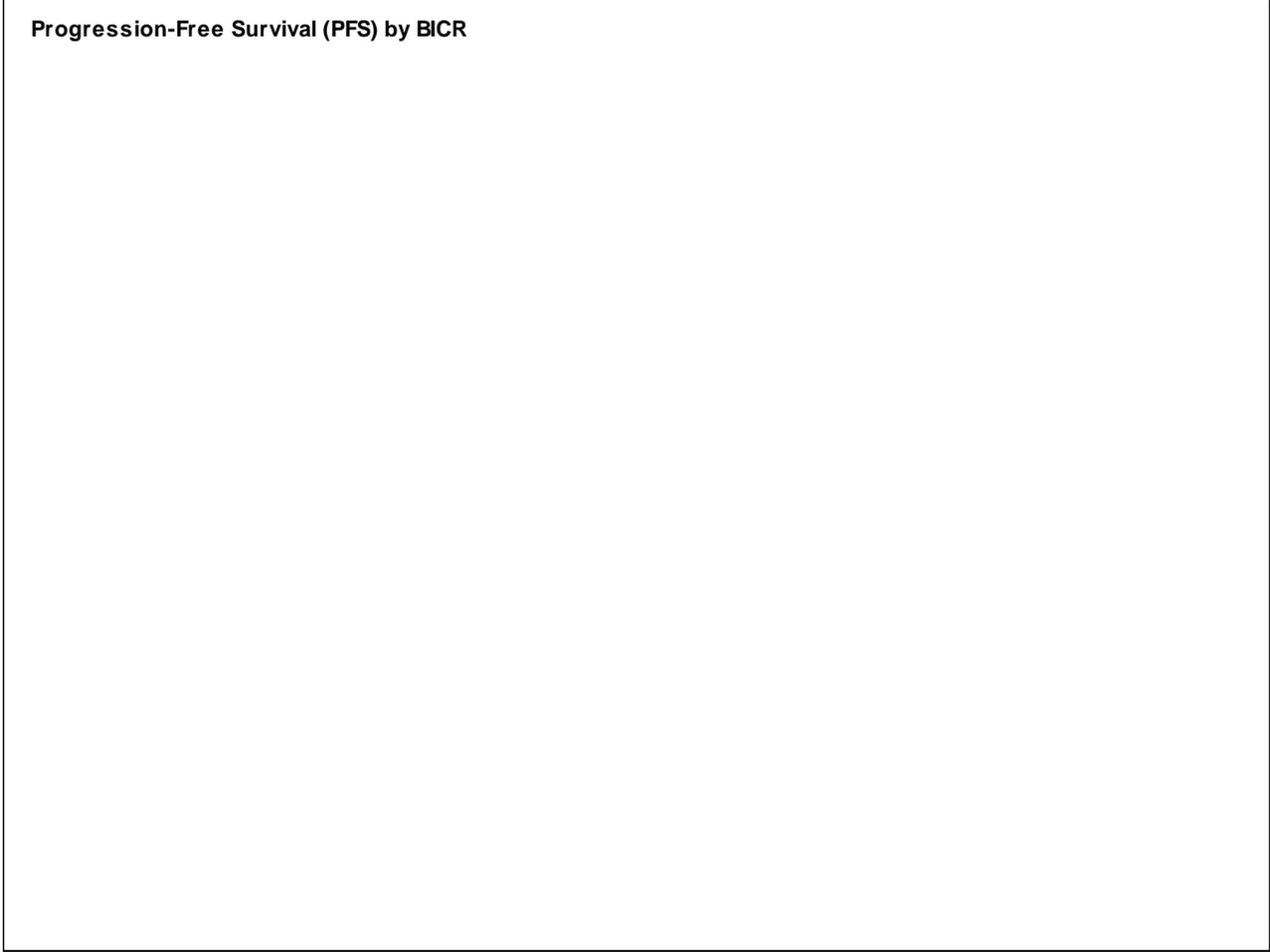


TABLE 1003.5.2.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut

Table 5.2.1. Analysis of Objective Response [sCR+CR+VGPR+PR] Rate by BICR - overall - Safety set

Table page 1 of 1.

		PF-06863135		
		N=187		
Subgroup analysis	Subset			
	Results	N subjects	n (%) with response	Exact Clopper-Pearson 95% CI
Safety set				
	Overall	187	97 (51.9%)	[44.5% ; 59.2%]

Notes:

Objective Response is defined as the total of sCR+CR+VGPR+PR

Abbreviations: BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Confidence Interval; CR: Complete Response; PR: Partial Response; sCR: Stringent Complete Response; VGPR: Very Good Partial Response.

TABLE 1003.5.2.5

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut
 Table 5.2.5. Analysis of Minimal Residual Disease [MRD] Negativity Rate by BICR - overall - Safety set

Table page 1 of 1.

		PF-06863135 N=187		
Subgroup analysis	Subset	N subjects	n (%) with response	Exact Clopper-Pearson 95% CI
Safety set				
	Overall	33	29 (87.9%)	[71.8% ; 96.6%]

Notes:

Number of subjects is defined as subjects with sCR/CR. Subjects were considered MRD-negative if at least one negative MRD status was assessed.
 Abbreviations: BICR: Blinded Independent Central Review; CI: Confidence Interval.

TABLE 1003.6.1.1.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut
 Table 6.1.1.1. Analysis of adverse events - Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - Safety Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=187)
n	187
Number of subjects with events, n (%)	187 (100.0%)
Number of censored cases, n (%)	0 (0.0%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	0.10 (0.01)
25 th percentile	0.00 [NE;NE]
Median [95% CI]	0.07 [0.03;0.07]
75 th percentile	0.10 [0.07;0.10]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
 Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.1.1
Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut
Figure 6.1.1.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Treatment Emergent Adverse Event (TEAE) - Safety Set

Analysis of adverse events - Treatment Emergent Adverse Event (TEAE)

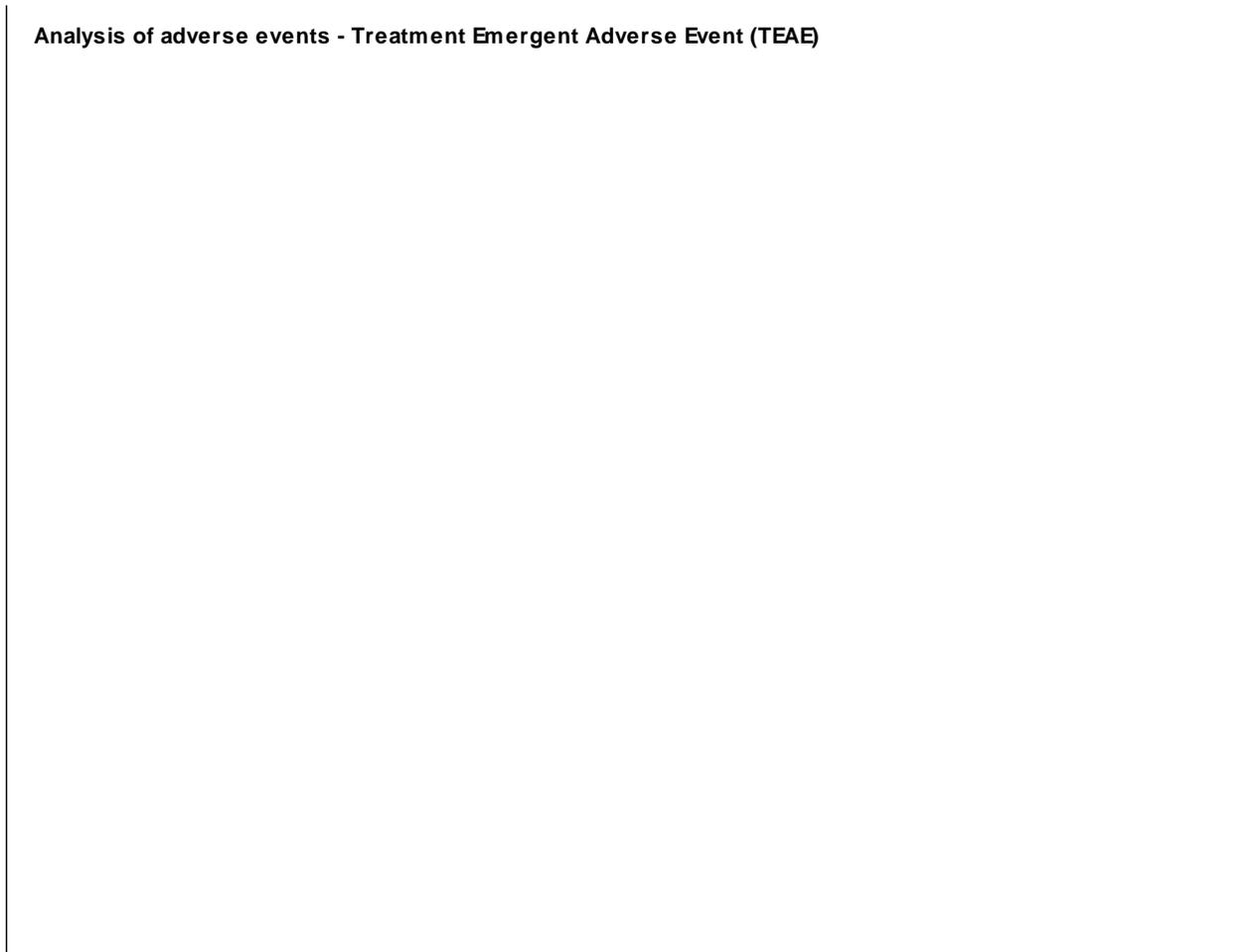


TABLE 1003.6.1.2.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut

Table 6.1.2.1. Analysis of adverse events - Treatment Emergent Serious Adverse Events [SAE] - Safety Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=187)
n	187
Number of subjects with events, n (%)	140 (74.9%)
Number of censored cases, n (%)	47 (25.1%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	5.63 (0.50)
25 th percentile	0.40 [0.26;0.56]
Median [95% CI]	2.17 [1.35;4.21]
75 th percentile	10.90 [6.21;14.23]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.2.1
Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut
Figure 6.1.2.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Treatment Emergent Serious Adverse Events [SAE] - Safety Set

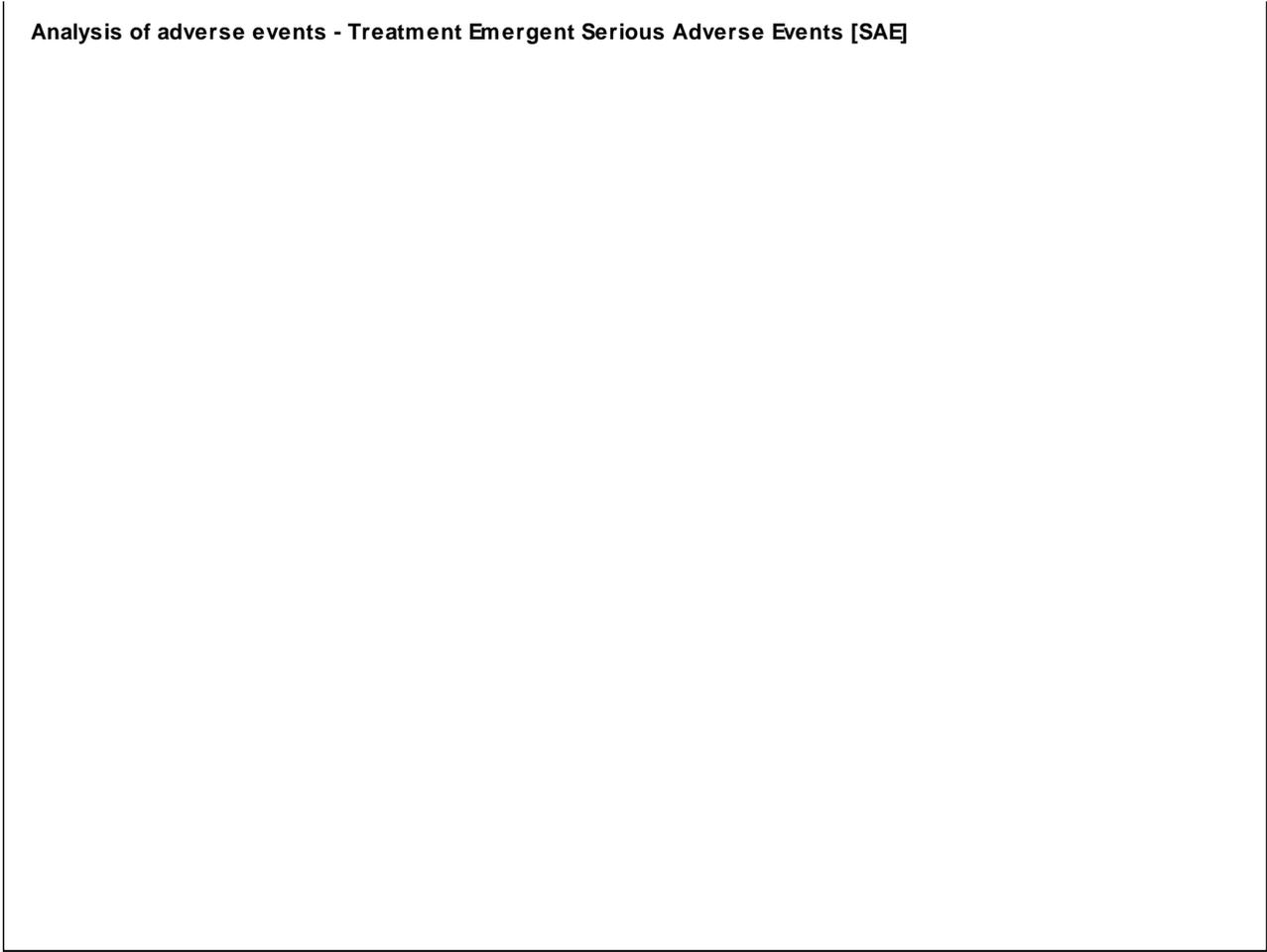


TABLE 1003.6.1.3.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut

Table 6.1.3.1. Analysis of adverse events - Treatment Emergent Severe AE [grade >=3] - Safety Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=187)
n	187
Number of subjects with events, n (%)	171 (91.4%)
Number of censored cases, n (%)	16 (8.6%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	1.97 (0.31)
25 th percentile	0.10 [0.07;0.10]
Median [95% CI]	0.23 [0.13;0.36]
75 th percentile	1.90 [1.02;2.89]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.2.1
Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut
Figure 6.1.2.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Treatment Emergent Serious Adverse Events [SAE] - Safety Set

Analysis of adverse events - Treatment Emergent Serious Adverse Events [SAE]



TABLE 1003.6.1.4.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut

Table 6.1.4.1. Analysis of adverse events - Treatment Emergent AE resulting in death - Safety Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=187)
n	187
Number of subjects with events, n (%)	42 (22.5%)
Number of censored cases, n (%)	145 (77.5%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	10.89 (0.36)
25 th percentile	10.40 [4.90;NE]
Median [95% CI]	NYR [NE;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.4.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut

Figure 6.1.4.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Treatment Emergent AE resulting in death - Safety Set

Analysis of adverse events - Treatment Emergent AE resulting in death

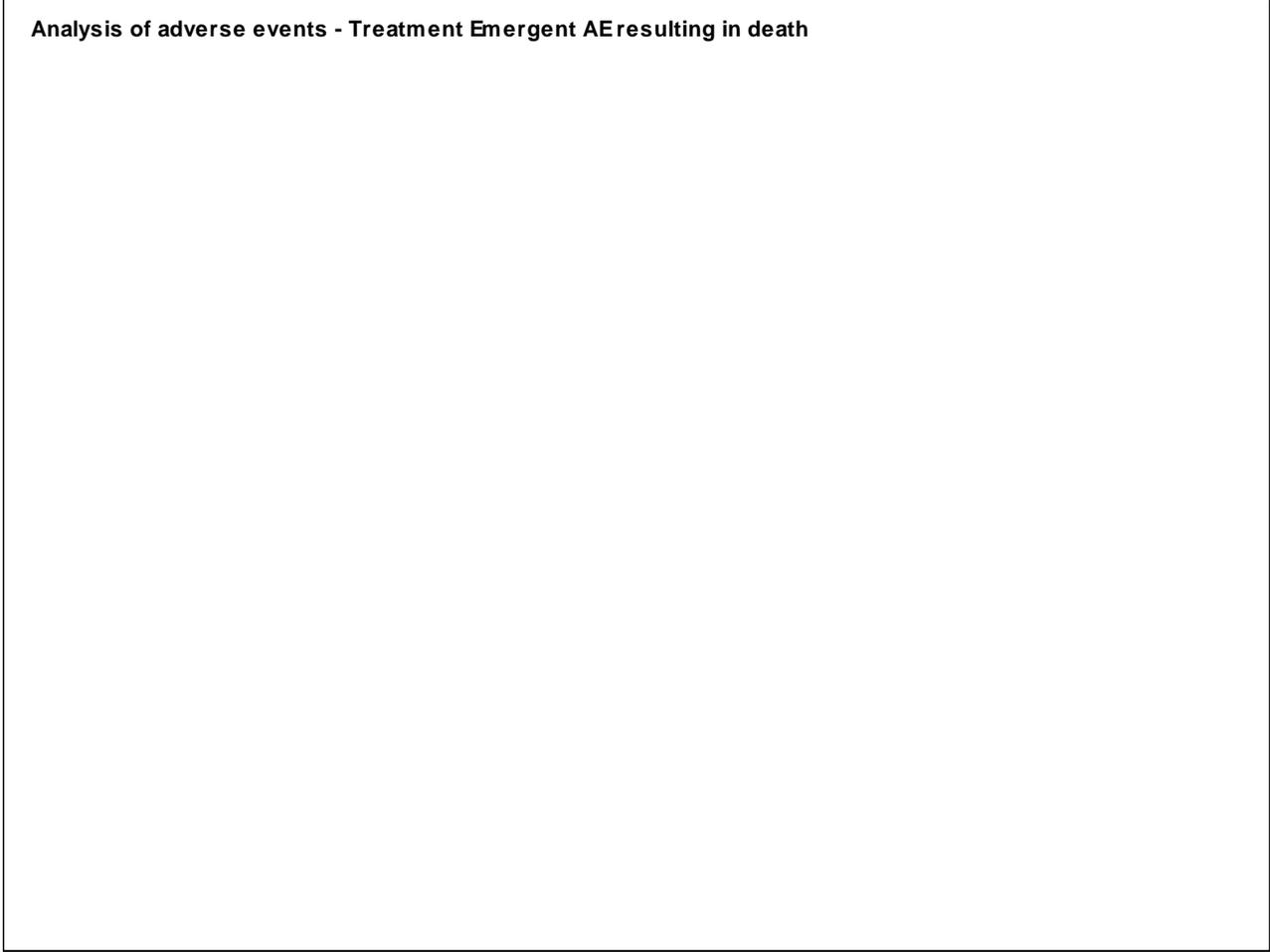


TABLE 1003.6.1.5.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut

Table 6.1.5.1. Analysis of adverse events - Treatment Emergent leading to study treatment discontinuation - Safety Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=187)
n	187
Number of subjects with events, n (%)	45 (24.1%)
Number of censored cases, n (%)	142 (75.9%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	14.34 (0.56)
25 th percentile	10.40 [6.51;12.45]
Median [95% CI]	NYR [NE;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.5.1
Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut
Figure 6.1.5.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Treatment Emergent leading to study treatment discontinuation - Safety Set



TABLE 1003.6.1.9.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut

Table 6.1.9.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Safety Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=187)
n	187
Number of subjects with events, n (%)	110 (58.8%)
Number of censored cases, n (%)	77 (41.2%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	0.41 (0.03)
25 th percentile	0.10 [NE;NE]
Median [95% CI]	0.16 [0.10;0.36]
75 th percentile	NYR [NE;NE]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.9.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut

Figure 6.1.9.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Safety Set

Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS)

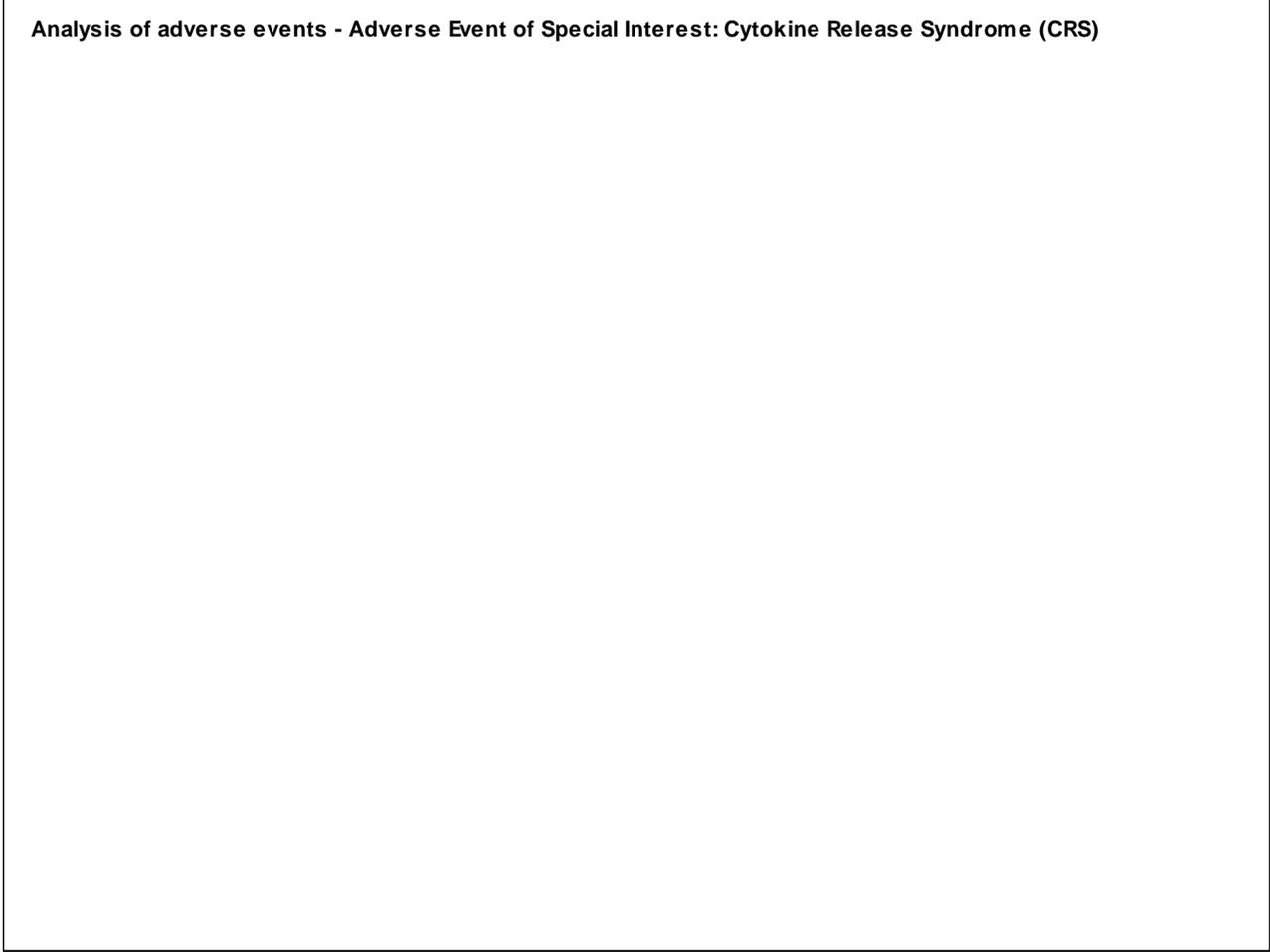


TABLE 1003.6.1.10.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut

Table 6.1.10.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Serious Adverse Events - Safety Set
Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=187)
n	187
Number of subjects with events, n (%)	23 (12.3%)
Number of censored cases, n (%)	164 (87.7%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	4.40 (0.11)
25 th percentile	NYR [NE;NE]
Median [95% CI]	NYR [NE;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.10.1
Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut
Figure 6.1.10.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Serious Adverse Events - Safety Set

Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Serious Adv Events

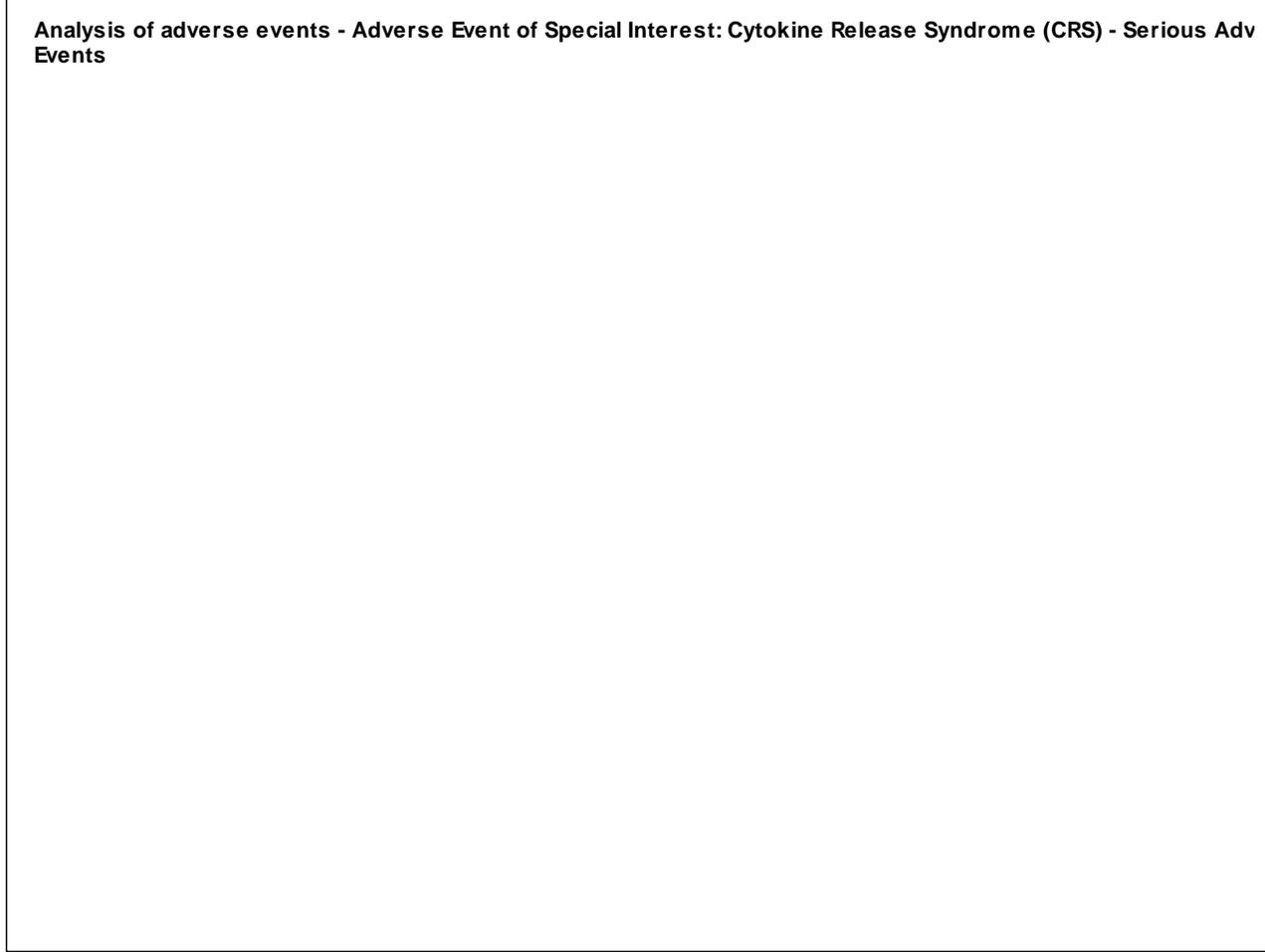


TABLE 1003.6.1.11.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut

Table 6.1.11.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Severe (grade >=3) Adverse Events - Safety Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=187)
n	187
Number of subjects with events, n (%)	1 (0.5%)
Number of censored cases, n (%)	186 (99.5%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	0.10 (.)
25 th percentile	NYR [NE;NE]
Median [95% CI]	NYR [NE;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.11.1
Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut
Figure 6.1.11.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Severe (grade ≥ 3)
Adverse Events - Safety Set

Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Cytokine Release Syndrome (CRS) - Severe (grade ≥ 3) Adverse Events

TABLE 1003.6.1.12.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut

Table 6.1.12.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Safety Set
Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=187)
n	187
Number of subjects with events, n (%)	8 (4.3%)
Number of censored cases, n (%)	179 (95.7%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	0.79 (0.01)
25 th percentile	NYR [NE;NE]
Median [95% CI]	NYR [NE;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.12.1
Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut
Figure 6.1.12.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Safety Set

Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS)

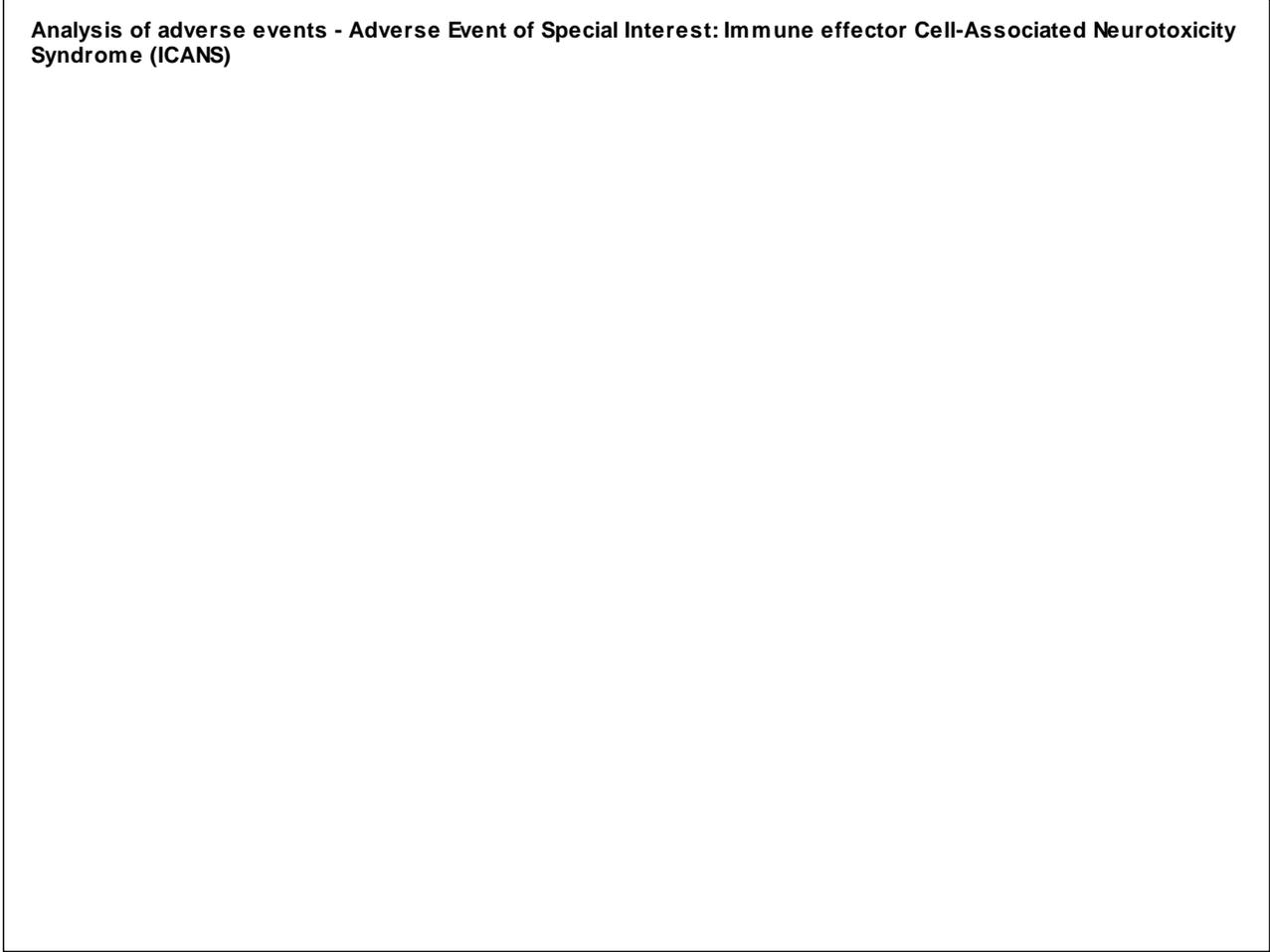


TABLE 1003.6.1.13.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut

Table 6.1.13.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Serious Adverse Events - Safety Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=187)
n	187
Number of subjects with events, n (%)	2 (1.1%)
Number of censored cases, n (%)	185 (98.9%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	0.46 (0.00)
25 th percentile	NYR [NE;NE]
Median [95% CI]	NYR [NE;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.13.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut

Figure 6.1.13.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Serious Adverse Events - Safety Set

Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Serious Adverse Events

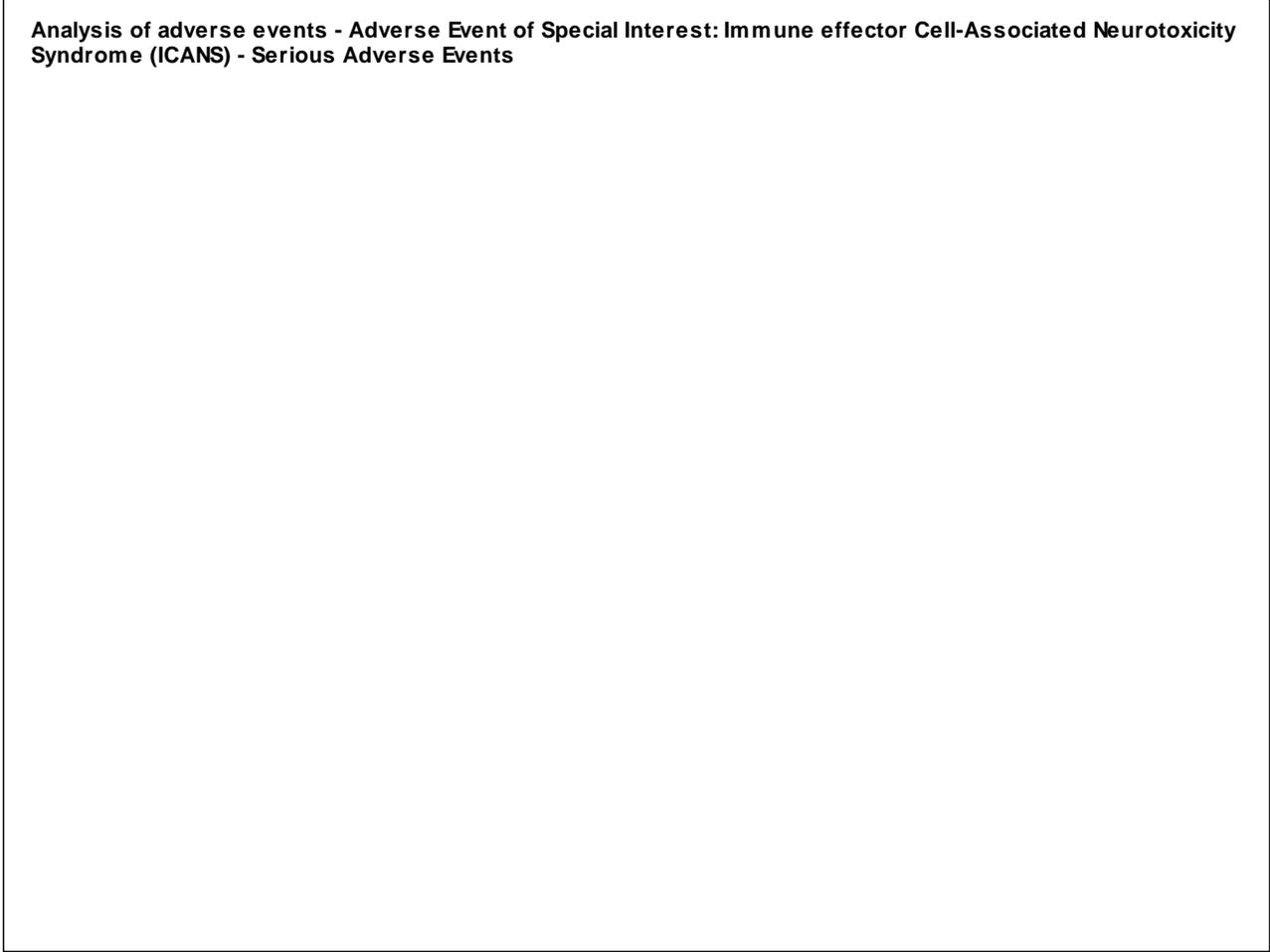


TABLE 1003.6.1.14.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut

Table 6.1.14.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Severe (grade >=3) Adverse Events - Safety Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=187)
n	187
Number of subjects with events, n (%)	2 (1.1%)
Number of censored cases, n (%)	185 (98.9%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	0.46 (0.00)
25 th percentile	NYR [NE;NE]
Median [95% CI]	NYR [NE;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.14.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut

Figure 6.1.14.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Severe (grade ≥ 3) Adverse Events - Safety Set

Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) - Severe (grade ≥ 3) Adverse Events

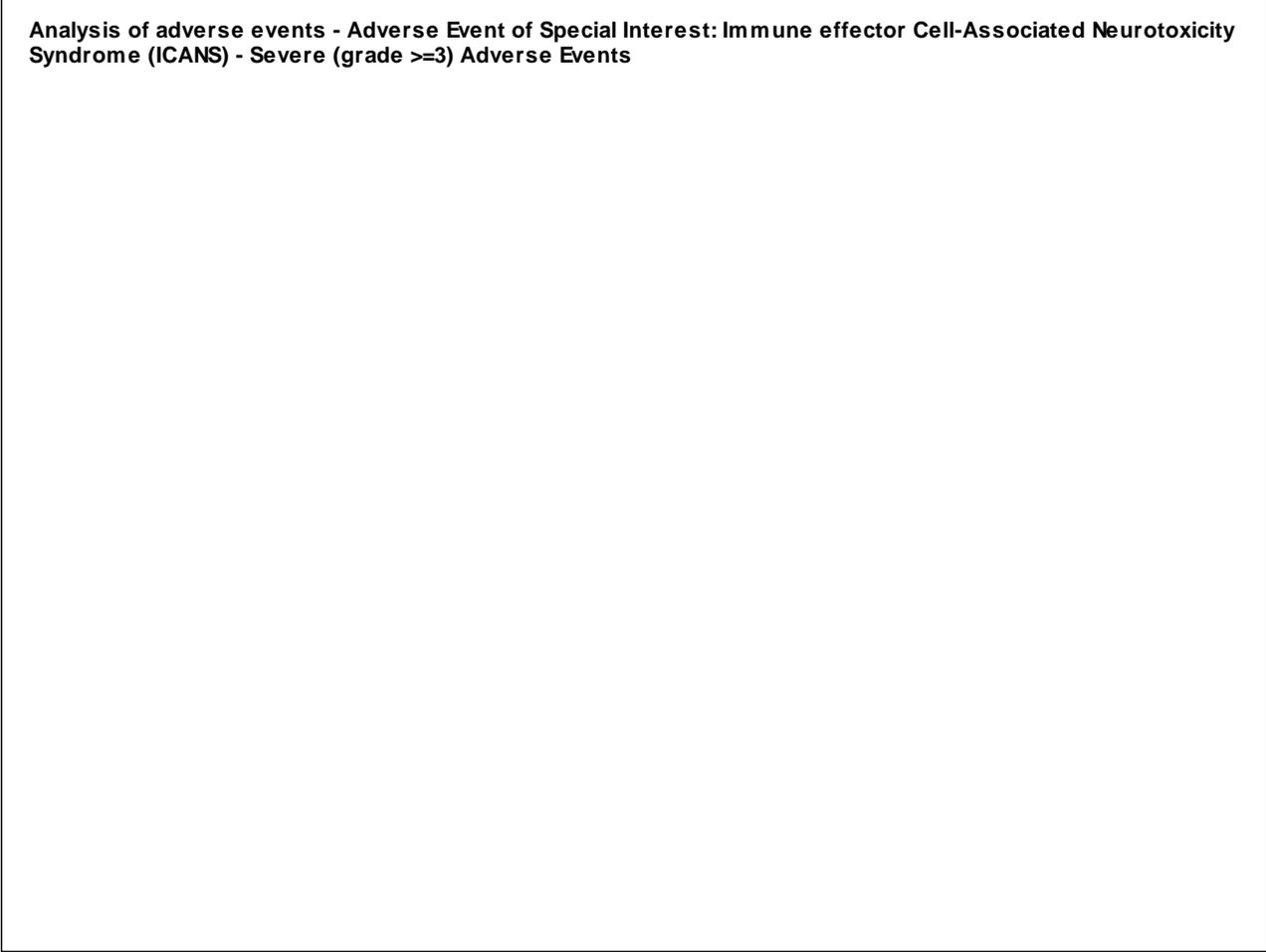


TABLE 1003.6.1.15.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut

Table 6.1.15.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Safety Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=187)
n	187
Number of subjects with events, n (%)	42 (22.5%)
Number of censored cases, n (%)	145 (77.5%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	17.25 (0.84)
25 th percentile	6.90 [4.07;17.54]
Median [95% CI]	NYR [23.46;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.15.1
Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut
Figure 6.1.15.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Safety Set

Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy



TABLE 1003.6.1.16.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut

Table 6.1.16.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Serious Adverse Events - Safety Set

Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=187)
n	187
Number of subjects with events, n (%)	2 (1.1%)
Number of censored cases, n (%)	185 (98.9%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	1.94 (0.00)
25 th percentile	NYR [NE;NE]
Median [95% CI]	NYR [NE;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]

N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.16.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut

Figure 6.1.16.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Serious Adverse Events - Safety Set

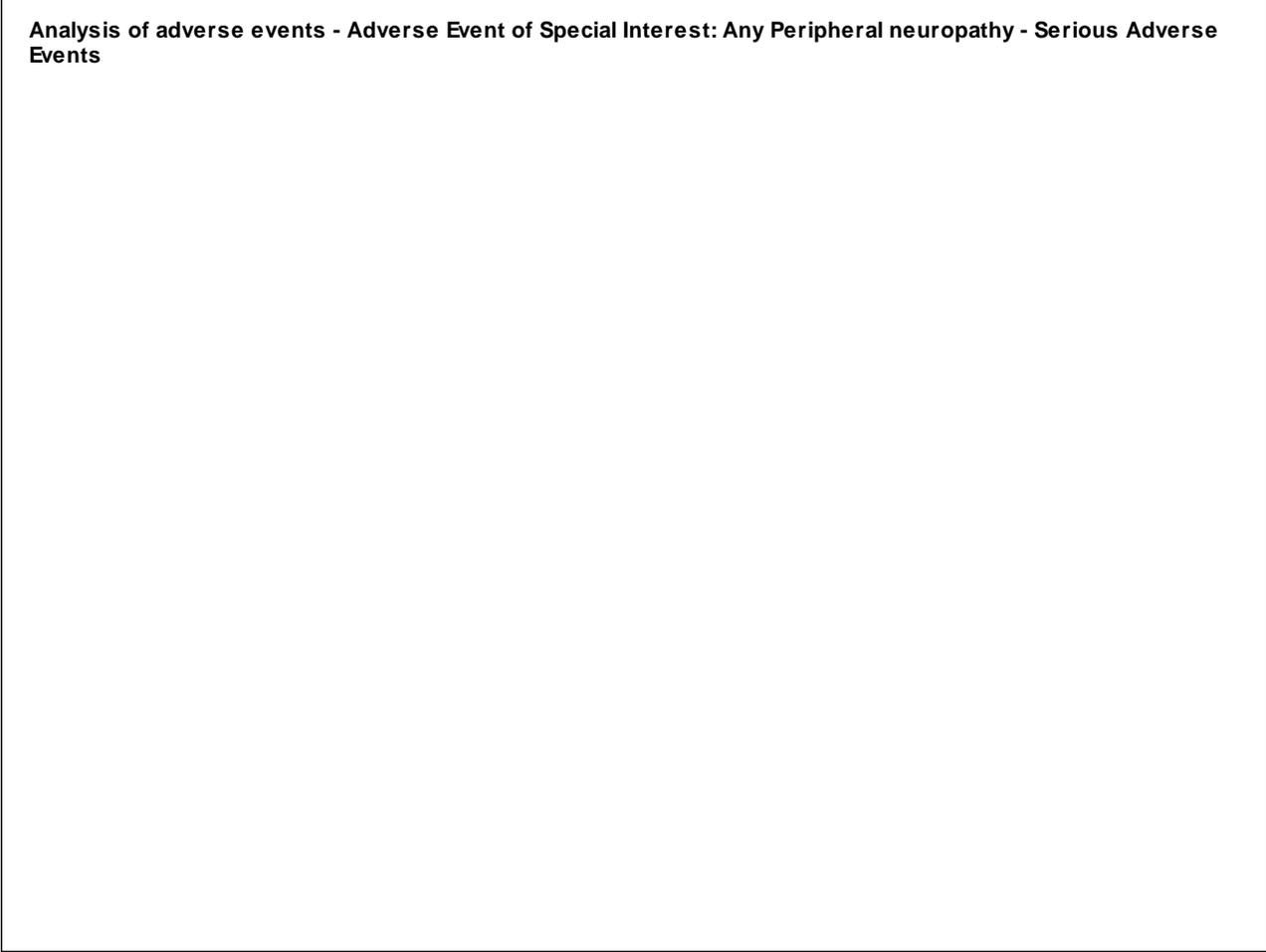


TABLE 1003.6.1.17.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut

Table 6.1.17.1. Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Severe (grade >=3) Adverse Events - Safety Set
 Table page 1 of 1.

Parameter	PF-06863135 (N=187)
n	187
Number of subjects with events, n (%)	3 (1.6%)
Number of censored cases, n (%)	184 (98.4%)
Kaplan-Meier estimates (Months)	
Mean (SE)	5.99 (0.05)
25 th percentile	NYR [NE;NE]
Median [95% CI]	NYR [NE;NE]
75 th percentile	NYR [NE;NE]

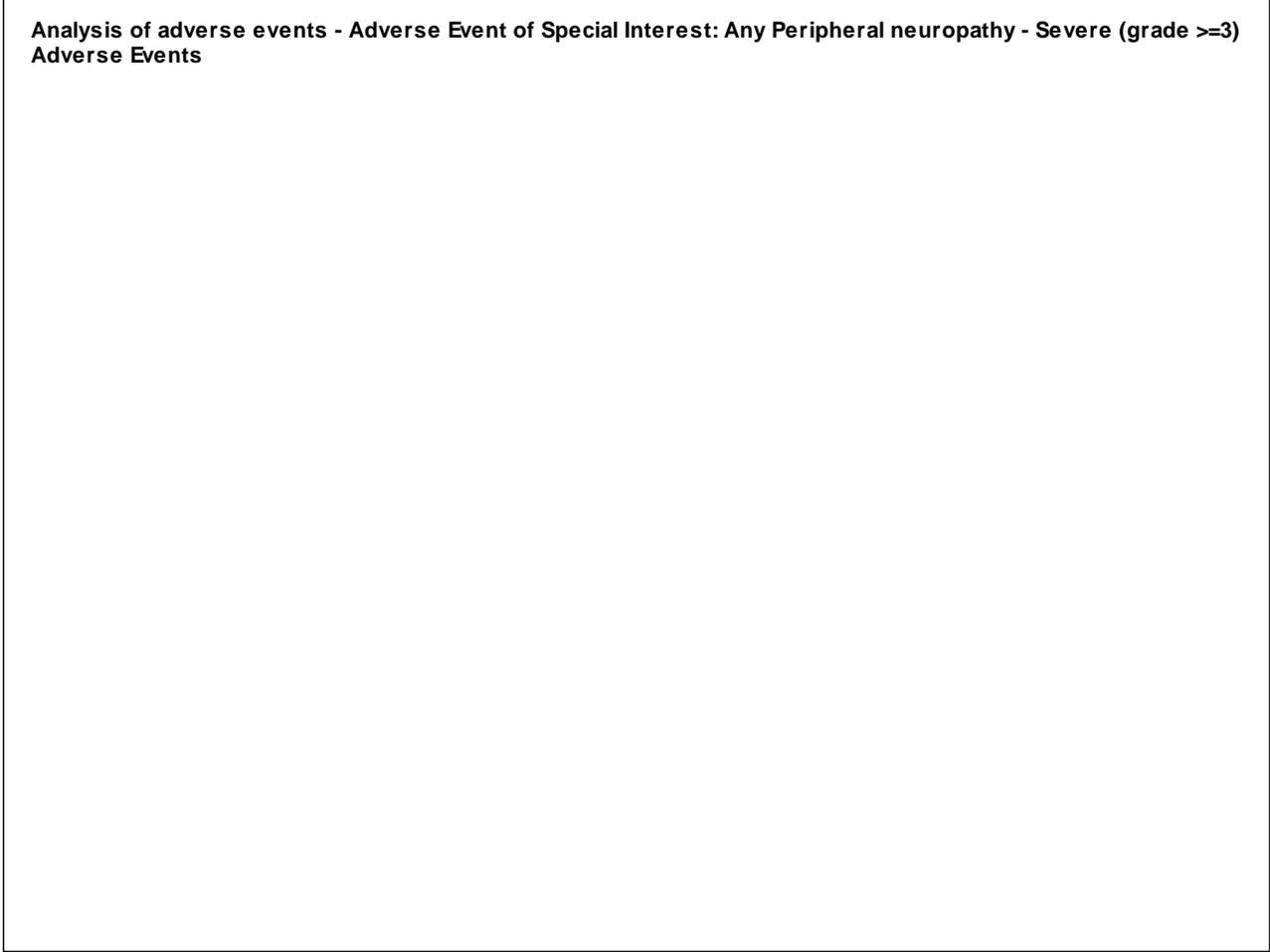
N: Number of participants; n: Number of subjects with data for analysis; CI: Confidence Interval; NE: Not Estimable; NYR: (Median) Not Yet Reached.
 Kaplan-Meier estimates were calculated using an unstratified product-limit estimator survival model, using the Brookmeyer and Crowley Method for the median confidence interval.

FIGURE 1003.6.1.17.1

Elranatamab (PF-06863135) - 20230911 datacut

Figure 6.1.17.1. Kaplan-Meier curve - Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Severe (grade ≥ 3) Adverse Events - Safety Set

Analysis of adverse events - Adverse Event of Special Interest: Any Peripheral neuropathy - Severe (grade ≥ 3) Adverse Events



5.2 Stellungnahme der AkdÄ

Datum	6. Mai 2024
Stellungnahme zu	Elranatamab (multiples Myelom), Nr. 1764, A24-12, Version 1.0, Stand: 11.04.2024
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Elranatamab ist ein bispezifischer T-Zell-Antikörper, der CD3ε auf T-Zellen und das B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen, BCMA) auf Plasmazellen, Plasmablasten und multiplen Myelomzellen bindet. Die Bindung von Elranatamab an BCMA auf Tumorzellen und CD3 auf T-Zellen ist unabhängig von der Spezifität der nativen T-Zell-Rezeptoren („T cell receptor“, TCR) oder der Abhängigkeit von Molekülen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (major histocompatibility, MHC) der Klasse 1. Durch Elranatamab aktivierte T-Zellen führten zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und bewirkten die Lyse von Zellen des multiplen Myeloms (MM).</p> <p>Elranatamab ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem MM, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (1).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></p> <p>Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Elranatamab.</p> <table border="1" data-bbox="331 676 1205 1390"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 676 622 735">Indikation</th> <th data-bbox="622 676 1205 735">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 735 622 1390">Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiple Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</td> <td data-bbox="622 735 1205 1390"> eine patientenindividuelle Therapie^{b,c,d} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib Monotherapie • Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin • Bortezomib + Dexamethason • Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason • Carfilzomib + Dexamethason • Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason • Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason • Daratumumab Monotherapie • Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason • Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason • Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason • Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason • Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason • Lenalidomid + Dexamethason • Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason • Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason • Pomalidomid + Dexamethason • Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln </td> </tr> </tbody> </table>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiple Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	eine patientenindividuelle Therapie ^{b,c,d} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib Monotherapie • Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin • Bortezomib + Dexamethason • Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason • Carfilzomib + Dexamethason • Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason • Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason • Daratumumab Monotherapie • Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason • Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason • Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason • Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason • Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason • Lenalidomid + Dexamethason • Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason • Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason • Pomalidomid + Dexamethason • Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a				
Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiple Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	eine patientenindividuelle Therapie ^{b,c,d} unter Auswahl von: <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib Monotherapie • Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin • Bortezomib + Dexamethason • Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason • Carfilzomib + Dexamethason • Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason • Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason • Daratumumab Monotherapie • Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason • Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason • Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason • Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason • Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason • Lenalidomid + Dexamethason • Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason • Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason • Pomalidomid + Dexamethason • Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln 				

 |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison • Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln • Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln • Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln • Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln • Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln • Best-Supportive-Care^e <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.</p> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. c. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der ZVT die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten berücksichtigt wird. d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). e. Als „Best Supportive Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. CD: Cluster of Differentiation</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung prinzipiell zu. In der Zielpopulation besteht jedoch Refraktärität gegenüber drei</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Arzneistoffklassen, so dass ein Teil der vom G-BA angegebenen Vergleichstherapien nicht sinnvoll einsetzbar ist.</p> <p>In erster Linie kommen daher „klassische“ Zytostatika als ZVT in Betracht: Doxorubicin, Cyclophosphamid, Melphalan, Bendamustin, Vincristin; teils als Monotherapie, teils in Kombination mit weiteren antineoplastischen Substanzen.</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elranatamab als Monotherapie:</p> <p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die gegenüber Lenalidomid refraktär sind) - Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason - Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason - Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind) - Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien</p> <p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 4 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elranatamab als Monotherapie:</p> <p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> - Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason - Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason - Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason - Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind) - Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib,

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason - Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason - Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind) - Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind) - Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind) - Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind) - Daratumumab Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> - Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind) - Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind) <p>unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien</p> <p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs.1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ul style="list-style-type: none"> 7. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht, 8. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder 9. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>zu 1. Neben Elranatamab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Wirkstoffe zugelassen:</p> <p>Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Ciltacabtagen autoleucel, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Idecabtagen vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Melphalanflufenamid, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Selinexor, Teclistamab, Talquetamab und Vincristin.</p> <p>Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner sowie an die Art der vorangegangenen Therapie gebunden.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Talquetamab – Beschluss vom 7. März 2024 • Teclistamab – Beschluss vom 15. Februar 2024 • Ciltacabtagen autoleucel – Beschluss vom 17. August 2023 • Selinexor – Beschlüsse vom 16. März 2023 • Melphalanflufenamid – Beschluss vom 16. März 2023 • Idcabtagen vicleucel – Beschluss vom 16. Juni 2022 • Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021 • Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018, 3. Februar 2022 und 15. September 2022 • Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 16. Dezember 2021 • Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021 • Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022 • Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> • Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019 <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Evidenz für Patientinnen und Patienten, welche bereits drei oder mindestens vier Therapielinien erhalten haben, ist limitiert. Ein einheitlicher Behandlungsstandard lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. In nationalen und internationalen Leitlinien wird grundsätzlich auf eine patientenindividuelle Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie die Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen.</p> <p>Ein Kriterium der patientenindividuellen Therapie stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie dar. Bei einer Progression der Erkrankung unter der jeweiligen vorherigen Therapie bzw. einer Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen vorherigen Therapie von weniger als 12 Monaten kommt diese gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im weiteren Behandlungsverlauf nicht erneut in Betracht. Entsprechend kann für rezidierte</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patientinnen und Patienten, bei denen mit einer bestimmten vorherigen Therapie ein Ansprechen in Form einer Kompletten Remission (CR), eines sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR) und eines partiellen Ansprechens (PR) von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Therapie erzielt werden konnte, diese Therapie unter Verwendung der konkreten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen im weiteren Behandlungsverlauf erneut eine geeignete Behandlungsoption darstellen.</p> <p>Die Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie differenzieren zwischen der Therapiesituation des ersten bis dritten Rezidivs und ab dem vierten Rezidiv. Dies wird mit dem sehr heterogenen Patientenkollektiv in den fortgeschrittenen Therapielinien begründet, für welche die in den früheren Therapielinien eingesetzten Substanzen zunehmend nicht mehr in Betracht kommen und damit einhergehend eine verschlechterte Prognose vorliegt. Dementsprechend wird im vorliegenden Anwendungsgebiet des rezidivierten/refraktären multiplen Myeloms trotz der Überlappung bestimmter Therapieoptionen eine Unterscheidung zwei distinkter</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Patientenpopulationen in Abhängigkeit von der Anzahl der Vortherapien als sachgerecht erachtet.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p> <p>Bezüglich der rezidivierten/refraktären Erkrankungssituation nach drei Vortherapien geht aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des 1. bis 3. Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden können. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass zwar Triplett-Therapien im Vergleich zu Dublett-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Therapien einen therapeutischen Nutzen aufweisen, dem jedoch eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind.</p> <p>Insgesamt kommen somit zunächst grundsätzlich alle zugelassenen Therapien und vorzugsweise alle zugelassenen Triplett-Therapien mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid in Betracht. In Bezug auf die einzelnen Therapieoptionen ergeben sich im vorliegenden Anwendungsgebiet die im Folgenden für die jeweiligen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen angeführten Einschränkungen:</p> <p>Die Therapieoptionen Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd) und Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IRd) sind auf Patientinnen und Patienten mit einer konkreten Refraktärität auf die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eingeschränkt. Die Eignung der Patientinnen und Patienten für den Einsatz von PVd und IRd im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ist basierend auf der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Therapien entsprechend der angegebenen Einschränkungen darzulegen.</p> <p>Neben den Triplett-Therapien wird auch die Zweifachkombination aus Carfilzomib und Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Therapie bestimmt. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 in der Nutzenbewertung für Erwachsene nach mindestens einer Vortherapie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt.</p> <p>Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der 12 im Beschluss genannten Wirkstoffkombinationen unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien bestimmt.</p> <p>Zu zugelassenen Wirkstoffen, die bei der vorliegenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Versorgungsrealität nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Therapie bestimmt worden sind:</p> <p>Die CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel sind für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach mindestens drei Vortherapien zugelassen. Sowohl für Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 16. Juni 2022) als auch für Ciltacabtagen autoleucel (Beschluss vom 17. August 2023) wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche für beide Therapieoptionen keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte.</p> <p>Der Wirkstoff Selinexor ist für die Therapiesituation nach mindestens einer Vortherapie in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Melphalanflufenamid ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei Vortherapien. Für Melphalanflufenamid hat der G-BA mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>Teclistamab ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei vorherigen Therapien. Mit Beschluss vom 15. Februar 2024 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Teclistamab nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die die Bewertung eines Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>Talquetamab ist eine weitere Therapieoption für die Behandlung von Personen nach mindestens drei Vortherapien. Im Rahmen einer Nutzenbewertung für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wurde mit Beschluss des G-BA vom 7. März 2024 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Talquetamab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 4 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p> <p>Auch für Patientinnen und Patienten nach mindesten vier Vortherapien sollte entsprechend der S3-Leitlinie zunächst geprüft werden, ob eine Triplett-Therapie nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist.</p> <p>Darüber hinaus wird von der S3-Leitlinie auch auf Dublett-Therapien, klassische Zytostatika, bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien verwiesen.</p> <p>Zunächst kommen daher sämtliche für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach drei Vortherapien geeignete Therapieoptionen auch für Patientinnen und Patienten nach mindestens vier Vortherapien in Betracht (siehe Patientengruppe a). Zudem sind patientenindividuelle Kriterien auch hier maßgeblich für die Therapieentscheidung, weshalb eine patientenindividuelle Therapie als zweckmäßige</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Vergleichstherapie bestimmt worden ist. Zusätzlich zu den in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien ist für die in der vorliegenden Patientenpopulation umfangreich vorbehandelten Patientinnen und Patienten auch der Allgemeinzustand ein weiteres relevantes Kriterium für die Auswahl der patientenindividuellen Therapie.</p> <p>Zusätzlich zu den für Patientengruppe a) genannten Behandlungsoptionen werden die im folgenden genannten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet:</p> <p>Für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, kommen auch Zweifachkombinationen in Betracht.</p> <p>Für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind, stellen darüber hinaus auch Daratumumab, Cyclophosphamid sowie Melphalan, jeweils als Monotherapie, sowie Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason und</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Melphalan in Kombination mit Prednison oder Prednisolon geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Die Nicht-Eignung für eine Triplet- bzw. Dublett-Therapie sollte anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet sein.</p> <p>Für die Wirkstoffkombination Selinexor in Kombination mit Dexamethason wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Selinexor in Kombination mit Dexamethason wird daher nicht als ein geeigneter Komparator im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten nach mindestens vier Vortherapien wird davon ausgegangen, dass diese Patientengruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt wird. Eine Best-Supportive-Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der obenstehend genannten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen und unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO geknüpften Entscheidung des G-BA.</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen anti-CD38-Antikörper, und bei denen die Krankheit unter der letzten Therapie fortgeschritten ist</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elranatamab als Monotherapie:</p> <p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Bortezomib Monotherapie – Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin – Bortezomib + Dexamethason – Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason – Carfilzomib + Dexamethason – Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason – Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason – Daratumumab Monotherapie – Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> – Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason – Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason – Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason – Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason – Lenalidomid + Dexamethason – Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason – Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason – Pomalidomid + Dexamethason – Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln – Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison – Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln – Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln – Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<ul style="list-style-type: none"> – Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln – Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln – Best-Supportive-Care <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.</p> <p>Die vorliegende Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie war vor dem Hintergrund einer Weiterentwicklung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich. Die Behandlungsoptionen und deren Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet unterliegen dynamischen Entwicklungen, insbesondere aufgrund der Etablierung zahlreicher, neuer Behandlungsoptionen auch in den vorherigen Therapielinien, was sich auch auf den Stellenwert von Behandlungsoptionen in der vorliegenden Behandlungssituation auswirkt. Diesbezüglich kommen unter anderem neue Wirkstoffe bereits in früheren Therapielinien zur Anwendung, was sich unter Berücksichtigung von auftretenden Refraktäritäten auf den Stellenwert dieser Wirkstoffe bzw. von alternativen Behandlungsoptionen in späteren Therapielinien auswirkt. Im</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Ergebnis werden mehrere, ursprünglich als geeignet erachtete Behandlungsoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapien erachtet. Auf der anderen Seite werden mehrere Behandlungsoptionen bzw. weitere Triplet-Therapien in der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ergänzt.</p> <p>Zudem wird eine Unterscheidung von zwei distinkten Patientenpopulationen in Abhängigkeit von der Anzahl der Vortherapien als sachgerecht erachtet (siehe obenstehende Ausführungen unter „zu 4.“).</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.</p>
	<p><u>Eingereichte Daten</u></p> <p>Die zulassungsrelevante Studie, MagnetisMM-3 (2, 3) ist eine noch laufende, multizentrische, multinationale, einarmige Studie der Phase II. Dieses Design ermöglicht keine belastbare Bewertung des Zusatznutzens.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In diese Studie wurden 187 erwachsene Patientinnen und Patienten mit MM eingeschlossen, die refraktär gegenüber mindestens einem immunmodulatorischen Wirkstoff, einem Proteasominhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper sind und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Innerhalb der Studie gibt es zwei Teilpopulationen. Die Patientinnen und Patienten der Kohorte A waren naiv gegenüber einer gegen BCMA(B-Cell Maturation Antigen [B-Zell-Reifungsantigen])-gerichteten Therapie, während die Patientinnen und Patienten der Kohorte B bereits eine gegen BCMA-gerichtete Therapie erhalten hatten. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) stellt in Modul 4A primär die Daten der relevanteren Kohorte A vor; diese umfasste 123 Patientinnen und Patienten mit einem medianen Alter von 68 Jahren.</p> <p>Weitere Daten zu einem direkten Vergleich von Elranatamab mit der ZVT liegen nicht vor. Auch ein vom pU angestrebter indirekter Vergleich gegen retrospektiv erhobene Registerdaten konnte nicht vollständig durchgeführt werden (Modul 4A S. 139) und ist für die Bewertung nicht verwendbar.</p> <p>Weiterhin existieren drei publizierte Vergleiche der Daten von MagnetisMM-3 mit Versorgungsdaten aus Registern (4–6); diese sind jedoch ebenfalls für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.</p> <p>In der Kohorte A der Studie MagnetisMM-3 wurde das mediane Überleben in Monaten beim letzten Datenschnitt noch nicht erreicht; in der Gesamtpopulation betrug es 17,31 Monate.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt zeigten 61 % der Patientinnen und Patienten in Kohorte A ein objektives Ansprechen auf die Therapie mit Elranatamab.</p> <p>Es erlitten 75,6 % der Patientinnen und Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen und 91,1 % schwere Nebenwirkungen (CTCAE Grad ≥ 3).</p> <p>Es führten insgesamt bei etwa ein Fünftel der Patientinnen und Patienten (26/123 [21,1 %]) in Kohorte A, Nebenwirkungen zu einem Therapieabbruch (Modul 4A S. 253) an.</p> <p>Bei 20,3 % (25/123) der Patientinnen und Patienten in Kohorte A kam es zu „unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führten (CTCAE Grad 5)“ (Modul 4A S. 253), was für eine sehr hohe Toxizität spricht.</p> <p>Periphere Neuropathien wurden in 21,1 % der Fälle, ein Zytokin-Freisetzungssyndrom in 57,7 % der Fälle, Herzerkrankungen in 18,7 % der Fälle, Diarrhö in 41,5 % der Fälle, Asthenie in 19,5 % der Fälle und Ermüdung in 36,3 % der Fälle berichtet.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Elranatamab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Elranatamab bewirkte auch nach mehrfacher Vortherapie eine hohe Ansprechrate (61 %, Modul 4A, S. 156) in dieser Indikation. Ein „dramatischer Effekt“ ist daraus jedoch nicht abzuleiten und es besteht eine sehr hohe Toxizität.</p> <p>Durch das Fehlen von direkt vergleichenden Daten ist eine Bewertung und Übertragung der Daten auf die Versorgung</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	erheblich erschwert. Deshalb kann für Elranatamab in dieser Indikation kein Zusatznutzen festgestellt werden.	
	<p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist für Elranatamab im Vergleich mit der ZVT bei Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiple Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, ein Zusatznutzen nicht belegt.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elranatamab liegen die Ergebnisse der einarmigen Studie MagnetisMM-3 vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens sind diese nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Daher ist ein Zusatznutzen von Elranatamab als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, nicht belegt.</p>

Literatur

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation "Elrexfio® 40 mg/ml Injektionslösung". Stand: Dezember; 2023.
2. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med* 2023; 29(9):2259–67. doi: 10.1038/s41591-023-02528-9.
3. Mohty M, Bahlis NJ, Nooka AK, DiBonaventura M, Ren J, Conte U. Impact of elranatamab on quality of life: Patient-reported outcomes from MagnetisMM-3. *Br J Haematol* 2024. doi: 10.1111/bjh.19346.
4. Costa LJ, LeBlanc TW, Tesch H, Sonneveld P, Kyle RP, Sinyavskaya L et al. Elranatamab efficacy in MagnetisMM-3 compared with real-world control arms in triple-class refractory multiple myeloma. *Future Oncol* 2024. doi: 10.2217/fon-2023-0995.
5. Mol I, Hu Y, LeBlanc TW, Cappelleri JC, Chu H, Nador G et al. A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of elranatamab versus physician's choice of treatment in patients with triple-class exposed/refractory multiple myeloma. *Curr Med Res Opin* 2024; 40(2):199–207. doi: 10.1080/03007995.2023.2277850.
6. Mol I, Hu Y, LeBlanc TW, Cappelleri JC, Chu H, Nador G et al. A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of elranatamab versus teclistamab in patients with triple-class exposed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2024:1–9. doi: 10.1080/10428194.2024.2313628.

5.3 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	17. April 2024
Stellungnahme zu	Elranatamab / Elrexfio
Stellungnahme von	<i>Sanofi-Aventis Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15. April 2024 wurde auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung zum Wirkstoff Elranatamab (Elrexio®), für das folgende Anwendungsgebiet veröffentlicht.</p> <p><i>Elranatamab wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.</i></p> <p>Als pharmazeutischer Hersteller von onkologischen Präparaten und Arzneimitteln zur Behandlung maligner Erkrankungen, unter anderem auch des Multiplen Myeloms, nimmt die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach §35a SGB V von Elranatamab (Elrexio®) wie folgt Stellung.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) leitet in seinem Nutzendossier anhand der Ergebnisse der offenen, multizentrischen, nicht-randomisierten Phase-II-Zulassungsstudie MagnetisMM-3 einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab, der jedoch nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p> <p>Aufgrund der 1-Armigkeit der Zulassungsstudie MagnetisMM-3 für Elranatamab ist ein direkter Vergleich mit keiner der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien möglich. Daher kommt</p>	

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das IQWiG in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass der pU keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt hat und somit ein solcher nicht belegt ist.</p> <p>Hierbei sind aus Sicht von Sanofi jedoch folgende Aspekte zu berücksichtigen. Von dem zur Bewertung stehenden Anwendungsgebiet von Elranatamab sind in Deutschland gemäß den Ausführungen im zugehörigen Nutzendossier nur ca. 1.300 Patienten betroffen. Insofern handelt es sich um eine besondere Therapiesituation, welche die Durchführung von Studien der höchsten Evidenzstufe verunmöglichen bzw. mit einem unangemessenen Aufwand verbinden kann. In solchen Fällen ist laut § 5, Absatz (3) AM-NutzenV die best verfügbare Evidenz zur Nutzenbewertung vorzulegen. Dieser Vorgabe ist der pU mit der Einreichung der Ergebnisse der Zulassungsstudie MagnetisMM-3 auch nachgekommen.</p> <p>Angesichts des 1-armigen Designs der Zulassungsstudie MagnetisMM-3 ist mangels Vergleichsmöglichkeiten die Zuerkennung eines quantifizierbaren Zusatznutzens tatsächlich nicht möglich. Allerdings sieht die AM-Nutzen V unter § 5, Absatz (7), Punkt 4 explizit die Möglichkeit vor, einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen zu vergeben, wenn die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Dieser Umstand sollte aus Sicht von Sanofi im Rahmen der Nutzenbewertungen generell stärker Beachtung finden.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elranatamab liegen die Ergebnisse der einarmigen Studie MagnetisMM-3 vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens sind diese nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Daher ist ein Zusatznutzen von Elranatamab als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi

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

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme der Regeneron GmbH

Datum	22. April 2024
Stellungnahme zu	Elranatamab (Elrexio®) Multiples Myelom, rezidiv und refraktär, nach mind. 3 Vortherapien. Vorgangsnummer: 2024-01-15-D-1033
Stellungnahme von	<i>Regeneron GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15. April 2024 wurde im Rahmen des Verfahrens zur Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO für den Wirkstoff Elranatamab (multiples Myelom, rezidiv und refraktär, nach mind. 3 Vortherapien) die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht (Vorgangsnummer 2024-01-15-D-1033; Projekt: A24-12).</p> <p>Die Regeneron GmbH (im Folgenden: Regeneron) arbeitet ebenfalls an der Entwicklung eines Arzneimittels im vorliegenden Anwendungsgebiet des rezidivierten/refraktären multiplen Myeloms nach mindestens drei Vortherapien und nimmt als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen gemäß 5. Kapitel § 19 Absatz 1 Satz 1 VerfO zum genannten Verfahren Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG erfolgt gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT). Der G-BA hat für Elranatamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff (IMiD), einen Proteasom-inhibitor (PI) und einen Anti-CD38-Antikörper (mAb), und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, folgende zVT bestimmt:</p> <p>„Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bortezomib Monotherapie• Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin• Bortezomib + Dexamethason	

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason• Carfilzomib + Dexamethason• Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason• Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason• Daratumumab Monotherapie• Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason• Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason• Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason• Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason• Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason• Lenalidomid + Dexamethason• Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason• Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason• Pomalidomid + Dexamethason• Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln• Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison• Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln• Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln• Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln • Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln • Best-Supportive-Care <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.“</p> <p>Aus Sicht von Regeneron bildet die vom G-BA festgelegte zVT nicht den aktuellen Versorgungsstandard im vorliegenden Anwendungsgebiet von Elranatamab ab.</p> <p>Innerhalb der letzten zwei Jahre wurden bedeutende Fortschritte im Anwendungsgebiet des rezidierten/refraktären multiplen Myeloms erzielt, die sich nicht in der hier vom G-BA festgelegten zVT widerspiegeln.</p> <p>Mit der Zulassung der genetisch modifizierten autologen chimären Antigenrezeptor (CAR)-positiven T-Zelltherapien (CAR-T-Zelltherapien) <i>Idecabtagen vicleucel</i> und <i>Ciltacabtagen autoleucel</i> sowie den bispezifischen Antikörpern <i>Talquetamab</i>, <i>Teclistamab</i> und <i>Elranatamab</i> selbst, stehen den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zielgerichtete und wirksame Immuntherapien zur Verfügung.</p> <p>So ermöglichen die BCMA-gerichteten CAR-T-Zelltherapien das Erreichen einer tieferen und längerfristigen Remission als die bisher verfügbaren konventionellen Therapieoptionen [1-3]. Gegenüber einer Triple- oder Quadrupeltherapie, mit der stark vorbehandelte Patienten im Median ein progressionsfreies Überleben (PFS) von 4,6 Monaten und ein medianes Gesamtüberleben von 12,4 Monaten erreichen</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elranatamab als Monotherapie:</p> <p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>können [4], lag das mediane PFS nach einer Therapie mit <i>Ciltacabtagen autoleucl</i> bei 34,9 Monaten [5]. Eine vergleichbar gute Wirksamkeit weisen die bispezifischen Antikörper auf [6-8].</p> <p>Dementsprechend werden <i>Idecabtagen vicleucl</i>, <i>Ciltacabtagen autoleucl</i> und die bispezifischen Antikörper <i>Teclistamab</i>, <i>Talquetamab</i> – sowie <i>Elranatamab</i> selbst – in der aktuellen NCCN-Leitlinie (Stand 2023) bereits als präferierte Therapieoption für Triple-Class-exponierte Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem Myelom empfohlen [9]. Auch die S3-Leitlinie des Leitlinienprogramms Onkologie (Stand 2022) nennt die BCMA-gerichtete CAR-T-Zelltherapie <i>Idecabtagen vicleucl</i> als Behandlungsoption für Patienten mit mehr als drei Rezidiven, wenngleich <i>Ciltacabtagen autoleucl</i> und die bispezifischen Antikörper aufgrund des älteren Stands der Leitlinie (Februar 2022) nicht genannt werden [10]. Darüber hinaus wurde für die beiden genannten CAR-T-Zelltherapien sowie für <i>Talquetamab</i> ein Zusatznutzen im Rahmen der frühen Nutzenbewertung festgestellt [11-13].</p> <p>Aus den Wortprotokollen der mündlichen Anhörungen zu <i>Ciltacabtagen autoleucl</i> und <i>Teclistamab</i> geht deutlich hervor, dass die BCMA-gerichtete CAR-T-Zelltherapie bereits eine bedeutende und etablierte Rolle in der Versorgung spielt und aus Sicht klinischer Experten die Therapie der ersten Wahl in der Behandlung des rezidivierten/refraktären multiplen Myeloms bei stark vortherapierten Patienten darstellt. Die bispezifischen Antikörper werden im Anwendungsgebiet als wertvolle, hochwirksame und sofort verfügbare Alternative gesehen [3, 14].</p> <p>Vor diesem Hintergrund sind die zielgerichteten Immuntherapien – insbesondere die CAR-T-Zelltherapien – aus Sicht von Regeneron ein</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die gegenüber Lenalidomid refraktär sind) - Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason - Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason - Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind) - Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind) - Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason <p>unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien</p> <p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 4 vorangegangene Therapien erhalten haben,</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wichtiger Teil der zVT im Anwendungsgebiet des rezidierten/refraktären multiplen Myeloms und sind entsprechend in der Auswahl der Therapieoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie zu ergänzen.</p> <p>Darüber hinaus sieht Regeneron auch die zugelassenen und im Versorgungsalltag etablierten Triple-Kombinationen „<i>Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason</i>“, „<i>Carfilzomib + Daratumumab + Dexamethason</i>“ und „<i>Selinexor + Bortezomib + Dexamethason</i>“ als Teil der patientenindividuellen Therapie in der zVT von Elranatamab.</p> <p>Weiterhin möchte Regeneron darauf hinweisen, dass von einem großen Teil der angegebenen Therapieregime der zVT für Patienten im Anwendungsgebiet von Elranatamab kein relevanter Nutzen zu erwarten ist. Diese Einschätzung entspricht auch dem Standpunkt der AkdÄ in ihrer Stellungnahme zur zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu <i>Teclistamab</i> [15].</p> <p>So spielen laut Einschätzung klinischer Experten Kombinationen aus nur zwei Wirkstoffen (sog. Dubletten) überwiegend keine Rolle mehr in der Versorgung, da in mehreren Studien die Überlegenheit von Triple-Therapien gegenüber Dubletten nachgewiesen wurde [14, 16]. Auch die Behandlung mit klassischen Chemotherapeutika, wie <i>Doxorubicin</i>, <i>Cyclophosphamid</i>, <i>Vincristin</i> oder <i>Melphalan</i> – insbesondere als Monotherapie – ist nicht zeitgemäß und kommt, falls überhaupt, nur für einzelne Patienten im Anwendungsgebiet infrage, wenn diese nicht mehr für eine zielgerichtete Immuntherapie geeignet sind. Ebenso kann „Best-Supportive-Care“ nicht als zweckmäßig im Anwendungsgebiet betrachtet werden, da mit den neuen zielgerichteten Immuntherapien</p>	<p><u>darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elranatamab als Monotherapie:</p> <p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason - Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason - Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason - Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>relevante Behandlungsoptionen für die Patienten im Anwendungsgebiet von Elranatamab zur Verfügung stehen.</p> <p>Zusammenfassend sollte die zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet von Elranatamab (multiples Myelom, min. 3 Vortherapien) den aktuellen Stand medizinischer Erkenntnisse sowie den klinischen Versorgungsalltag abbilden. Zu diesem Zweck sind aus Sicht von Regeneron zwingend die in der Versorgung etablierten und präferierten CAR-T Zelltherapien als Teil der zVT aufzunehmen. Ebenso sollten die bispezifischen Antikörper sowie etablierte und wirksame Triple-Therapien Teil der zVT sein. Gleichzeitig dürfen überholte Therapien, wie Monotherapien, Dubletten und klassische Chemotherapeutika, nicht mehr als zweckmäßig betrachtet werden, da von diesen Therapieoptionen kein relevanter Nutzen für die Patienten im Anwendungsgebiet von Elranatamab zu erwarten ist und diese nicht mehr regelhaft in der Versorgung zum Einsatz kommen.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind) - Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason - Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason - Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind) - Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind) - Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind) - Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind) - Daratumumab Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind) - Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind) <p>unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien</p> <p>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p> <p>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p> <p>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</p> <p>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als</p>

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ol style="list-style-type: none">1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist. <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</p> <p>zu 1. Neben Elranatamab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Wirkstoffe zugelassen:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Ciltacabtagen autoleucel, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Idecabtagen vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Melphalanflufenamid, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Selinexor, Teclistamab, Talquetamab und Vincristin.</p> <p>Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner sowie an die Art der vorangegangenen Therapie gebunden.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.</p> <p>zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Talquetamab – Beschluss vom 7. März 2024 • Teclistamab – Beschluss vom 15. Februar 2024 • Ciltacabtagen autoleucel – Beschluss vom 17. August 2023 • Selinexor – Beschlüsse vom 16. März 2023 • Melphalanflufenamid – Beschluss vom 16. März 2023 • Idecabtagen vicleucel – Beschluss vom 16. Juni 2022 • Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018, 3. Februar 2022 und 15. September 2022• Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 16. Dezember 2021• Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021• Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022• Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016• Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019 <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Die Evidenz für Patientinnen und Patienten, welche bereits drei oder mindestens vier Therapielinien erhalten haben, ist limitiert. Ein einheitlicher Behandlungsstandard lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. In nationalen und internationalen Leitlinien wird grundsätzlich auf eine patientenindividuelle Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie die Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen.</p> <p>Ein Kriterium der patientenindividuellen Therapie stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie dar. Bei einer Progression der Erkrankung unter der jeweiligen vorherigen Therapie bzw. einer Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen vorherigen Therapie von weniger als 12 Monaten kommt diese gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im weiteren</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungsverlauf nicht erneut in Betracht. Entsprechend kann für rezidierte Patientinnen und Patienten, bei denen mit einer bestimmten vorherigen Therapie ein Ansprechen in Form einer Kompletten Remission (CR), eines sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR) und eines partiellen Ansprechens (PR) von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Therapie erzielt werden konnte, diese Therapie unter Verwendung der konkreten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen im weiteren Behandlungsverlauf erneut eine geeignete Behandlungsoption darstellen.</p> <p>Die Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie differenzieren zwischen der Therapiesituation des ersten bis dritten Rezidivs und ab dem vierten Rezidiv. Dies wird mit dem sehr heterogenen Patientenkollektiv in den fortgeschrittenen Therapielinien begründet, für welche die in den früheren Therapielinien eingesetzten Substanzen zunehmend nicht mehr in Betracht kommen und damit einhergehend eine verschlechterte Prognose vorliegt. Dementsprechend wird im vorliegenden Anwendungsgebiet des rezidierten/refraktären multiplen Myeloms trotz der Überlappung bestimmter Therapieoptionen eine Unterscheidung zwei distinkter Patientenpopulationen in Abhängigkeit von der Anzahl der Vortherapien als sachgerecht erachtet.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p> <p>Bezüglich der rezidierten/refraktären Erkrankungssituation nach drei Vortherapien geht aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des 1. bis 3. Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden können. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass zwar Triplett-Therapien im Vergleich zu Dublett-Therapien einen therapeutischen Nutzen aufweisen, dem jedoch eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind.</p> <p>Insgesamt kommen somit zunächst grundsätzlich alle zugelassenen Therapien und vorzugsweise alle zugelassenen Triplett-Therapien mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid in Betracht. In Bezug auf die einzelnen Therapieoptionen ergeben sich im vorliegenden Anwendungsgebiet die im Folgenden für die jeweiligen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen angeführten Einschränkungen:</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Therapieoptionen Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd) und Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IRd) sind auf Patientinnen und Patienten mit einer konkreten Refraktärität auf die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eingeschränkt. Die Eignung der Patientinnen und Patienten für den Einsatz von PVd und IRd im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ist basierend auf der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien entsprechend der angegebenen Einschränkungen darzulegen.</p> <p>Neben den Triplett-Therapien wird auch die Zweifachkombination aus Carfilzomib und Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Therapie bestimmt. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 in der Nutzenbewertung für Erwachsene nach mindestens einer Vortherapie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt.</p> <p>Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der 12 im Beschluss genannten Wirkstoffkombinationen unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien bestimmt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zu zugelassenen Wirkstoffen, die bei der vorliegenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Therapie bestimmt worden sind:</p> <p>Die CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel sind für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach mindestens drei Vortherapien zugelassen. Sowohl für Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 16. Juni 2022) als auch für Ciltacabtagen autoleucel (Beschluss vom 17. August 2023) wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche für beide Therapieoptionen keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte.</p> <p>Der Wirkstoff Selinexor ist für die Therapiesituation nach mindestens einer Vortherapie in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p> <p>Melphalanflufenamid ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei Vortherapien. Für Melphalanflufenamid</p>

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hat der G-BA mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>Teclistamab ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei vorherigen Therapien. Mit Beschluss vom 15. Februar 2024 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Teclistamab nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die die Bewertung eines Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>Talquetamab ist eine weitere Therapieoption für die Behandlung von Personen nach mindestens drei Vortherapien. Im Rahmen einer Nutzenbewertung für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wurde mit Beschluss des G-BA vom 7. März 2024 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Talquetamab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p> <p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 4 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch für Patientinnen und Patienten nach mindesten vier Vortherapien sollte entsprechend der S3-Leitlinie zunächst geprüft werden, ob eine Triplett-Therapie nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist.</p> <p>Darüber hinaus wird von der S3-Leitlinie auch auf Dublett-Therapien, klassische Zytostatika, bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien verwiesen.</p> <p>Zunächst kommen daher sämtliche für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach drei Vortherapien geeignete Therapieoptionen auch für Patientinnen und Patienten nach mindestens vier Vortherapien in Betracht (siehe Patientengruppe a). Zudem sind patientenindividuelle Kriterien auch hier maßgeblich für die Therapieentscheidung, weshalb eine patientenindividuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist. Zusätzlich zu den in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien ist für die in der vorliegenden Patientenpopulation umfangreich vorbehandelten Patientinnen und Patienten auch der Allgemeinzustand ein weiteres relevantes Kriterium für die Auswahl der patientenindividuellen Therapie.</p> <p>Zusätzlich zu den für Patientengruppe a) genannten Behandlungsoptionen werden die im folgenden genannten</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet:</p> <p>Für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, kommen auch Zweifachkombinationen in Betracht.</p> <p>Für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind, stellen darüber hinaus auch Daratumumab, Cyclophosphamid sowie Melphalan, jeweils als Monotherapie, sowie Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason und Melphalan in Kombination mit Prednison oder Prednisolon geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Die Nicht-Eignung für eine Triplett- bzw. Dublett-Therapie sollte anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet sein.</p> <p>Für die Wirkstoffkombination Selinexor in Kombination mit Dexamethason wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Selinexor in Kombination mit Dexamethason wird daher nicht als ein geeigneter Komparator im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet.</p>

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für Patientinnen und Patienten nach mindestens vier Vortherapien wird davon ausgegangen, dass diese Patientengruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt wird. Eine Best-Supportive-Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der obenstehend genannten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen und unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen anti-CD38-Antikörper, und bei denen die Krankheit unter der letzten Therapie fortgeschritten ist</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elranatamab als Monotherapie:</p> <p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bortezomib Monotherapie• Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin• Bortezomib + Dexamethason• Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason• Carfilzomib + Dexamethason• Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason• Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason• Daratumumab Monotherapie

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason• Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason• Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason• Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason• Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason• Lenalidomid + Dexamethason• Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason• Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason• Pomalidomid + Dexamethason• Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln• Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison• Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln• Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln • Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln • Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln • Best-Supportive-Care <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.</p> <p>Die vorliegende Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie war vor dem Hintergrund einer Weiterentwicklung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich. Die Behandlungsoptionen und deren Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet unterliegen dynamischen Entwicklungen, insbesondere aufgrund der Etablierung zahlreicher, neuer Behandlungsoptionen auch in den vorherigen Therapielinien, was sich auch auf den Stellenwert von Behandlungsoptionen in der vorliegenden Behandlungssituation auswirkt. Diesbezüglich kommen unter anderem neue Wirkstoffe bereits in früheren Therapielinien zur Anwendung, was sich unter Berücksichtigung von auftretenden Refraktäritäten auf den Stellenwert dieser Wirkstoffe bzw. von alternativen</p>

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungsoptionen in späteren Therapielinien auswirkt. Im Ergebnis werden mehrere, ursprünglich als geeignet erachtete Behandlungsoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapien erachtet. Auf der anderen Seite werden mehrere Behandlungsoptionen bzw. weitere Triplett-Therapien in der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ergänzt.</p> <p>Zudem wird eine Unterscheidung von zwei distinkten Patientenpopulationen in Abhängigkeit von der Anzahl der Vortherapien als sachgerecht erachtet (siehe obenstehende Ausführungen unter „zu 4.“).</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Regeneron GmbH

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

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2022): Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V: Idecabtagen vicleucel. [Zugriff: 30.01.2024]. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/idecabtagen_vicleucel/idecabtagen-vicleucel-dgho-dsmm-gmmg-20220422.pdf.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2023): Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V: Ciltacabtagen Autoleucel. [Zugriff: 30.01.2024]. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/ciltacabtagen_autoleucel/ciltacabtagen-autoleucel-dgho-dsmm-gmmg-20230605.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Wirkstoff Ciltacabtagene Autoleucel (D-919). Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses am 26. Juni 2023 von 10:00 Uhr bis 11:07 Uhr – Stenografisches Wortprotokoll –. [Zugriff: 05.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-924/2023-06-26_Wortprotokoll_Ciltacabtagene-autoleucel_D-919.pdf.
4. Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Goldschmidt H, Delforge M, Mohty M, et al. (2022): LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia*; 36(5):1371-6.
5. Lin Y, Martin TG, Usmani SZ, Berdeja JG, Jakubowiak AJ, Agha ME, et al. (2023): CARTITUDE-1 final results: Phase 1b/2 study of ciltacabtagene autoleucel in heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*; 41(16_suppl):8009-.
6. Moreau P, Garfall AL, van de Donk N, Nahi H, San-Miguel JF, Oriol A, et al. (2022): Teclistamab in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*; 387(6):495-505.
7. Chari A, Minnema MC, Berdeja JG, Oriol A, van de Donk N, Rodríguez-Otero P, et al. (2022): Talquetamab, a T-Cell-Redirecting GPRC5D Bispecific Antibody for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*; 387(24):2232-44.
8. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R, et al. (2023): Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med*; 29(9):2259-67.
9. Kumar SK, Callander NS, Adekola K, Anderson LD, Baljevic M, Baz R, et al. (2023): Multiple Myeloma, Version 2.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*; 21(12):1281-301.
10. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF) (2022): Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik, Therapie und Nach-sorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom,

Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL. [Zugriff: 02.01.2024].
URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2023): 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) Ciltacabtagen autoleucel (rezidiviertes / refraktäres Multiples Myelom, nach mind. 3 Vortherapien); Verfahrensnummer D-919. [Zugriff: 22.12.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6126/2023-08-17_AM-RL-XII_Ciltacabtagen%20autoleucel_D-919_BAnz.pdf.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2022): 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) Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien); Verfahrensnummer D-779. [Zugriff: 22.12.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5470/2022-06-16_AM-RL-XII_Idecabtagen%20vicleucel_D-779_BAnz.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): 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) Talquetamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien). Verfahrensnummer D-981. [Zugriff: 19.04.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6497/2024-03-07_AM-RL-XII_Talquetamab_D-981.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2024): Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Teclistamab (D-978)-Stenografisches Wortprotokoll. [Zugriff: 29.01.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-989/2024-01-08_Wortprotokoll_Teclistamab_D-978.pdf.
15. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) (2023): Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Teclistamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) zur IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1675, Multiples Myelom. . [Zugriff: 29.01.2024]. URL: https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Teclistamab/Teclistamab-20231222.pdf.
16. Sun Z, Zheng F, Wu S, Liu Y, Guo H, Liu Y (2017): Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. Crit Rev Oncol Hematol; 113:249-55.

5.5 Stellungnahme der Menarini Stemline Deutschland GmbH

Datum	03. Mai 2024
Stellungnahme zu	Elranatamab/Elrexio
Stellungnahme von	<i>Menarini Stemline Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Stemline (Menarini Stemline Deutschland GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Elranatamab ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.</p> <p>Für diese Indikation bestimmte der G-BA in einer Beratung am 17.3.2023¹ als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von 24 Therapiekombinationen sowie Best supportive Care, jeweils unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.</p> <p>Die Liste der genannten Therapieoptionen umfasste sowohl lang auf dem Markt etablierte Wirkstoffe wie Steroide (Prednison, Prednisolon, Dexamethason), Proteasominhibitoren (z.B. Bortezomib) als auch etwas neuere Medikamente wie spezifische Antikörper (z.B. Daratumumab oder Elotuzumab), Immunmodulatoren (z.B. Lenalidomid) und weitere Substanzklassen.</p> <p>Diese zVT wurde vom IQWiG in der Nutzenbewertung vom 11.04.2024 so übernommen².</p>	

¹ 1_2024 Pfizer Pharma, darin Kapitel 3.1.2

² 2_2024 IQWiG

Stellungnehmer: Stemline (Menarini Stemline Deutschland GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pharmazeutische Unternehmer sieht weitere neuere Produkte ebenfalls als zweckmäßige Vergleichstherapie an, da sie im Indikationsgebiet zugelassen sind und eine Rolle in der Therapiewahl spielen. Darunter werden im Dossier insbesondere die folgenden Produkte und Kombinationen genannt³:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Idecabtagen vicleucel (Abecma[®]) • Ciltacabtagen autoleucel (Carvykti[®]) • Melphalanflufenamid (Pepaxti[®]) in Kombination mit Dexamethason • Teclistamab (Tecvayli[®]) • Talquetamab (Talvey[®]) und • Selinexor (Nexpovio[®]) in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason <p>Stemline schließt sich dieser Ansicht des pU an, dass die genannten Wirkstoffe und -Kombinationen ebenfalls als zVT anerkannt werden sollten. Die genannten neueren Produkte spielen inzwischen eine relevante Rolle in der Versorgung des Multiplen Myeloms in der relevanten Indikation. Dies wird auch von Seite der Fachgesellschaften unterstützt: So beschrieb die DGHO in einer Stellungnahme⁴ vom 12.02.2024 zur Therapie des multiplen Myeloms mit 1 bis 4 vorangegangenen Therapielinien das Patientenkollektiv bereits in diesen früheren Linien als heterogen, bedingt durch die therapeutische und individuelle Vorgeschichte der Patienten. Die Standardtherapie</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p>

³ 1_2024 Pfizer Pharma, darin Kapitel 3.1.2

⁴ 3_2024 DGHO

Stellungnehmer: Stemline (Menarini Stemline Deutschland GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wurde von der DGHO als Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von neueren Arzneimitteln sowie konventionellen Zytostatika beschrieben. Unter den neueren Arzneimitteln wurden (alphabetische Reihenfolge) Ciltacabtagen Autoleucel, Carfilzomib, Elotuzumab, Elranatamab, Idecabtagen Vicleucel, Ixazomib, Panobinostat, Pomalidomid, Selinexor, Talquetamab, Teclistamab und Venetoclax/Bortezomib (Off-Label) genannt.</p> <p>In weiteren jüngeren Stellungnahmen zu zweckmäßigen Vergleichstherapien im Rahmen von Nutzenbewertungen im Multiplen Myelom berücksichtigte die DGHO die neueren Präparate ebenfalls⁵⁻⁶.</p> <p>Darauf basierend, sind aus Sicht von Stemline diese neueren zugelassenen Therapien ebenfalls als zVT für Elranatamab im vorliegenden Anwendungsgebiet zu betrachten.</p>	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elranatamab als Monotherapie:</p> <p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die gegenüber Lenalidomid refraktär sind) - Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason - Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason - Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind)

5 4_2022 DGHO
6 5_2023 DGHO

Stellungnehmer: Stemline (Menarini Stemline Deutschland GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">- Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind)- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason <p>unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien</p> <p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 4 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elranatamab als Monotherapie:</p> <p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von</p> <ul style="list-style-type: none">- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason- Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Stellungnehmer: Stemline (Menarini Stemline Deutschland GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason - Daratumumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason - Isatuximab in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason - Isatuximab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason - Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (nur für Personen, die auf einen Anti-CD38-Antikörper und Lenalidomid refraktär sind) - Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (nur für Personen, die auf Bortezomib, Carfilzomib und einen Anti-CD38-Antikörper refraktär sind) - Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason - Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason - Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind) - Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)

Stellungnehmer: Stemline (Menarini Stemline Deutschland GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind)- Daratumumab Monotherapie (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)- Cyclophosphamid als Monotherapie oder in Kombination mit Dexamethason (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind)- Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison (nur für mind. dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind) <p>unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien</p> <p>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</p>

Stellungnehmer: Stemline (Menarini Stemline Deutschland GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Stellungnehmer: Stemline (Menarini Stemline Deutschland GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und</p> <ol style="list-style-type: none"><li data-bbox="1124 922 2078 995">1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,<li data-bbox="1124 1023 2078 1182">2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder<li data-bbox="1124 1209 2078 1369">3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Stellungnehmer: Stemline (Menarini Stemline Deutschland GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</p> <p>zu 1. Neben Elranatamab sind im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Wirkstoffe zugelassen:</p> <p>Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Ciltacabtagen autoleucel, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Elotuzumab, Idecabtagen vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Lenalidomid, Melphalan, Melphalanflufenamid, Panobinostat, Pomalidomid, Prednisolon, Prednison, Selinexor, Teclistamab, Talquetamab und Vincristin.</p> <p>Die Zulassungen sind teilweise an (spezifizierte) Kombinationspartner sowie an die Art der vorangegangenen Therapie gebunden.</p> <p>zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.</p> <p>zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</p> <ul style="list-style-type: none">• Talquetamab – Beschluss vom 7. März 2024

Stellungnehmer: Stemline (Menarini Stemline Deutschland GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• Teclistamab – Beschluss vom 15. Februar 2024• Ciltacabtagen autoleucel – Beschluss vom 17. August 2023• Selinexor – Beschlüsse vom 16. März 2023• Melphalanflufenamid – Beschluss vom 16. März 2023• Idecabtagen vicleucel – Beschluss vom 16. Juni 2022• Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und vom 15. Juli 2021• Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018, 3. Februar 2022 und 15. September 2022• Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und vom 16. Dezember 2021• Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021• Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2022• Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016• Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und vom 5. Dezember 2019 <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und</p>

Stellungnehmer: Stemline (Menarini Stemline Deutschland GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.</p> <p>Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.</p> <p>Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.</p> <p>Die Evidenz für Patientinnen und Patienten, welche bereits drei oder mindestens vier Therapielinien erhalten haben, ist limitiert. Ein einheitlicher Behandlungsstandard lässt sich aus der vorliegenden Evidenz nicht ableiten. In nationalen und internationalen Leitlinien wird grundsätzlich auf eine patientenindividuelle Therapie verwiesen, welche durch verschiedene Faktoren beeinflusst wird, wobei gemäß S3-Leitlinie die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie die Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien und der Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten eine tragende Rolle bei der Wahl der Therapie spielen.</p>

Stellungnehmer: Stemline (Menarini Stemline Deutschland GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ein Kriterium der patientenindividuellen Therapie stellt die Dauer des Ansprechens auf die Vortherapie dar. Bei einer Progression der Erkrankung unter der jeweiligen vorherigen Therapie bzw. einer Ansprechdauer nach Beendigung der jeweiligen vorherigen Therapie von weniger als 12 Monaten kommt diese gemäß dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im weiteren Behandlungsverlauf nicht erneut in Betracht. Entsprechend kann für rezidierte Patientinnen und Patienten, bei denen mit einer bestimmten vorherigen Therapie ein Ansprechen in Form einer Kompletten Remission (CR), eines sehr guten partiellen Ansprechens (VGPR) und eines partiellen Ansprechens (PR) von mehr als 12 Monaten nach Beendigung der Therapie erzielt werden konnte, diese Therapie unter Verwendung der konkreten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen im weiteren Behandlungsverlauf erneut eine geeignete Behandlungsoption darstellen.</p> <p>Die Therapieempfehlungen der S3-Leitlinie differenzieren zwischen der Therapiesituation des ersten bis dritten Rezidivs und ab dem vierten Rezidiv. Dies wird mit dem sehr heterogenen Patientenkollektiv in den fortgeschrittenen Therapielinien begründet, für welche die in den früheren Therapielinien eingesetzten Substanzen zunehmend nicht mehr in Betracht kommen und damit einhergehend eine verschlechterte Prognose vorliegt. Dementsprechend wird im vorliegenden Anwendungsgebiet des rezidierten/refraktären multiplen Myeloms</p>

Stellungnehmer: Stemline (Menarini Stemline Deutschland GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>trotz der Überlappung bestimmter Therapieoptionen eine Unterscheidung zwei distinkter Patientenpopulationen in Abhängigkeit von der Anzahl der Vortherapien als sachgerecht erachtet.</p> <p>a) <u>Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p> <p>Bezüglich der rezidivierten/refraktären Erkrankungssituation nach drei Vortherapien geht aus der S3-Leitlinie zunächst hervor, dass für Patientinnen und Patienten eine Triplett-Therapie mit zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator, Proteasominhibitor) und einem Steroid angewendet werden soll. Weiter wird in der Leitlinie zur Therapie des 1. bis 3. Rezidivs unter Verweis auf die jeweiligen zugelassenen Anwendungsgebiete der Wirkstoffe ausgeführt, dass bezüglich der jeweiligen Kombinationstherapie grundsätzlich alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert werden können. Dies erfolgt auch vor dem Hintergrund, dass zwar Triplett-Therapien im Vergleich zu Dublett-Therapien einen therapeutischen Nutzen aufweisen, dem jedoch eine erhöhte Therapietoxizität gegenübersteht, so dass diese nicht für alle Patientinnen und Patienten geeignet sind.</p>

Stellungnehmer: Stemline (Menarini Stemline Deutschland GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt kommen somit zunächst grundsätzlich alle zugelassenen Therapien und vorzugsweise alle zugelassenen Triplet-Therapien mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid in Betracht. In Bezug auf die einzelnen Therapieoptionen ergeben sich im vorliegenden Anwendungsgebiet die im Folgenden für die jeweiligen Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen angeführten Einschränkungen:</p> <p>Die Therapieoptionen Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd) und Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (IRd) sind auf Patientinnen und Patienten mit einer konkreten Refraktärität auf die in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen eingeschränkt. Die Eignung der Patientinnen und Patienten für den Einsatz von PVd und IRd im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ist basierend auf der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien entsprechend der angegebenen Einschränkungen darzulegen.</p> <p>Neben den Triplet-Therapien wird auch die Zweifachkombination aus Carfilzomib und Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Therapie bestimmt. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss des G-BA vom 15. Februar 2018 in der Nutzenbewertung für Erwachsene nach mindestens einer Vortherapie ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason festgestellt.</p>

Stellungnehmer: Stemline (Menarini Stemline Deutschland GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der 12 im Beschluss genannten Wirkstoffkombinationen unter Berücksichtigung der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien bestimmt.</p> <p>Zu zugelassenen Wirkstoffen, die bei der vorliegenden Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen der patientenindividuellen Therapie bestimmt worden sind:</p> <p>Die CAR-T-Zelltherapien Idecabtagen vicleucel und Ciltacabtagen autoleucel sind für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach mindestens drei Vortherapien zugelassen. Sowohl für Idecabtagen vicleucel (Beschluss vom 16. Juni 2022) als auch für Ciltacabtagen autoleucel (Beschluss vom 17. August 2023) wurde ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zuließ. Dies geschah vor dem Hintergrund, dass anhand der vorgelegten indirekten Vergleiche für beide Therapieoptionen keine Aussage über das Ausmaß des Zusatznutzens getroffen werden konnte.</p>

Stellungnehmer: Stemline (Menarini Stemline Deutschland GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Wirkstoff Selinexor ist für die Therapiesituation nach mindestens einer Vortherapie in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen. Für diese Kombinationstherapie wurde mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist.</p> <p>Melphalanflufenamid ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei Vortherapien. Für Melphalanflufenamid hat der G-BA mit Beschluss vom 16. März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist, da keine geeigneten Daten vorliegen, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>Teclistamab ist eine Therapieoption für die Behandlung von Personen mit mindestens drei vorherigen Therapien. Mit Beschluss vom 15. Februar 2024 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Teclistamab nicht belegt ist, da keine Daten vorliegen, die die Bewertung eines Zusatznutzens ermöglichen.</p> <p>Talquetamab ist eine weitere Therapieoption für die Behandlung von Personen nach mindestens drei Vortherapien. Im Rahmen einer Nutzenbewertung für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens wurde mit Beschluss des G-BA vom 7. März 2024 ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Talquetamab festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>b) <u>Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 4 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</u></p> <p>Auch für Patientinnen und Patienten nach mindesten vier Vortherapien sollte entsprechend der S3-Leitlinie zunächst geprüft werden, ob eine Triplet-therapie nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist.</p> <p>Darüber hinaus wird von der S3-Leitlinie auch auf Dublett-Therapien, klassische Zytostatika, bispezifische Antikörper und CAR-T-Zelltherapien verwiesen.</p> <p>Zunächst kommen daher sämtliche für die Behandlung von Patientinnen und Patienten nach drei Vortherapien geeignete Therapieoptionen auch für Patientinnen und Patienten nach mindestens vier Vortherapien in Betracht (siehe Patientengruppe a). Zudem sind patientenindividuelle Kriterien auch hier maßgeblich für die Therapieentscheidung, weshalb eine patientenindividuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist. Zusätzlich zu den in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffen und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien ist für die in der vorliegenden Patientenpopulation umfangreich</p>

Stellungnehmer: Stemline (Menarini Stemline Deutschland GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorbehandelten Patientinnen und Patienten auch der Allgemeinzustand ein weiteres relevantes Kriterium für die Auswahl der patientenindividuellen Therapie.</p> <p>Zusätzlich zu den für Patientengruppe a) genannten Behandlungsoptionen werden die im folgenden genannten Behandlungsoptionen als geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet:</p> <p>Für mindestens doppelt-refraktäre Personen, die für eine Triplett-Therapie nicht geeignet sind, kommen auch Zweifachkombinationen in Betracht.</p> <p>Für mindestens dreifach refraktäre Personen, die für eine Triplett- oder Dublett-Therapie nicht geeignet sind, stellen darüber hinaus auch Daratumumab, Cyclophosphamid sowie Melphalan, jeweils als Monotherapie, sowie Cyclophosphamid in Kombination mit Dexamethason und Melphalan in Kombination mit Prednison oder Prednisolon geeignete Komparatoren im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie dar. Die Nicht-Eignung für eine Triplett- bzw. Dublett-Therapie sollte anhand von Refraktärität und Komorbidität der Patientinnen und Patienten sowie unter Berücksichtigung der Toxizität der jeweiligen Therapie begründet sein.</p> <p>Für die Wirkstoffkombination Selinexor in Kombination mit Dexamethason wurde in der Nutzenbewertung mit Beschluss vom 16.</p>

Stellungnehmer: Stemline (Menarini Stemline Deutschland GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>März 2023 festgestellt, dass ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist. Selinexor in Kombination mit Dexamethason wird daher nicht als ein geeigneter Komparator im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie erachtet.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten nach mindestens vier Vortherapien wird davon ausgegangen, dass diese Patientengruppe im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Regel weiter antineoplastisch behandelt wird. Eine Best-Supportive-Care wird daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.</p> <p>Insgesamt wird somit als zweckmäßige Vergleichstherapie eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der obenstehend genannten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen und unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes, der in den vorherigen Therapien eingesetzten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie der Art und Dauer des Ansprechens auf die jeweiligen vorherigen Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p>Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.</p>

Stellungnehmer: Stemline (Menarini Stemline Deutschland GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Ursprünglich wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen anti-CD38-Antikörper, und bei denen die Krankheit unter der letzten Therapie fortgeschritten ist</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Elranatamab als Monotherapie:</p> <p>Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bortezomib Monotherapie• Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin• Bortezomib + Dexamethason• Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason• Carfilzomib + Dexamethason• Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason• Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason• Daratumumab Monotherapie

Stellungnehmer: Stemline (Menarini Stemline Deutschland GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason• Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason• Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason• Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason• Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason• Lenalidomid + Dexamethason• Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason• Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason• Pomalidomid + Dexamethason• Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln• Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison• Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln• Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln

Stellungnehmer: Stemline (Menarini Stemline Deutschland GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln• Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln• Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln• Best-Supportive-Care <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.</p> <p>Die vorliegende Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie war vor dem Hintergrund einer Weiterentwicklung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse erforderlich. Die Behandlungsoptionen und deren Stellenwert im vorliegenden Anwendungsgebiet unterliegen dynamischen Entwicklungen, insbesondere aufgrund der Etablierung zahlreicher, neuer Behandlungsoptionen auch in den vorherigen Therapielinien, was sich auch auf den Stellenwert von Behandlungsoptionen in der vorliegenden Behandlungssituation auswirkt. Diesbezüglich kommen unter anderem neue Wirkstoffe bereits in früheren Therapielinien zur Anwendung, was sich unter Berücksichtigung von auftretenden Refraktäritäten auf den Stellenwert dieser Wirkstoffe bzw. von alternativen</p>

Stellungnehmer: Stemline (Menarini Stemline Deutschland GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungsoptionen in späteren Therapielinien auswirkt. Im Ergebnis werden mehrere, ursprünglich als geeignet erachtete Behandlungsoptionen im Rahmen der patientenindividuellen Therapie durch die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für den vorliegenden Beschluss nicht mehr als zweckmäßige Vergleichstherapien erachtet. Auf der anderen Seite werden mehrere Behandlungsoptionen bzw. weitere Triplet-Therapien in der zweckmäßigen Vergleichstherapie bzw. im Rahmen der patientenindividuellen Therapie ergänzt.</p> <p>Zudem wird eine Unterscheidung von zwei distinkten Patientenpopulationen in Abhängigkeit von der Anzahl der Vortherapien als sachgerecht erachtet (siehe obenstehende Ausführungen unter „zu 4.“).</p> <p>Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.</p>

Literaturverzeichnis

1. Pfizer Pharma GmbH, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V Elranatamab (ELREXFIO®), 2024
2. IQWiG, Elranatamab (multiples Myelom) Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V, 2024
3. DGHO, Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel §7 Abs. 6, Verfahrens-Nr. 2023-B-379, 2024
4. DGHO, Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V Idecabtagen vicleucel, Vorgangsnummer 2022-01-01-D-779, 2022
5. DGHO, Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Erkrankungen gemäß § 35a SGB V Ciltacabtagen Autoleucel, Vorgangsnummer 2023-02-15-D-919, 2023

5.6 Stellungnahme der DGHO, DSMM, GMMG

Datum	5. Mai 2024
Stellungnahme zu	Elranatamab
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> <i>DSMM Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom</i> <i>GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *DGHO, DSMM, GMMG*

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Diese frühe Nutzenbewertung von Elranatamab (Elrexio®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Multiplen Myelom und das erste Verfahren zu diesem bispezifischen Antikörper. Es ist zugelassen als Monotherapie für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit rezidiertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen anti-CD38-Antikörper, und bei denen die Krankheit unter der letzten Therapie fortgeschritten ist. Elranatamab hat keinen Orphan-Drug-Status. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Patientenindividuelle Therapie</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Elranatamab handelt es sich um einen weiteren, bispezifischen Antikörper mit gegen B-cell maturation antigen (BCMA) und CD3 gerichteter Spezifität. • Standard bei Pat., die mindestens drei vorangegangene Therapien einschl. eines Proteasom-Inhibitors, eines immunmodulatorischen Wirkstoffs und eines Anti-CD38-Antikörpers erhalten haben, ist eine Therapie nach 				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Patientenindividuelle Therapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	nicht belegt	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>	
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA																			
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																		
-	Patientenindividuelle Therapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	nicht belegt																		

Stellungnehmer: *DGHO, DSMM, GMMG*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung der Vortherapien, des Allgemeinzustandes, relevanter Komorbiditäten und des individuellen Krankheitsverlaufs.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, nichtrandomisierte Phase II-Studie MagnetisMM-3. Im Dossier werden alle Pat. der Zulassungsstudie und zusätzlich die Kohorte der Pat. ohne BCMA-gerichtete Vortherapie präsentiert. Elranatamab wird in fixen, nicht in gewichtsadaptierten Dosierungen gegeben. • Elranatamab führte zu einer Ansprechrate von 51,9% in der Gesamtpopulation und von 61,0% in der Kohorte ohne BCMA-gerichtete Vortherapie. Die Mehrheit der Pat. erreichte eine stringente komplette Remission. Das mediane progressionsfreie Überleben in der Gesamtpopulation lag bei 10,0 Monaten, der Median der Gesamtüberlebenszeit bei 17,3 Monaten. In der Kohorte der Pat. ohne BCMA-gerichtete Vortherapie war der Median zum Datenschnitt nicht erreicht. • Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 90,9% der Pat. auf. Am häufigsten waren Neutropenie, Anämie und Infektionen. Ein Cytokine-Release-Syndrom aller Schweregrade trat bei 58,8% der Pat. auf, bei einem Pat. im Schweregrad 3. Ein Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) wurde bei 4,3% der Pat. dokumentiert. <p>Elranatamab ist ein weiterer, hoch wirksamer, bispezifischer, gegen BCMA gerichteter Antikörper. Aufgrund des Fehlens von Daten vergleichender Studien ist ein Zusatznutzen nicht quantifizierbar.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>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.</p> <p>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</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: *DGHO, DSMM, GMMG*

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [1-3]. Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Pat., die gegen einen Anti-CD38 Antikörper, einen Proteasominhibitor und einen Immunmodulator refraktär waren, haben eine schlechte Prognose. In Studien aus den letzten Jahren lag die mediane Überlebenszeit von Pat., die bereits mit einem IMiD, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden oder refraktär gegenüber diesen Therapien waren, zwischen 12-15 Monaten [1-3]. Optionen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - neuere Arzneimittel (alphabetische Reihenfolge): Ciltacabtagen Autoleucel, Carfilzomib, Elotuzumab, Elranatamab, Idecabtagen Vicleucel, Ixazomib, Panobinostat, Pomalidomid, Selinexor, Talquetamab, Teclistamab, Venetoclax/Bortezomib (Off-Label) - konventionelle Zytostatika (alphabetische Reihenfolge): Bendamustin, Cyclophosphamid, (liposomales) Doxorubicin, Melphalan und Melphalanflufenamid sowie im Off-Label-Use Cisplatin / Etoposid unter Abwägung von Nutzen und Risiken. <p>Trotz dieser Vielzahl zugelassener Arzneimittel besteht weiter ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf an hochwirksamen und gut verträglichen Arzneimitteln für diese Patientengruppe, eindrucksvoll dokumentiert in LocoMMotion [4].</p> <p>Als bispezifischer Antikörper bindet Elranatamab mit dem einen Fab-Arm an die Untereinheit CD3 des T-Zell-Rezeptors (T Cell Receptor, TCR) auf der T-Zelle, mit dem anderen Arm an die extrazellulären Anteile von BCMA.</p> <p>Daten aus der Zulassungsstudie von Elranatamab sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Elranatamab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Tabelle 2: Elranatamab beim rezidierten/refraktären Multiplen Myelom								
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	VGPR ²	PFÜ ³	ÜL ⁴	
MagnetisMM-3	nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK ⁵ , alle	-	Elranatamab	187	48,1 ⁶	10,0	17,3	
MagnetisMM-3 [5]	nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK ⁵ , keine BCMA-gerichtete Vortherapie	-	Elranatamab	123	56,1 ⁶	n. e. ⁷	n. e.	
¹ N - Anzahl Pat.; ² VGPR – sehr gutes partielles Ansprechen; ³ PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, Median in Monaten; ⁴ ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; ⁵ PI – Proteasom-Inhibitor, IMiD – Immunmodulator; Anti-CD38 AK – Anti-CD38-Antikörper ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ n. e. – Median nicht erreicht;								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Elranatamab</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Als ZVT wurde eine patientenindividuelle Therapie festgelegt, mit Auflistung der aktuell zugelassenen Arzneimittel und Arzneimittelkombinationen. Das Vorgehen ist nachvollziehbar. Standard ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Symptomatik, der Krankheitsdynamik, des Ansprechens auf die Vortherapie und Komorbiditäten.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Elranatamab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale Phase-II-Studie MagnetisMM-3. In der Auswertung wurden 2 Kohorten gebildet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - alle 187 - nicht BCMA-vortherapiert 123 <p>Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Datenschnitt für die Nutzenbewertung war der 16. März 2022.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5].</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Elranatamab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Patientenrelevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom. Sie war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Der Median der Gesamtüberlebenszeit in MagnetisMM-3 lag beim letzten Datenschnitt bei 17,3 Monaten. Pat. ohne BCMA-gerichtete Vortherapie hatten eine deutlichere längere Überlebenszeit. Die Graphik der Kaplan-Meier-Analyse ist im Dossier nicht abgebildet.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Elranatamab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Remissionsrate</p> <p>Die Ansprechrate war primärer Endpunkt der Phase-II-Studie. Sie betrug 51,9% in der Gesamtpopulation und 61,0% in der Kohorte ohne BCMA-gerichtete Vortherapie. Innerhalb der Pat. mit sCR/CR wurde eine MRD-Negativitätsrate von 68,6%, bei Pat. ohne BCMA-gerichtete Vortherapie von 72,7% erreicht.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Elranatamab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Elranatamab führte in der Gesamtstudie zu einer medianen, progressionsfreien Überlebenszeit von 10,0 Monaten, in der Kohorte der Pat. ohne BCMA-gerichtete Vortherapie war der Median zum</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Elranatamab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Datenschnitt des Dossiers nicht erreicht, in einer Präsentation vom Dezember 2023 auf dem ASH-Kongress wurde er mit 17,2 Monaten berichtet [6].	
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in MagnetisMM-3 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erhoben. Die Auswertungen sind deskriptiv und beschränken sich auf den intraindividuellen Vergleich gegenüber der Baseline. Die Rücklaufquoten waren relativ niedrig und lagen ab Zyklus 2 unter 70%.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Elranatamab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 90,9% der Pat. auf. Infektionen traten in der Kohorte der Pat. ohne BCMA-gerichtete Vortherapie bei 69,9% auf, im Grad 3/4 bei 39,8%. 6,5% der Pat. starben an Infektionen. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Studie während der COVID-19 Pandemie durchgeführt wurde: 29,3% der Pat. erkrankten an COVID-19 zu einer Zeit, in der Impfraten niedrig waren.</p> <p>Die weiteren häufigsten Nebenwirkungen im Grad 3/4 waren Neutropenie und Anämie. Ein Cytokine-Release-Syndrom aller Schweregrade trat bei 58,8% der Pat. auf, bei einem Pat. im Schweregrad 3. Ein Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) wurde bei 4,3% der Pat. dokumentiert. Eine gute Übersicht gibt die Publikation der Kohorte von Pat. ohne BCMA-gerichtete Vortherapie.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Elranatamab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																							
	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 580 882 708">Treatment-emergent adverse events, n (%)</th> <th colspan="2" data-bbox="882 580 1296 635">n = 123</th> </tr> <tr> <th></th> <th data-bbox="882 635 1070 708">Any grade</th> <th data-bbox="1070 635 1296 708">Grade 3 or 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 708 882 767">Any treatment-emergent adverse event</td> <td data-bbox="882 708 1070 767">123 (100)</td> <td data-bbox="1070 708 1296 767">87 (70.7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 767 882 826">Hematologic^a</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 826 882 885"> Anemia</td> <td data-bbox="882 826 1070 885">60 (48.8)</td> <td data-bbox="1070 826 1296 885">46 (37.4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 885 882 944"> Neutropenia</td> <td data-bbox="882 885 1070 944">60 (48.8)</td> <td data-bbox="1070 885 1296 944">60 (48.8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 944 882 1003"> Thrombocytopenia</td> <td data-bbox="882 944 1070 1003">38 (30.9)</td> <td data-bbox="1070 944 1296 1003">29 (23.6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1003 882 1062"> Lymphopenia</td> <td data-bbox="882 1003 1070 1062">33 (26.8)</td> <td data-bbox="1070 1003 1296 1062">31 (25.2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1062 882 1121">Nonhematologic</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1121 882 1181"> Cytokine release syndrome</td> <td data-bbox="882 1121 1070 1181">71 (57.7)</td> <td data-bbox="1070 1121 1296 1181">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1181 882 1240"> Diarrhea</td> <td data-bbox="882 1181 1070 1240">52 (42.3)</td> <td data-bbox="1070 1181 1296 1240">2 (1.6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1240 882 1299"> Fatigue</td> <td data-bbox="882 1240 1070 1299">45 (36.6)</td> <td data-bbox="1070 1240 1296 1299">4 (3.3)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="293 1299 882 1358"> Decreased appetite</td> <td data-bbox="882 1299 1070 1358">41 (33.3)</td> <td data-bbox="1070 1299 1296 1358">1 (0.8)</td> </tr> </tbody> </table>	Treatment-emergent adverse events, n (%)	n = 123			Any grade	Grade 3 or 4	Any treatment-emergent adverse event	123 (100)	87 (70.7)	Hematologic ^a			Anemia	60 (48.8)	46 (37.4)	Neutropenia	60 (48.8)	60 (48.8)	Thrombocytopenia	38 (30.9)	29 (23.6)	Lymphopenia	33 (26.8)	31 (25.2)	Nonhematologic			Cytokine release syndrome	71 (57.7)	0	Diarrhea	52 (42.3)	2 (1.6)	Fatigue	45 (36.6)	4 (3.3)	Decreased appetite	41 (33.3)	1 (0.8)	
Treatment-emergent adverse events, n (%)	n = 123																																								
	Any grade	Grade 3 or 4																																							
Any treatment-emergent adverse event	123 (100)	87 (70.7)																																							
Hematologic ^a																																									
Anemia	60 (48.8)	46 (37.4)																																							
Neutropenia	60 (48.8)	60 (48.8)																																							
Thrombocytopenia	38 (30.9)	29 (23.6)																																							
Lymphopenia	33 (26.8)	31 (25.2)																																							
Nonhematologic																																									
Cytokine release syndrome	71 (57.7)	0																																							
Diarrhea	52 (42.3)	2 (1.6)																																							
Fatigue	45 (36.6)	4 (3.3)																																							
Decreased appetite	41 (33.3)	1 (0.8)																																							

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<table border="1" data-bbox="293 528 1301 970"> <tr> <td>Pyrexia</td> <td>37 (30.1)</td> <td>5 (4.1)</td> </tr> <tr> <td>COVID-19 related^b</td> <td>36 (29.3)^c</td> <td>19 (15.4)</td> </tr> <tr> <td>Injection site reaction</td> <td>33 (26.8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>33 (26.8)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hypokalemia</td> <td>32 (26.0)</td> <td>13 (10.6)</td> </tr> <tr> <td>Cough</td> <td>31 (25.2)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>29 (23.6)</td> <td>0</td> </tr> </table> <p data-bbox="293 1043 1267 1074">Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse lag bei 21%.</p>	Pyrexia	37 (30.1)	5 (4.1)	COVID-19 related ^b	36 (29.3) ^c	19 (15.4)	Injection site reaction	33 (26.8)	0	Nausea	33 (26.8)	0	Hypokalemia	32 (26.0)	13 (10.6)	Cough	31 (25.2)	0	Headache	29 (23.6)	0	
Pyrexia	37 (30.1)	5 (4.1)																					
COVID-19 related ^b	36 (29.3) ^c	19 (15.4)																					
Injection site reaction	33 (26.8)	0																					
Nausea	33 (26.8)	0																					
Hypokalemia	32 (26.0)	13 (10.6)																					
Cough	31 (25.2)	0																					
Headache	29 (23.6)	0																					
	<p data-bbox="293 1118 685 1145">4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p data-bbox="293 1174 1317 1238">Der Bericht des IQWiG ist kurz. Aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarms wird die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ vorgeschlagen.</p> <p data-bbox="293 1267 875 1294">Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.</p>	<p data-bbox="1413 1118 2085 1257">Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Elranatamab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>																					

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Die Gabe von Elranatamab erfolgt als Monotherapie.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Elranatamab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
	<p>6. Diskussion</p> <p>Elranatamab ist ein neuer bispezifischer Antikörper zur Therapie des rezidivierten/refraktären MM. Wie andere, zwischenzeitlich zugelassene Arzneimittel bindet es an das B-Cell Maturation Antigen (BCMA). Das Patientenkollektiv der Zulassungsstudie MagnetisMM-3 entspricht dem, was wir zunehmend in den Praxen und Ambulanzen sehen: Pat., die nicht mehr auf Proteasom-Inhibitoren, immunmodulatorische Substanzen (Lenalidomid) und Anti-CD38-Ak ansprechen. Diese Pat. haben eine ungünstige Prognose, hier besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Zu diskutieren in der frühen Nutzenbewertung von Elranatamab sind vor allem:</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p>Die Gesamtansprechrates liegt bei über 60%, mehr als die Hälfte der Pat. erreicht mindestens eine sehr gute partielle Remission (VGPR). Diese Daten liegen weit oberhalb der Ansprechrates aller anderen Therapieoptionen in dieser Behandlungssituation, mit Ausnahme von CAR-T-Zellen und anderen bispezifischen Antikörpern.</p>	

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vergleich mit anderen Arzneimitteln in dieser Behandlungssituation</u></p> <p>Der pU legt keine Daten zum Vergleich von Elranatamab mit anderen Arzneimitteln vor.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum entspricht der BCMA gerichteten, zielgerichteten Immuntherapie, insbesondere besteht eine gesteigerte Infektanfälligkeit. Zur Prophylaxe und zur Steuerung der Therapie liegen inzwischen detaillierte Empfehlungen u. a. zum Einsatz von Aciclovir und Cotrimoxazol sowie zum Management opportunistischer Infektionen vor. Von besonderer Bedeutung ist die Behandlung der Hypogammaglobulinämie. Eine Substitution mit Immunglobulinen reduziert das Risiko schwerer Infektionen [7].</p> <p><u>Applikation</u></p> <p>Die Therapie mit Elranatamab wird langfristig bis zum Progress durchgeführt. Für die Weiterentwicklung des Einsatzes von Elranatamab sind Studien mit Verlängerung des Therapieintervalls oder Absetzstudien sinnvoll, insbesondere bei den MRD-negativen Pat.</p> <p><u>Applikation</u></p>	

Stellungnehmer: DGHO, DSMM, GMMG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Therapie mit Elranatamab wird langfristig bis zum Progress durchgeführt. Zur Reduktion der Belastung sind Studien mit Verlängerung des Therapieintervalls sinnvoll, insbesondere bei den MRD-negativen Pat.</p> <p>Elranatamab ist eine weitere, hochwirksame Ergänzung der Therapie von Pat. mit rezidiviertem / refraktärem MM nach mindestens 3 Vortherapien. Aufgrund des Fehlens von Daten vergleichender Studien ist ein Zusatznutzen nicht quantifizierbar.</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elranatamab liegen die Ergebnisse der einarmigen Studie MagnetisMM-3 vor. Für die Bewertung des Zusatznutzens sind diese nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Daher ist ein Zusatznutzen von Elranatamab als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022.
<https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-035OL%20KF.html>
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28(suppl 4):iv52-iv61, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx096](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096)
3. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al.: Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 32:309-322, 2021. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.11.014](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014)
4. [Mateos EM, Weisel K, De Stefano V et al.](#): LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. [Leukemia Mar 24, 2022](#). DOI: [10.1038/s41375-022-01531-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01531-2)
5. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B et al.: Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. Nat Med 29:2259-2267, 2023. DOI: [10.1038/s41591-023-02528-9](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02528-9)
6. Tomasson M, Iida S, Niesvizky R et al.: Long-Term Efficacy and Safety of Elranatamab Monotherapy in the Phase 2 MagnetisMM-3 Trial in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Blood 142 (Supplement 1): 3385, 2023. [Long-Term Efficacy and Safety of Elranatamab Monotherapy in the Phase 2 MagnetisMM-3 Trial in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma \(RRMM\) | Blood | American Society of Hematology \(ashpublications.org\)](#)
7. Lancman G, Parsa K, Kotlarz K et al.: IVIg Use Associated with Ten-Fold Reduction of Serious Infections in Multiple Myeloma Patients Treated with Anti-BCMA Bispecific Antibodies. Blood Cancer Discovery, 4:440-451, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-23-0049>

5.7 Stellungnahme des vfa

Datum	06.05.2024
Stellungnahme zu	Elranatamab (Elrexfio)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat 15. April 2024 eine Nutzenbewertung zu Elranatamab (Elrexfio) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Elranatamab ist zugelassen zur Behandlung Erwachsener mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-Cluster-of-Differentiation (CD) 38-Antikörper und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA eine patient:innenindividuelle Therapie unter Auswahl einer Vielzahl von Wirkstoffen fest. Der Hersteller folgt der Festlegung des G-BA, verweist aber noch auf weitere Therapieoptionen. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vorlägen. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für das Nutzenbewertungsverfahren von Elranatamab nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Elranatamab (D-1033)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 27. Mai 2024

von 13:30 Uhr bis 14:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Pfizer Pharma GmbH (Pfizer)**:

Frau Böhme

Frau Dr. Herzberg

Frau Dr. Grabow-Schlesinger

Herr Kürschner

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Sanofi Aventis Deutschland GmbH (Sanofi)**:

Herr Dr. Damm

Frau Wülfing

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Regeneron GmbH (Regeneron)**:

Frau Briswalter

Frau Dr. Rüb

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Menarini Stemline Deutschland GmbH (Menarini)**:

Frau Borghoff

Frau Dr. Deichmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr PD Dr. Fetscher

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)**:

Herr Prof. Dr. Knop

Angemeldete Teilnehmende für die **German-speaking Myeloma Multicenter Group e. V. (GMMG)**:

Herr Prof. Dr. Raab

Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren, ich darf Sie ganz herzlich zu unserer nächsten Anhörung begrüßen. Sie sehen, dass Herr Professor Hecken heute nicht da ist. Ich vertrete ihn. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des G-BA und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel.

Unsere heutige Anhörung bezieht sich auf den Wirkstoff Elranatamab. Elranatamab wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Die Anhörung heute bezieht sich auf die Nutzenbewertung des IQWiG vom 11. April 2024. Dazu haben auf schriftlichem Wege der pharmazeutische Unternehmer Pfizer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie gemeinsam mit der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) und der German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) sowie die Unternehmen Regeneron, Sanofi und Stemline Stellungnahmen eingereicht, zudem der Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa).

Wie immer bei unseren Anhörungen führen wir Wortprotokoll, sodass ich gehalten bin, jetzt auch die Anwesenheit festzustellen. Vom pharmazeutischen Unternehmer sind Frau Böhme, Frau Dr. Herzberg, Frau Dr. Grabow-Schlesinger und Herr Kürschner zugeschaltet. Von der AkdÄ ist Herr Professor Ludwig zugeschaltet.

(Herr Prof. Dr. Ludwig [AkdÄ]: Herr Dr. Fetscher kann heute
möglicherweise nicht! Ich habe heute Morgen mit ihm
telefoniert, er hat sehr viel klinisch zu tun!)

– Okay. – Herr Professor Wörmann von der DGHO ist noch nicht zugeschaltet. Von der DSMM ist Herr Professor Knop zugeschaltet. Von der GMMG ist Herr Professor Raab noch nicht zugeschaltet, während ich Frau Professorin Weisel sehe. Von Sanofi ist Herr Dr. Damm nicht zugeschaltet, während Frau Wülfing zugeschaltet ist. Von Regeneron ist Frau Dr. Rüb zugeschaltet, Frau Briswalter jedoch nicht.

(Frau Dr. Rüb [Regeneron]: Frau Briswalter sollte demnächst
auch kommen!)

– Okay. – Von Menarini Stemline sind Frau Borghoff und Frau Dr. Deichmann und vom vfa ist Herr Bussiliat zugeschaltet.

Wie immer beginnen wir mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. –Frau Böhme, Sie haben dazu das Wort, bitte schön.

Frau Böhme (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Vorsitzender! Zunächst möchte ich kurz meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen, die heute mit mir anwesend sind. Frau Dr. Claudia Herzberg ist als Medizinische Direktorin im Bereich Hämatologie und Biosimilars verantwortlich. – Frau Dr. Regina Grabow-Schlesinger ist Senior Medical Affairs Scientist im Team von Frau Herzberg und für medizinische Aspekte verantwortlich. – Herr Niklas Kürschner ist Senior Manager Health Technology Assessment und für das Nutzendossier verantwortlich. – Mein Name ist Sarah Böhme. Ich leite bei Pfizer das Team, das für alle Projekte im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung verantwortlich ist.

Ihr Einverständnis vorausgesetzt, sehr geehrter Herr Vorsitzender, werden Frau Herzberg und ich uns die einführenden Worte aufteilen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Damit bin ich selbstverständlich einverstanden. Außerdem kann ich sagen, dass Herr Professor Wörmann inzwischen auch anwesend ist. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Böhme (Pfizer): Vielen Dank für das Einverständnis; herzlich willkommen, Herr Professor Wörmann.

Elranatamab wurde am 6. Dezember 2023 in der Europäischen Union zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom zugelassen. Die Patientinnen und Patienten müssen zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Der Zulassung von Elranatamab liegt die einarmige multinationale Studie MagnetisMM-3 zugrunde.

Mit dem Dossier haben wir die Ergebnisse der Studie MagnetisMM-3 eingereicht, basierend auf den Datenschnitten von März und April 2023. Zudem wurde ein indirekter Vergleich mit einem externen Kontrollarm aus der deutschen Datenbank „TherapieMonitor Multiples Myelom“ durchgeführt. Aufgrund der fehlenden Überlappung der Patientengruppen wurden die Daten des externen Kontrollarms jedoch als nicht geeignet für einen validen Vergleich eingestuft. Somit stellen die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie MagnetisMM-3 die bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens von Elranatamab im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Am 15. April ist die Nutzenbewertung des IQWiG erschienen. Das IQWiG sieht darin einen Zusatznutzen als nicht belegt an.

Im Rahmen der Stellungnahme hat Pfizer einen aktualisierten Datenschnitt der Zulassungsstudie MagnetisMM-3 eingereicht, die den Zusatznutzen von Elranatamab weiter untermauert. So überlebten Patienten in der bewertungsrelevanten Kohorte der Studie im Median mehr als 21 Monate, und dies in einem Therapiestadium, in dem die Patienten stark vorbehandelt sind.

Zusammenfassend zeichnet sich Elranatamab durch eine schnelle und nachhaltige Wirksamkeit bei insgesamt vorhersehbarem und beherrschbarem Verträglichkeitsprofil aus. Auf Basis der verfügbaren Evidenz sehen wir einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Elranatamab.

Basierend auf der anhaltend intensiven Erforschung neuer Therapieoptionen ergibt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet eine sehr dynamische, sich rasant weiterentwickelnde Therapielandschaft. Die hohe Dynamik führt zu Herausforderungen für die Nutzenbewertung. Im Zuge dessen fehlen aus Sicht von Pfizer bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beispielsweise wichtige innovative Therapieoptionen, die im Anwendungsgebiet von Elranatamab zugelassen und vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung bereits bewertet wurden. Gleichzeitig enthält die zweckmäßige Vergleichstherapie Therapieschemata, die auch in der fortgeschrittenen Therapielinie nicht mehr dem aktuellen medizinischen Standard entsprechen.

Für die medizinische Perspektive zu diesem und zu weiteren Aspekten übergebe ich nun an Frau Dr. Herzberg.

Frau Dr. Herzberg (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren, gerne stelle ich Ihnen in den nächsten Minuten die Therapiesituation für Patienten im Anwendungsgebiet dar, ebenso, welche Rolle Elranatamab in dieser Situation spielt.

In welcher Situation befinden sich rezidivierte und refraktäre Patienten, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben und progredient sind? Elranatamab ist für Patienten zugelassen, die ein rezidiviertes und refraktäres Multiples Myelom haben und drei vorangegangene Therapien erhielten, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-

Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Die Medikamente aus diesen drei Substanzklassen werden in den frühen Linien bereits als Kombinationsregime verabreicht und haben die Prognose der Myelompatienten deutlich verbessert. Das Multiple Myelom ist jedoch weiterhin nicht heilbar und geprägt durch genetische Veränderungen im Verlauf der Erkrankung. Jedes Rezidiv führt zu einem erhöhten Risiko von Therapieresistenzen, verkürzter Remission und geringerem Ansprechen auf nachfolgende Therapien. Die betroffenen Patienten weisen außerdem nach mehrfachen Vortherapien ein höheres Alter auf, sind oft multimorbide und haben durch progressionsbedingte Symptome und Intoleranzen gegenüber den Vortherapien eine verschlechterte Lebensqualität. Oft sind sie auch mit Müdigkeit, Infektanfälligkeit, Nierenschädigungen und Knochenschmerzen konfrontiert.

Die LocoMMotion-Studie untersuchte die klinische Versorgung von Patienten ab der vierten Therapielinie, die ebenfalls alle drei Substanzklassen erhalten haben und von 2019 bis 2020 in die Studie rekrutiert wurden. Mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 4,6 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von 13,8 Monaten hatten die Patienten eine schlechte Prognose. Aus diesem Grund ist die Verfügbarkeit von neuen Therapiemöglichkeiten mit alternativen Zielstrukturen wie dem BCMA, dem B-Zell-Reifungsantigen, für Patienten in der Zielpopulation essenziell, um die Prognose, das Ansprechen und das Überleben in diesem späten Krankheitsstadium zu verbessern.

Wie hat sich nun die Therapielandschaft für diese stark vorbehandelten Patienten in den letzten Jahren gewandelt bzw. wie sieht sie jetzt aktuell aus? Für vorbehandelte Patienten, die alle drei Substanzklassen erhalten haben, gibt es nicht den einen festgelegten Standard. Es gibt vielmehr eine Vielzahl an Optionen, die in Abhängigkeit von Vortherapie sowie Tiefe und Dauer des Ansprechens patientenindividuell eingesetzt und die in evidenzbasierten Leitlinien empfohlen werden. Zu beachten ist, dass die Leitlinien der ESMO und der DGHO vor der Zulassung zum Beispiel der CAR-T-Zellen und bispezifischen Antikörper und von Selinexor publiziert wurden. Von daher sind diese auch noch nicht in den Empfehlungen enthalten.

Hervorheben möchte ich außerdem, dass sich die Empfehlungen vor allem auf Dreifachkombinationen stützen und Zweifachkombinationen bzw. Monotherapien nicht in gleicher Weise empfohlen werden. Die Leitlinien der AWMF, also die S3-Leitlinien aus dem Jahr 2022, haben bereits das zu dieser Zeit neu verfügbare Ide-Cel als empfohlene Standardoption aufgeführt, und die aktuellen NCCN-Leitlinien aus dem Jahr 2023 empfehlen für vorbehandelte Patienten im Anwendungsgebiet Elranatamab, Teclistamab, Talquetamab, Selinexor und die beiden CAR-T-Zell-Produkte, was auch den aktuellen Behandlungsstandards laut Fachgesellschaften und Studiengruppen entspricht.

Man kann festhalten, dass nach der Exposition mit Medikamenten aus den drei Substanzklassen der Bedarf für eine neue Zielstruktur hoch ist und dass diese Therapien zeitnah als empfohlener Standard in aktuelle Leitlinien aufgenommen wurden. Bei den nun anstehenden Updates der deutschen DGHO- und S3-Leitlinien ist von einer Aufnahme dieser innovativen Therapien mit entsprechender Evidenz im Bereich der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten auszugehen.

Wir stellen daher fest, dass laut Empfehlungen und derzeitigem klinischem Vorgehen die vom G-BA definierte Auswahl an zweckmäßigen Vergleichstherapien den aktuellen therapeutischen Standard nicht ausreichend abbildet. Folgende Therapien und Kombinationen, die auch die Verfahren zur Nutzenbewertung abgeschlossen haben, sollten als akzeptierte und empfohlene Standards hinzugefügt werden. Das wären das Ide-Cel, das Cilta-Cel, Teclistamab, Talquetamab, ebenso Selinexor in Kombination mit Dexamethason und Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason.

Welchen Stellenwert nimmt nun Elranatamab in diesem Therapieumfeld ein? Die Zulassung von Elranatamab im besprochenen Anwendungsgebiet beruht auf der offenen multizentrischen einarmigen Phase-II-Studie MagnetisMM-3. Die Patienten im Anwendungsgebiet von Elranatamab zeichnen sich durch eine hohe Anzahl an Vortherapien aus. Nahezu alle Patienten waren nicht nur dreifach exponiert, sondern auch dreifach refraktär gegenüber mindestens einer Substanz aus den drei Wirkstoffklassen. Viele Patienten waren sogar fünffach exponiert. Sie haben mindestens zwei Immunmodulatoren, mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren und einen Anti-CD38-Antikörper erhalten. Es handelt sich folglich um ein stark vorbehandeltes Patientenkollektiv. Dennoch zeigte die Studie MagnetisMM-3 ein langes Gesamt- und progressionsfreies Überleben sowie ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen bei einem handhabbaren Verträglichkeitsprofil.

Mit dem aktuellen Datenschnitt konnte eine allgemeine Ansprechrate von 61 Prozent, ein medianes progressionsfreies Überleben von 17,2 und ein medianes Gesamtüberleben von 21,9 Monaten gezeigt werden. Dabei ist Elranatamab einfach anzuwenden, mit einer fixen, gewichtsunabhängigen Dosierung. Gemäß MagnetisMM-3-Protokoll wird in der Fachinformation zur Verbesserung der Verträglichkeit bei vorhandenem Ansprechen, von Partial Remission oder besser, eine Applikation alle zwei Wochen ab Woche 25 vorgegeben. Dieses vereinfachte, patientenfreundliche Regime konnten auch nahezu alle Patienten in der MagnetisMM-3-Studie beginnen.

Derzeit wird in der Studie auch der Übergang auf ein vierwöchentliches Dosisintervall bei Patienten geprüft, die sechs Zyklen lang das zweiwöchentliche Regime durchlaufen haben. Dieses vierwöchentliche Dosisschema könnte ebenso perspektivisch in die Fachinformation eingefügt werden, um eine sichere, aber auch verträgliche Anwendung von Elranatamab weiter zu unterstützen. – Vielen Dank. Ich freue mich auf die Diskussion.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Herzberg, für diese Ausführungen. – Ich habe eine erste Frage an die Kliniker. Elranatamab stellt eine gegen BCMA gerichtete Therapie dar und kann auch bei Patientinnen und Patienten eingesetzt werden, die bereits mit einer BCMA-gerichteten Therapie vorbehandelt worden sind. Wie schätzen Sie den Stellenwert von Elranatamab nach einer BCMA-gerichteten Vortherapie ein? – Wer könnte zu dieser ersten Frage an die Kliniker etwas sagen?

Übrigens bitte ich, da wir 47 Teilnehmer sind, ich aber nur 20 davon auf dem Bildschirm habe, alle Teilnehmer, sich tatsächlich, wie es Frau Weisel auch gemacht hat, mit einem „X“ im Chat einzuloggen. Dann kann ich Sie leichter erkennen, damit ich Ihnen auch das Wort erteilen kann. – Frau Professor Weisel, Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG/DGHO): Ich sehe es als eine sehr relevante Datenlage und auch Situation an, dass man bei Zustand nach BCMA-gerichteter Therapie hier Evidenz für die Anwendung von Elranatamab hat, und dies aus sowohl wissenschaftlichen als auch klinischen Gründen, die ich ganz kurz ausführe.

Erstens ist es aus wissenschaftlichen Gründen deshalb relevant, weil wir zunehmend Daten sehen, wonach Resistenzen gegen bispezifische Antikörper durch Mutationen in den Bindungsstellen am BCMA-Zielantigen hervorgerufen werden können und man sich zumindest theoretisch auch vorstellen kann, dass dadurch, indem andere Bindungsstellen zur Verfügung stehen, auch Resistenzen überwunden werden können.

Zweitens ist es auch aus der klinischen Real-World-Evidenz gerade der US-amerikanischen Kollegen relevant, die über positive Ergebnisse von bispezifischen Antikörpern – jetzt einmal insgesamt über die Substanz hinaus – nach Versagen oder Rückfällen nach CAR-T-Zell-Behandlung berichten.

Darüber hinaus ist es natürlich aus klinischer Sicht bedeutsam, da wir wissen, dass die Patientinnen und Patienten mit Multiplen Myelomen aus den gegen BCMA gerichteten

Therapien in der Regel oft doch noch mal in relativ gutem Allgemeinzustand herauskommen, und weil wir weiterhin einen Bedarf an Medikamenten haben, die effektiv sind und die wir danach einsetzen können. Insofern ist darin meines Erachtens durchaus ein wesentlicher Aspekt für uns enthalten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Weisel. – Herr Professor Knop hat sich als Nächster gemeldet. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM/DGHO): Ich kann mich den Ausführungen von Frau Professor Weisel anschließen. Ich denke, die Landschaft und auch die Dynamik sind unglaublich, sowohl was die Therapielandschaft als auch was das Verständnis des Einflusses einer Vortherapie auf eine Folgetherapie anbelangt. Ich glaube, am konsolidiertesten sind die Daten im Moment dafür, dass dann, wenn man zuvor eine nicht-T-Zell-involvierende Therapie, also namentlich ein Immunwirkstoffkonjugat gegen BCMA, eingesetzt hat – dann eine dieser hocheffektiven Immuntherapien –, auf jeden Fall gilt, was auch für Elranatamab zutrifft. Zudem gibt es momentan zumindest eine ganze Reihe anekdotischer Berichte, dass eine gegen BCMA, also dasselbe Antigen gerichtete, antikörperbasierte Elranatamab-Immuntherapie auch nach CAR-T-Zell-Therapie funktionieren kann.

Ich glaube, die Substanz erweitert das therapeutische Arsenal, und sie hat den Vorteil, dass sie im Unterschied zu den zellulären Therapien eben direkt in der Apotheke zur Verfügung steht. Das heißt, wenn man heute beschließt, dass ein Patient eine hochwirksame T-Zell-involvierende Therapie braucht, dann kann man das am Nachmittag einsetzen. Die Dosierungsmöglichkeit von Elranatamab, diese Fixdosierung, ist auch etwas, was es im Alltag durchaus handlicher und weniger fehleranfällig macht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Als Nächster ist Herr Professor Ludwig von der AkdÄ dran. – Bitte schön, Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Zunächst einmal ist das, was die beiden Vorredner sagen, die sich intensiv mit dem Multiplen Myelom beschäftigen, unbestritten. Gleichzeitig muss man darauf hinweisen, dass wir eine Vielzahl neuer Arzneistoffe gerade bei der Behandlung des Multiplen Myeloms in den letzten Jahren gesehen haben, ohne dass die Evidenzbasierung tatsächlich zum Zeitpunkt der Zulassung vorlag. Das heißt, wir bewegen uns in einem Bereich, der finanziell extrem lukrativ ist. Ich darf Ihnen sagen, dass Daratumumab mit einer winzigen Verordnungszahl in Deutschland insgesamt, verglichen zu anderen Arzneimitteln, bereits an Position drei der teuersten Medikamente gelandet ist.

Das heißt, wir brauchen dringend vernünftige vergleichende Studien. Das geht ja auch aus dem, was die Vertreterin des Herstellers gesagt hat, eindeutig hervor. Wir haben eine Vielzahl Alternativen, aber diese sollten nicht aufgrund nicht-kontrollierter Studien zugelassen werden, sondern wir brauchen diese Studien, um sowohl hinsichtlich Effektivität, aber natürlich auch hinsichtlich Nebenwirkungen, die ja auch bei dem Wirkstoff, den wir gerade besprechen, keineswegs gering sind, Klarheit zu erlangen.

Ich empfehle jedem, sich einmal die Fachinformationen anzuschauen. Ich glaube nicht, dass ein behandelnder Arzt in der Lage ist, diese Fachinformationen in der Kürze der Zeit, die er in der Praxis hat, so zu lesen, dass er sie wirklich adäquat in seinem Therapieschema berücksichtigt. Das heißt, wir befinden uns in einem von der Zahl der Medikamente her absolut interessanten und wichtigen Gebiet; aber wir haben gleichzeitig die Forderung – „wir“ heißt jetzt die Bundesärztekammer, die AkdÄ –, dass die Evidenzbasierung dieser Wirkstoffe durch adäquate Studien besser belegt wird. Deswegen haben wir uns auch in unserer Stellungnahme weitgehend der Position des IQWiG angeschlossen. Ich glaube, wir brauchen diese Studien nicht, weil wir zweifeln, dass das wichtige Neuerungen sind, sondern weil wir einfach sowohl hinsichtlich Wirksamkeit als auch hinsichtlich Sequenz und hinsichtlich Nebenwirkungen sehr viel mehr Daten brauchen, bevor Ärzte, die nicht die Zeit haben, alle diese Studien zu lesen, diese Wirkstoffe einsetzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Ludwig. – Herr Knop dazu noch mal, bitte.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM/DGHO): Ich kann das, was Herr Ludwig sagt, nur unterstützen. Wir brauchen natürlich die Evidenz, und diejenige Währung, in der wir Evidenz generieren und auch schätzen, sind natürlich randomisierte Phase-III-Studien. Wenn wir auf die zellulären Immuntherapien zurückgehen oder einen Schritt weiter gehen – je nachdem, wie man es sieht –, dann hatten wir ja beide gegen BCMA gerichteten CAR-T-Zell-Therapien primär auch aus einarmigen Studien zugelassen, denen man dann solche Modellierungsanalysen an die Seite gestellt hat, worin man die Population sozusagen nachahmte und dann zu zeigen versucht hat, dass die experimentelle Substanz wirksamer ist.

Für beide CAR-T-Zell-Präparate – ich finde es auch beeindruckend, in welchem kurzem Abstand das gelungen ist – gibt es mittlerweile randomisierte Studien, die ja eindrucksvoll beweisen, dass sich die Ergebnisse, die man aus den indirekten Vergleichen zu ziehen geglaubt hat, auch bestätigen lassen. Insofern, ganz klar: Randomisierte Phase-III-Studien brauchen wir. Aber ich glaube, dass das Delta, das aufgeht und jetzt insbesondere beim Elranatamab mit einem progressionsfreien Intervall von 17 Monaten schon eindrucksvoll lang ist, sich auch in einer randomisierten Phase-III-Studie reproduzieren können. Aber ganz klar: Im Moment haben wir die Evidenz nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Knop. – Ich eröffne die Fragerunde aller 47 Teilnehmer. – Frau Pitura von der KBV, bitte.

Frau Pitura: Ich habe eine Frage nach der laufenden RCT MagnetisMM-5 an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Studie wurde ja nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da noch keine Studienergebnisse vorliegen. Das IQWiG konnte auf Basis der Studieninformation nicht beurteilen, ob die Studie oder eine Teilpopulation aus der Studie grundsätzlich für die vorliegende Nutzenbewertung relevant wäre.

Das ist eine dreiarmlige Studie: Darin wird das zugelassene Elranatamab als Monotherapie zum einen mit Elranatamab in Kombination mit Daratumumab und zum anderen mit Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason verglichen. Hier wurden Patienten eingeschlossen, die zuvor mindestens eine Therapie bekommen haben; zugelassen wurde es jetzt hier in der weiter fortgeschrittenen Therapielinie. Deswegen meine Frage: Können Sie sagen, wie viele Patienten – Stand jetzt – in das vorliegende Anwendungsgebiet fallen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dazu hat sich Frau Herzberg vom pharmazeutischen Unternehmen gemeldet. – Frau Herzberg, bitte.

Frau Dr. Herzberg (Pfizer): Ich will kurz damit starten, dass wir mit Elranatamab ein festgelegtes Entwicklungsprogramm verfolgen, in dem jetzt selbstverständlich die randomisierten Studien folgen, damit wir auch die Evidenz liefern können. Bei uns laufen im Bereich der Studien für Patienten mit mindestens einer Vortherapie derzeit zwei Studien. Das ist die MagnetisMM-5, aber auch die MagnetisMM-32. Das wären die zwei Studien, die zu erwähnen sind. Sie sind beide randomisiert, wie Sie sagten, mit Kontrollarm, sodass wir hier doch Evidenz nachreichen können. – Herr Kürschner wollte, glaube ich, im Anschluss noch ergänzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Kürschner, dann machen Sie das; bitte schön.

Herr Kürschner (Pfizer): Wie Frau Dr. Herzberg ausgeführt hat, gibt es eine Schnittmenge zwischen der MagnetisMM-3-Studie, die aktuell Gegenstand der heutigen Diskussion hier ist, und der MagnetisMM-5 für genau diejenigen Patienten, die drei vorangegangene Therapielinien erhalten haben. Zum jetzigen Zeitpunkt, da die Studie auch noch laufend ist, ist aber nicht klar, wie groß diese Schnittmenge genau sein wird. Wir gehen aber in jedem Fall davon aus, dass die dort generierte Evidenz im Blick auf die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Elranatamab wichtig werden wird.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Pitura, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Frau Pitura: Ich habe noch eine zusätzliche Frage, auch diese Studie betreffend. – Sie haben in Ihrem Dossier als geplantes Studienende jetzt den 28. September 2026 angegeben. Auf ClinicalTrials.gov wird als primäres Abschlussdatum der 27. Dezember 2024 angegeben. Können Sie sagen, wann erste Daten vorliegen werden bzw. wann Sie mit der Zulassung der Kombinationsbehandlung rechnen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Kürschner von Pfizer, bitte schön.

Herr Kürschner (Pfizer): Mit Blick auf die Auflagen durch die EMA wird die Studie als maßgeblich betrachtet, auch mit Blick auf die Konfirmatorik und vor dem Hintergrund der bedingten Zulassung. Die Frist für die Einreichung der finalen Studienergebnisse, die im EPAR festgehalten ist, liegt aktuell bei Juni 2027.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ist Ihnen das ausreichend, Frau Pitura?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. – Dann ist Frau Krumbiegel von GKV-SV dran. – Bitte schön, Frau Krumbiegel.

Frau Dr. Krumbiegel: Unsere erste Frage an den pharmazeutischen Unternehmer hat Frau Pitura schon gestellt; wir hätten nämlich dieselbe Frage gehabt. Außerdem haben wir noch mal eine Frage an die Kliniker zum Stellenwert von Elranatamab als Monotherapie in der aktuellen Versorgung neben den bereits sehr gut etablierten Therapieoptionen, und im Anschluss dann eine Frage dazu, wie die Elranatamab-Monotherapie zukünftig einen Stellenwert auch in den früheren Therapielinien haben wird.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Professor Weisel, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG/DGHO): Das ist keine einfache Frage; anderenfalls hätten Sie sie selbst beantwortet, Frau Krumbiegel. Ich versuche es mal: Natürlich liegt uns mit Teclistamab – dazu haben wir ja hier auch alle zusammengesessen – ein zweiter bispezifischer Antikörper gegen BCMA vor, auch mit entsprechend vorliegenden Studiendaten, und es gibt da jetzt, wie wir alle wissen, keinen Kopf-an-Kopf-Vergleich der beiden bispezifischen Antikörper.

Natürlich kann man bispezifische Antikörper biologisch modifizieren mit Affinitäten. Im Moment fehlt uns natürlich auch der direkte Vergleich an Toxizitäten. Das war insbesondere erschwert, weil diese Studien – dafür kann natürlich niemand etwas – in unterschiedlichen Phasen der Pandemie rekrutiert haben und somit die eine oder andere Studie, wie Sie sich vorstellen können, bei hochgradig immunsupprimierten Patienten durch die Delta-Welle anders beeinflusst war als dann wieder in einer anderen Studie. Da gibt es also ein paar große Unterschiede.

Das heißt, im Moment können wir auch von der klinischen Seite nicht sagen, wie sich die beiden sozusagen unterscheiden. Hinsichtlich der Indikation ist die Zulassung ja sehr vergleichbar. Das war das Einzige, was wir eben vorher hervorgehoben haben: Es müssten jetzt schon mehr Daten zum Einsatz von Elranatamab nach Anti-BCMA-Vorbehandlung vorliegen, als wir das zu Teclistamab haben.

Wir haben jetzt die Zulassung der CAR-T-Zell-Therapien in der frühen Linie als neuen therapeutischen Standard mit randomisierten Studien. Wir sehen im Moment insgesamt viele Studienaktivitäten zum Einsatz der bispezifischen Antikörper in ganz unterschiedlicher Indikation bis hin zur ersten Therapielinie. Ich glaube, im Moment wissen wir noch nicht, wie sich das in den Anwendungen und Zulassungen genauer abbilden wird, weil einfach sehr viele Dinge parallel evaluiert werden und wir die Ergebnisse abwarten müssen, bevor wir das dann tatsächlich einordnen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Als Nächster Herr Professor Wörmann. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe kaum etwas zu ergänzen, vielleicht noch einmal die inhaltliche Struktur, weil wir gerade intensiv in Leitlinien diskutieren, welche Empfehlungen wir haben.

Für die Leitlinien ist im Moment das Erste, was wir berücksichtigen: Welche Art von Therapie ist vorher gegeben worden? Um es konkret zu sagen: Da geht es gar nicht so sehr um die erste oder zweite Linie, sondern darum, welche Präparate bereits verwendet worden sind. Hierbei scheint das Wichtigste die Lenalidomid-Refraktärität zu sein, weil es da eindeutig Refraktärität gibt, auch weil dann die Patienten unter dieser Erhaltungstherapie rezidivieren.

Der zweite wichtigste Punkt für uns ist die Stärke der Evidenz. Im jetzigen Zeitpunkt haben wir eben relativ wenige Substanzen und Arzneimittel, bei denen wir wirklich Phase-III-Evidenz haben. Sie werden auch in der Empfehlung, die wir geben werden, eine höhere Priorität gegenüber der relativ großen Anzahl von Präparaten bekommen, die parallel entwickelt wurden, aber nicht gegeneinander verglichen wurden.

Der dritte hierbei noch kritische Punkt ist die Komorbidität, der Umstand, dass es eine Reihe von Patienten gibt, bei denen man die Toxizität nicht geben kann. Wir müssen bei Elranatamab eben auch kritisch betrachten, dass immerhin 21 Prozent der Patienten die Therapie abgebrochen haben. Das heißt: Ja, es ist eine biologische Therapie. Wir haben klare Mechanismen, um die Toxizität nach Möglichkeit zu reduzieren. Trotzdem ist das nicht zu unterschätzen.

Das sind im Moment die Kriterien. Das hilft hier nur zum Teil, weil wir eben wirklich nur unsere Prinzipien deutlich machen können. Aber da wir für Elranatamab keine Phase-III-Studienevidenz haben, steht es im Moment im Ranking aufgrund dessen, was ich gerade versucht habe auszuführen, nicht sehr weit oben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ich erkläre eben noch für das Protokoll, dass Herr Privatdozent Dr. Fetscher inzwischen an dieser Anhörung teilnimmt. Als Nächster ist Herr Professor Knop dran. – Bitte schön, Herr Professor Knop.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Ich habe eigentlich nur noch eine minimale Ergänzung. Es wird jetzt in gut zweieinhalb Wochen beim Europäischen Hämatologenkongress eine Matched Adjusted Indirect Comparison zwischen den beiden gegen BCMA gerichteten bispezifischen Antikörpern geben, wo man den Eindruck hat, dass möglicherweise Elranatamab doch eine etwas größere Effektivität hat, was sowohl die Remissionstiefe, aber vor allem auch das progressionsfreie Intervall angeht. Also, am Ende ist es so: Wir haben diese Phase-III-Studien bisher nicht, wir werden sie brauchen; aber möglicherweise wird es doch, so ähnlich die Präparate auf den ersten Blick aussehen, gewisse Differenzierungen geben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Gibt es weitere Wortmeldungen? – Frau Holtkamp von der Patientenvertretung; bitte schön.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Frage zu dem derzeitigen Standard im Anwendungsgebiet. Da habe ich ein bisschen die Wahrnehmung, dass es unterschiedliche Statements dazu gab – ich meine da insbesondere die zytostatische Therapie –, und mich interessiert auch Ihre Einordnung zu den neueren Substanzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Weisel, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG/DGHO): Ja, im Grunde genommen muss ich jetzt tatsächlich wieder auf die LocoMMotion-Studie zurückkommen, die wir auch schon öfter mal diskutiert haben. Das war eine Studie, die in den CAR-T-Zell-Zentren zum Real-World-Einsatz der Therapeutika bei triple-class exponierten Patientinnen und Patienten durchgeführt wurde. LocoMMotion hat gezeigt, dass über 90 verschiedene Therapieregime eingesetzt wurden. Das zeigt, wie heterogen die Situation bei den einzelnen Patientinnen und Patienten ist, wie sie in

das Rezidiv kommen. Herr Wörmann hat immer wieder herausgearbeitet, wie heterogen die Patientenpopulation ist.

Das heißt, im Grunde genommen – da möchte ich auch noch mal die Ausführungen von Herrn Wörmann bestärken – stehen wir da und müssen natürlich zunächst einmal immer ganz systematisch vorgehen: Welche Substanzklassen hat der Patient gehabt, auf welche Substanzklassen ist er refraktär, und was ist jetzt das Beste?

Grundsätzlich kann man vereinfacht sagen: Jeder Patient, der einen Proteasom-Inhibitor gehabt hat, auf einen Immunmodulator und auf einen Anti-CD38-Antikörper refraktär oder auf den Immunmodulator intolerant ist, sollte einer Anti-BCMA-gerichteten Therapie zugänglich gemacht werden. Danach muss man überlegen, welche die angemessene Therapie ist, weil die Alternativen zur gegen BCMA gerichteten Therapie bei der Mehrheit der Patienten mit einer geringeren Effektivität vergesellschaftet sind, auch wenn man natürlich in der einzelnen Situation hinsichtlich Komorbiditäten oder Aggressivität der Erkrankung durchaus auch einmal eine andere Entscheidung treffen kann.

Insgesamt wissen wir auch, dass die Immuntherapeutika der neuen Generation gegen BCMA – wenn die Patienten entsprechend ausgewählt sind – mit einer angemessenen Sicherheit appliziert werden können, zumal auch die Evaluation der Lebensqualität bei den Patientinnen und Patienten durchgeführt wurde und angemessene Ergebnisse gezeigt hat.

Also, das ist schwierig zu beantworten, Frau Holtkamp. Können Sie es ansonsten noch einmal konkretisieren, oder konnte ich Ihnen weiterhelfen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Zum einen wurden jetzt gerade ganz konkrete Substanzen genannt, zusätzlich zu den BCMA-gerichteten Therapieansätzen auch noch Selinexor und Melflufen sowie am anderen Ende des Spektrums die Zytostatika. Dazu würde mich Ihre Meinung ebenfalls interessieren.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG/DGHO): Okay, sagen wir mal so: Selinexor ist eine Substanz, die wir ab dem ersten Rezidiv in Kombination zur Verfügung haben und die wir aufgrund ihrer fehlenden negativen Einwirkungen auf die T-Zellen zunehmend auch in Bridging-Situationen vor CAR-T-Zell-Therapie einsetzen, insgesamt eine Substanz, die aber sicherlich in der Kombination mit Dexamethason, wie sie in den hinteren Linien zugelassen ist, auch wenn es keine randomisierte Studie gibt, mit einer geringeren Effektivität und progressionsfreiem Überleben, als für die gegen BCMA gerichteten Substanzen dokumentiert wurde, wenn auch die Patientenpopulationen nicht hundertprozentig vergleichbar waren.

Melflufen ist für Patientinnen und Patienten, die nicht Hochdosis-Therapie mit Melphalan nach autologer Blutstammzelltransplantation hatten oder eine lange Remission danach, eine Alternative, die von den Effektivitätsdaten eher in einem niedrigeren Bereich liegt, als wir das von den gegen BCMA gerichteten Therapien kennen.

Natürlich benutzen wir alle sehr gerne im Alltag die Cyclophosphamid-Kombination oder auch mal Kombinationschemotherapien, dies vor allem, wenn wir aggressiveren Rezidiven oder auch extramedullären Erkrankungen gegenüberstehen. Aber das sind in der Regel individuelle Therapieentscheidungen beim einzelnen Patienten mit besonderer Erkrankungsbiologie.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Ludwig, Sie sind als Nächster an der Reihe.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Zunächst würde ich gerne nochmals betonen, dass angesichts der Vielzahl neuer Arzneistoffe gerade zur Behandlung des Multiplen Myeloms natürlich ein Vorgehen, wie es Herr Wörmann skizziert hat, extrem wichtig ist. – Ich glaube, Herr Wörmann, die AkdÄ würde Ihre drei Kriterien – erstens Vortherapien, zweitens Stärke der Evidenz in Phase III, die wir bei sehr vielen der neuen Wirkstoffe gegen das Multiple Myelom derzeit gar nicht haben, und drittens Komorbidität – prinzipiell ähnlich sehen.

Was bisher gar nicht angesprochen wurde, waren die immunologischen Effekte dieser neuen gegen BCMA gerichteten Arzneistoffe. Da lernen wir gerade. Wir wissen sicherlich noch nicht alles dazu, und wir müssen höllisch aufpassen; denn wir behandeln nicht Teenager, sondern ältere Leute mit Begleiterkrankungen, häufig zumindest, die natürlich durchaus erhebliche Probleme haben, wenn sie so immunsupprimiert behandelt werden, und wenn man sich die Fachinformation anschaut, so sieht man dort zu verschiedenen Nebenwirkungen auch sehr konkrete Vorschläge. Als jemand, der sich seit 30 Jahren mit Arzneimitteltherapiesicherheit beschäftigt, zweifle ich allerdings, dass alle Ärzte, die dann Elranatamab verordnen werden, diese Fachinformation lesen, da es sehr zeitaufwendig ist, wenn man die verschiedenen Probleme, die dort hinsichtlich der Nebenwirkungen angesprochen sind, wirklich verstehen möchte.

Kurze Frage noch an den Hersteller zum Schluss: Inwieweit planen Sie denn – Sie haben selber auch zu einem löslichen BCMA-Maturations-, also Reifungsantigen publiziert –, dieses Antigen in weiteren Studien, die Sie ja durchführen müssen, auch als Marker zu etablieren?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Will jemand vom pharmazeutischen Unternehmer dazu Stellung nehmen, die Frage beantworten? – Frau Herzberg, bitte.

Frau Dr. Herzberg (Pfizer): Wir haben in der Phase-I-Studie eben BCMA-Spiegel zwar gemessen; aber das, worauf Sie anspielen, ist ja die Korrelation zum Ansprechen. – Ich denke, dass das im Rahmen des von Pfizer unterstützten klinischen Entwicklungsprogramms derzeit nicht Bestandteil ist, aber in weiteren akademischen Projekten derzeit untersucht wird. Aber ich kann Ihnen nicht sagen, wann die Daten zur Verfügung stehen werden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Knop, Sie hatten erst die gelbe Hand aufgemacht und sie dann wieder entfernt. Wie ist das zu verstehen?

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Ich habe mittlerweile nach der weit fortgeschrittenen Diskussion keine zusätzlichen Anmerkungen mehr.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank. – Weitere Wortmeldungen? – Keine mehr? – Doch, Frau Holtkamp. – Sie haben das Wort, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Noch eine Rückfrage an Herrn Professor Knop: Wann werden diese Daten, die am EH zu Teclistamab erwartet werden, veröffentlicht werden?

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Das ist als Poster akzeptiert beim EH, genau, also zum Europäischen Hämatologiekongress, der in zweieinhalb Wochen in Madrid startet.

Frau Dr. Holtkamp: Und wann ist mit der Vollpublikation zu rechnen?

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Ich war nicht involviert in die Datenakquise. Diese Frage kann ich Ihnen leider nicht beantworten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Herr Wörmann kann das vielleicht beantworten.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, ich wollte nur Wasser in das Feuer von Frau Holtkamp gießen. Die indirekten Vergleiche sind wichtig; das haben wir ja mit LocoMMotion gesehen, und wir haben intensiv diskutiert, wie valide sie sind. Ich glaube, dieser indirekte Vergleich wird ein Hinweis sein, um zu schauen, wo man es positionieren kann, auch im indirekten Vergleich.

Ich glaube nicht, dass ich auch nur den Eindruck erwecken möchte, dass wir die Evidenz als so stark empfinden werden, dass wir darauf hinterher wirklich eine starke Empfehlung basieren würden. Ich glaube, es gibt einen Hinweis für die Kliniker, um zu sagen, das passt eher oder das passt weniger. Aber ich glaube, dass das für unsere Gewichtung keinen fundamentalen Unterschied machen wird, und ich sehe mit Freude, dass Herr Knop das auch so sieht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja, vielen Dank. – Weitere Wortmeldungen? Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit, eine Zusammenfassung aus seiner Sicht zu geben. – Sie haben das Wort, Frau Böhme.

Frau Böhme (Pfizer): Vielen Dank für die letzten knapp 45 Minuten der guten Diskussion. Es wurde diskutiert, dass es im Anwendungsgebiet einen anhaltenden therapeutischen Bedarf für innovative und wirksame Therapien gibt. Zu Beginn ging es insbesondere darum, dass auch nach CAR-T-Zell-Therapien und nach bispezifischen Antikörpern ein entsprechender Bedarf besteht. Es wurde konkret auch darüber gesprochen, inwieweit sich die bispezifischen Antikörper gegebenenfalls unterscheiden, und darüber, dass die Vortherapie einen wichtigen Stellenwert auch in der Therapieentscheidung hat.

Konkret wurde hier in der Anhörung natürlich über den Stellenwert von Elranatamab als weiterer zur Verfügung stehender bispezifischer Antikörper gesprochen. Es wurde mehrfach bekräftigt, dass der Bedarf für vergleichende Studien vorliegt. Es wurde hierzu auch genannt, dass noch einige Studienprogramme zu den bispezifischen Antikörpern laufen, so auch zu Elranatamab, und dies auch noch in laufenden randomisierten kontrollierten Studien untersucht wird. Konkret gab es hier auch Fragen zu MagnetisMM-5 und zur Datenverfügbarkeit.

Insgesamt muss man sagen: Die vorliegende Evidenz aus der einarmigen Studie MagnetisMM-3 stellt zum aktuellen Zeitpunkt die bestverfügbare Evidenz dar. Wir hatten zu Beginn die entsprechenden Ergebnisse der Studie genannt; insbesondere die allgemeine Ansprechrates von 61 Prozent und das mediane Gesamtüberleben von 21,9 Monaten wurden genannt. Es wurde aber natürlich auch das Thema Verträglichkeit angesprochen, das selbstverständlich auch in der Behandlung entsprechend zu berücksichtigen ist. Hierzu gibt es auch entsprechende Ausführungen in der Fachinformation; Herr Professor Wörmann hat es erwähnt, und Professor Ludwig hat es ergänzt. Diese Ausführungen sind natürlich für das Therapiemanagement entsprechend zu berücksichtigen.

Insgesamt können wir sagen: Im Zuge der bestmöglichen patientenindividuellen Therapie stellt Elranatamab eine wichtige Therapieoption für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet dar. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Böhme, für dieses Schlusswort. – Ich möchte mich bei Ihnen allen bedanken, insbesondere bei den Klinikern. Wir werden dies alles, was Sie gesagt haben, zu gewichten haben.

Wir sind damit am Ende dieser Anhörung. Ich wünsche all denjenigen, die nicht am anschließenden Fachaustausch zu Talquetamab teilnehmen, einen schönen Tag. Diese Anhörung ist jetzt beendet. Auf Wiedersehen!

Schluss der Anhörung: 14:17 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2023-B-026 Elranatamab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Elranatamab

[zur Behandlung des rezidierten oder refraktären multiplen Myeloms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
- Pomalidomid – Beschlüsse vom 17. März 2016 und 5. Dezember 2019
- Elotuzumab – Beschlüsse vom 1. Dezember 2016 und 16. Dezember 2021
- Carfilzomib – Beschlüsse vom 15. Februar 2018 und 15. Juli 2021
- Daratumumab – Beschlüsse vom 15. Februar 2018, 3. Februar 2022 und 15. September 2022
- Belantamab Mafodotin – Beschluss vom 4. März 2021
- Ixazomib – Beschluss vom 21. April 2021
- Isatuximab – Beschlüsse vom 4. November 2021
- Idecabtagene vicleucel – Beschluss vom 16. Juni 2022
- Melphalanflufenamid – Beschluss vom 16. März 2023
- Selinexor – Beschlüsse vom 16. März 2023

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Elranatamab n.n	<u>erwartetes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Elranatamab ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen anti-CD38-Antikörper, und bei denen die Krankheit unter der letzten Therapie fortgeschritten ist.
Chemotherapien	
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
Melphalan L01AA03 Alkeran®	Multiples Myelom
Melphalan flufenamid L01AA10 Pepaxti®	Pepaxti ist in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom angezeigt, die zuvor mindestens drei Therapielinien erhalten haben, deren Erkrankung gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem immunmodulatorischen Mittel und einem monoklonalen CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung während oder nach der letzten Therapie gezeigt haben. Bei Patienten mit vorangegangener autologer Stammzelltransplantation sollte die Zeit bis zur Progression nach der Transplantation mindestens 3 Jahre betragen.
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Fortgeschrittenes multiples Myelom
Doxorubicin (pegyliert liposomal) L01DB01	In Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progressiven multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Caelyx®	
Carmustin L01AD01 Carmubris®	Carmubris ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt: Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-Teva®	Vincristin-Teva 1mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: - multiplem Myelom
Weitere antineoplastische Arzneimittel	
Belantamab Mafodotin L01FX15 Blenrep®	Blenrep ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.
Bortezomib L01XG01 Velcade®	Bortezomib als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.
Carfilzomib L01XG02 Kyprolis®	Kyprolis ist in Kombination mit Daratumumab und Dexamethason, mit Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason alleine zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1)
Daratumumab L01FC01 Darzalex®	Daratumumab ist indiziert: <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben. • Als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten • in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits eine vorherige Therapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben
<p>Elotuzumab L01FX08 Empliciti®</p>	<p>Emplicit ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben</p> <p>Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben</p>
<p>Isatuximab L01FC02 Sarclisa®</p>	<ul style="list-style-type: none"> - in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasominhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten. - In Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben
<p>Ixazomib L01XG03 Ninlaro®</p>	NINLARO ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
<p>Lenalidomid L04AX04 Revlimid®</p>	Revlimid in Kombination mit Dexamethason ist indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
<p>Panobinostat L01XH03 Farydak®</p>	Farydak ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben.
<p>Pomalidomid L04AX06 Imnovid®</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. • Imnovid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Selinexor L01XX66 Nexpovio®	Nexpovio ist: <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. • in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die zuvor mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei immunmodulatorischen Arzneimitteln und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und bei denen unter der letzten Therapie eine Progression der Erkrankung aufgetreten ist
Teclistamab ¹ Noch nicht zugewiesen TECVAYLI®	TECVAYLI wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor, und einen Anti-CD38-Antikörper, und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt habe
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT®	Palliativtherapie maligner Tumoren
Prednisolon H02AB06 Decortin® H	<u>Hämatologie / Onkologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom - Palliativtherapie maligner Erkrankungen
Prednison H02AB07 Decortin®	<u>Hämatologie / Onkologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> - Akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom Palliativtherapie maligner Erkrankungen

¹ Derzeit auf dem deutschen Markt nicht verfügbar.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

CAR-T-Zelltherapien

Ciltacabtagen- Autoleucel L01XL05 Carvykti	CARVYKTI ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor sowie einen anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.
Idecabtagen vicleucel L01XL07 Abecma	Abecma ist indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38- Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2023-B-026 (Elranatamab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 14. März 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews.....	5
3.3 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	31
Referenzen	34

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IMiD	Immunmodulierende Substanz
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MM	Multiples Myelom
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechräte
OS	Gesamtüberleben
PFS	Progressionsfreies Überleben
RR	Relatives Risiko
r/r	rezidiert / refraktär
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien erhalten haben.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Multiplen Myelom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed). Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 29.11.2021 durchgeführt, die folgenden am 27.05.2022 und am 26.01.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 953 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt fünf Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Noori M et al., 2023 [5].

Safety and efficacy of Elotuzumab combination therapy for patients with multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

We aimed to determine the safety and efficacy of Elotuzumab combination therapy in patients with MM.

Methodik

Population:

- participants diagnosed with ~~relapsed/refractory~~ multiple myeloma according to the criteria of the IMWG

Intervention:

- Elotuzumab along with the concomitant treatments

Komparator:

- concomitant treatments alone

Endpunkte:

- overall survival (OS),
- progression-free survival (PFS),
- objective response rate (ORR), stringent complete response (sCR)/CR, very good partial response (VGPR), partial response (PR), minor response (MR), stable disease (SD), and progressive disease (PD)
- treatment-related adverse events, AEs of special interest

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched PubMed, Scopus, Web of Science, and EMBASE databases to identify any potential eligible publication as of 2 August 2022. A subsequent search update was conducted on 28 August 2022.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias (RoB 2) tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 5 RCTs

Charakteristika der Population:

Newly diagnosed/untreated MM patients were recruited in two trials [24,25], and relapsed/refractory MM patients were recruited in three trials [21,26,27].

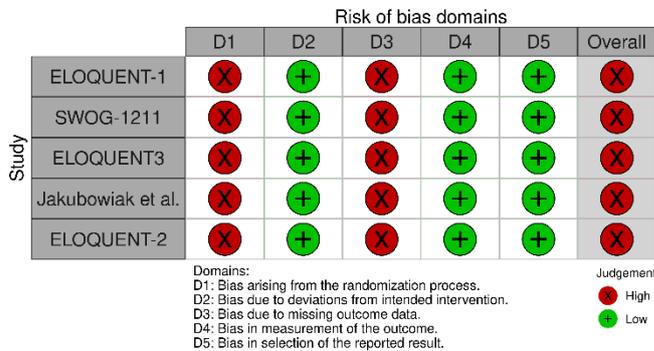
Table 1. Characteristics of included trials.

First author	Year of publication	Trial name	NCT identifier	Phase	Status of enrolled patients	NO. of patients*	Median age (years)*	Sex (males) *	ECOG performance status*	ISS*	Median treatment cycles*	Intervention treatments	Control treatments
Dimopoulos et al. [25]	2022	ELOQUENT-1	NCT01335399	3	Newly diagnosed/Untreated MM	374 vs. 374	73 (68–78) vs. 73 (69–78) [†]	211 vs. 201	0: 134 vs. 0: 135 1: 196 vs. 1: 172 2: 44 vs. 2: 67	I: 114 vs. I: 101 II: 155 vs. II: 170 III: 105 vs. III: 103	26 VS. 21	Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone	lenalidomide/dexamethasone
Usmani et al. [24]	2021	SWOG-1211	NCT01668719	2	Newly diagnosed/Untreated MM	48 vs. 52	62 (58–69) vs. 66 (56–71) [‡]	29 vs. 31	NA	I: 13 vs. I: 13 II: 20 vs. II: 24 III: 15 vs. III: 15	14 VS. 8	Elotuzumab/lenalidomide/bortezomib/dexamethasone	lenalidomide/bortezomib/dexamethasone
Dimopoulos et al. [26,28]	2018 (year of update: 2021)	ELOQUENT-3	NCT02654132	3	Relapsed/Refractory MM	60 vs. 57	69 (43–81) vs. 66 (36–81) [‡]	32 vs. 35	NA	I&II: 53 vs. I&II: 50 III: 7 vs. III: 7	9 VS. 5	Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone	pomalidomide/dexamethasone
Jakubowiak et al. [21]	2016	NA	NCT01478048	2	Relapsed/Refractory MM	77 vs. 75	65 (25–82) vs. 65 (30–85) [‡]	42 vs. 37	0: 38 vs. 0: 46 1: 35 vs. 1: 23 2: 2 vs. 2: 6	I: 26 vs. I: 19 II: 23 vs. II: 20 III: 11 vs. III: 16	12 VS. 7	Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone	bortezomib/dexamethasone
Lonial et al. [22,23,27]	2015 (year of updates: 2018 and 2020)	ELOQUENT-2	NCT01239797	3	Relapsed/Refractory MM	321 vs. 325	67 (37–88) vs. 66 (38–91) [‡]	192 vs. 193	0: 159 vs. 0: 145 1: 138 vs. 1: 146 2: 24 vs. 2: 34	I: 141 vs. I: 138 II: 102 vs. II: 105 III: 66 vs. III: 68	19 VS. 14	Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone	lenalidomide/dexamethasone

[†]Median (inter-quartile range [IQR]), [‡]Median (range), * Data presented as 'Elotuzumab combination group vs non-Elotuzumab treatment regimen group,' Abbreviations: MM: multiple myeloma, ECOG: eastern cooperative oncology group, ISS: international staging system, NA: not available.

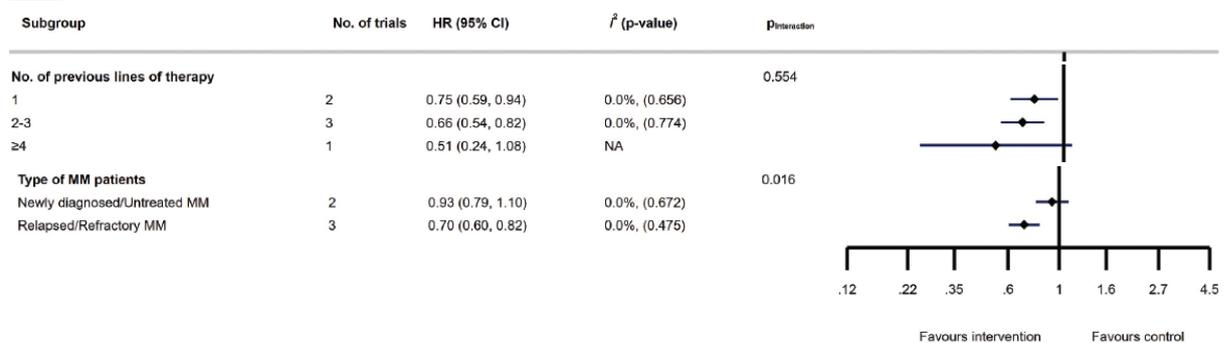
Qualität der Studien:

Almost all included studies had a high risk of bias in their quality assessment, due to the randomization process and missing outcome data, and therefore, the results should be interpreted with caution.

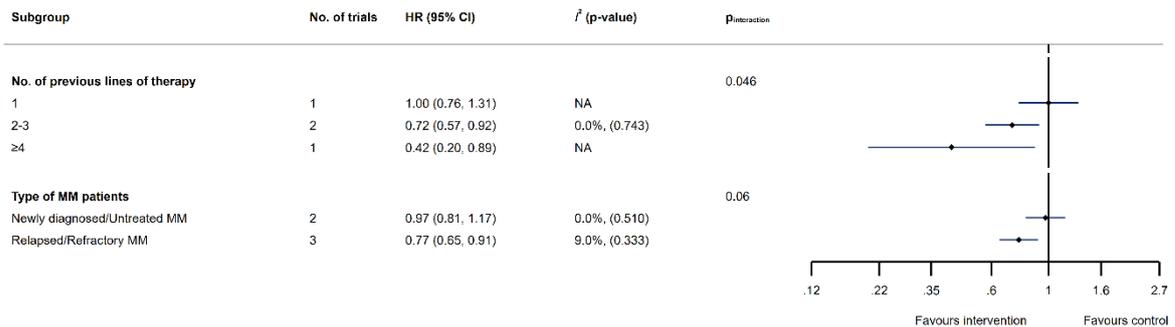


Studienergebnisse:

PFS:



OS:



Adverse Events:

- Keine separaten Analysen für r/r MM

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our findings showed that Elotuzumab combination therapy significantly prolongs OS and PFS compared to non-Elotuzumab treatments in patients with MM, particularly those with relapsed/refractory disease. However, further investigations are required to establish the most effective combination of the Elotuzumab regimen, taking patients' drug resistance and comorbidities into account.

Kommentare zum Review

Gemäß Einschlusskriterien des SR sollten nur Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom eingeschlossen werden. Tatsächlich wurden in das SR aber auch Studien neu diagnostizierte Patientinnen und Patienten eingeschlossen. Mit Bezug zur Indikation für die Synopse wurden bei der Ergebnisextraktion für die Evidenzsynopse nur Analysen mit Effektschätzer für das rezidivierte und refraktäre Multiplen Myelom berücksichtigt.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2022 [1,2].

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH) (Herausgeber)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (federführende Fachgesellschaft)

Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie

Zielsetzung/Fragestellung

Ziel dieser Leitlinie soll daher sein, das aktuelle Wissen zu diesem sehr umfassenden Bereich zusammenzustellen und daraus Standards für die aktuelle Diagnostik und Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom in Deutschland abzuleiten.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Juni-Oktober 2018 (DB: Medline, CENTRAL, Cochrane Library, Guideline International Networks); Suche nach Leitlinien im April 2019 wiederholt (Guideline International Networks, Pubmed)

LoE

Tabelle 5: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Vertrauen in die Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohes Vertrauen	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderates Vertrauen	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringes Vertrauen	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringes Vertrauen	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

GoR

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
0	Empfehlung offen	kann

Sonstige methodische Hinweise

- Leitlinie beruht zum Teil auf Adaptation der ASCO Leitlinie [3]

Indikation zur Therapie im Rezidiv

14.1	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Alle Patienten mit symptomatischem Myelom-Rezidiv <i>sollen</i> zeitnah therapiert werden.
GRADE	[445]; [446]; [447]; [448]; [449]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse
⊕⊕⊕⊖	Lebensqualität
	Starker Konsens
14.2	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Patienten mit biochemischem Myelom-Rezidiv und Hochrisiko-Zytogenetik, frühem Rezidiv nach der initialen Therapie und/oder schnellem Anstieg der Myelom-Parameter <i>sollten</i> frühzeitig therapiert werden.
	Starker Konsens
14.3	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Asymptomatische Patienten mit langsamem biochemischem Progress <i>können</i> engmaschig verlaufskontrolliert werden.
	Starker Konsens

14.4	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Die Therapie im Rezidiv <i>sollte</i> , in Abhängigkeit des initialen Ansprechens, der Verträglichkeit, der Toxizität und des Patientenwunschs, bis zum Progress fortgeführt werden.
GRADE	[450]; [146]; [451]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
	Unerwünschte Ereignisse und Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Wahl der Rezidivtherapie (1.-3. Rezidiv)

14.5	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Allen Patienten <i>soll</i> eine Behandlung im Rahmen klinischer Studien angeboten werden.
	Starker Konsens

Hintergrund

Die Wahl der in der Rezidivtherapie eingesetzten Substanzen sollte von krankheits-, patienten- und therapiespezifischen Faktoren abhängig gemacht werden. 'Krankheitsspezifische Faktoren' sind der Myelom-Typ, die Zytogenetik, die Zeit bis zur Progression der Erkrankung (\geq bzw. <12 Monate), die Nierenfunktion, Nachweis von Plasmazellen im peripheren Blut ($>5\%$), der Infiltrationsgrad des Knochenmarks, die Hämoglobinkonzentration, der Ausdehnungsgrad der ossären Manifestationen, das Vorliegen extramedullärer Manifestationen und höhere ISS- bzw. R-ISS-Stadien ([Revidiertes] Internationales Staging System). Als 'patientenspezifische Faktoren' gelten unter anderem die Komorbiditäten, der Performancestatus bzw. das biologische Alter, der Therapiewunsch, die soziale Situation und die Entfernung des Wohnorts des Patienten zum nächstgelegenen geeigneten Behandlungsort. 'Therapiespezifische Faktoren', wie das Ansprechen und die Verträglichkeit der vorangegangenen Myelomtherapie, spielen zudem eine wichtige Rolle bei der Wahl der Therapie. Alternativ zur medikamentösen Therapie sollten transplantationsfähige Patienten prinzipiell im ersten Rezidiv über die Chancen und Risiken einer (erneuten) autologen (oder allogenen) Transplantation beraten werden. Aufgrund der Komplexität der Behandlung des rezidierten Multiplen Myeloms, wird das Angebot einer Studienteilnahme mit dem Ziel der Behandlungsoptimierung empfohlen.

14.6	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad A	Eine Triple-Kombinationstherapie mit zwei neuen Substanzen und einem Steroid <i>soll</i> bei Multiplen Myelom Patienten im ersten Rezidiv, unter Berücksichtigung der erhöhten Toxizität, angewendet werden.
GRADE	[408]; [393]; [445]; [446]; [447]; [455]; [448]; [456]; [457]; [458]; [459]; [460]; [461]; [462]; [463]; [464]; [465]; [466]; [449]
⊕⊕⊕⊕	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊕	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊕	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

Hintergrund

Unter einer Triple-Therapie wird in der Regel eine Therapiekombination aus zwei neuen Substanzen (monoklonaler Antikörper, Immunmodulator (IMiD), Proteasominhibitor (PI)) und einem Steroid (i.d.R.

Dexamethason) verstanden. In der Behandlung des Myelom-Rezidivs zeigten Triple-Therapien im Vergleich zu Dubletten in mehreren randomisierten Studien und Meta-Analysen höhere Ansprechraten, sowie ein längeres rezidivfreies Überleben und Gesamtüberleben (z.B. ergab eine Metaanalyse aus 5 unterschiedlichen Phase III Studien ein signifikant verbessertes OS und PFS der Triple-Therapie im Vergleich zur Dublet-Kombinationstherapien: OS HR 0,83[95%CI 0,71–0,94]; p=0,004 und PFS HR 0,68 [95%CI 0,62–0,74]; p<0,00 und ORR 1,19 [95%CI 1,10– 1,27]) [463]. Dem therapeutischen Benefit der Triple-Therapien steht das erhöhte relative Risiko für unerwünschte Ereignisse ≥ 3 . Grades gegenüber [472] RR 1,438 p=0,000 [463]; RR 1,11 p=0,001), sodass diese nicht für alle Patienten geeignet sind und, bei höherer Therapietoxizität bzw. Auftreten von Nebenwirkungen, die Lebensqualität nachhaltig beeinflussen können. Für körperlich fitte Patienten überwiegt der Zusatznutzen einer Triple-Therapie. Die Wahl der jeweiligen Kombinationstherapie sollte in Abhängigkeit von Myelom-Typ, individuellem Risikoprofil und Gesamtfitness erfolgen. Daher werden meist alle Wirkstoffklassen in individueller Reihenfolge eingesetzt und kombiniert. In Tabelle 17 ist eine Übersicht der gemäß Anwendungsbereich zugelassenen medikamentösen Rezidivtherapie-Optionen (Stand 09 2021), in Abhängigkeit des Ansprechens auf das jeweilige Induktionsregime bzw. die vorausgegangene Therapielinie, dargestellt [467].

Bei Erreichen einer partiellen Remission (PR), sehr guten PR (VGPR) oder kompletten Remission (CR), die für mindestens 12 Monate nach Therapieende anhält, sowie einer guten Verträglichkeit der vorherigen Therapie, ist ein wiederholtes Therapieansprechen bei einer Behandlung analog der vorherigen Therapielinie wahrscheinlich [471], [469]. Daten, welche die Effizienz einer Wiederbehandlung belegen, gibt es insbesondere zu Bortezomib und zu den Immunmodulierenden Substanzen (IMiD) [470], [473], [468], [474], [466], [446], [449], [455]. Bei einem kurzen progressionsfreien Überleben bzw. bei einem unter laufender (Erhaltungs-) Therapie entstehenden Rezidiv wird eine Umstellung des Therapieregimes empfohlen: Z.B. Wechsel auf ein PI-basiertes Regime bei IMiD vorbehandelten Patienten und umgekehrt oder der Einsatz anderer, neuer Substanzen (z.B. monoklonaler Antikörper).

14.7	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Eine autologe Stammzelltransplantation <i>sollte</i> allen transplantationsfähigen Patienten angeboten werden, bei denen keine Transplantation im Rahmen der Erstlinientherapie durchgeführt wurde.
GRADE	[475]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens
14.8	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad O	Eine autologe Re-Transplantation <i>kann</i> erfolgen, wenn das progressionsfreie Überleben nach erster Transplantation in der Regel mindestens 18 Monate andauerte.
GRADE	[476]; [279]; [477]; [478]; [137]; [479]; [480]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

14.9	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Fitte Patienten mit frühem Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation, kann eine allogene Stammzelltransplantation angeboten werden.
GRADE	[375]; [373]; [478]
⊕⊕⊕⊖	Gesamtüberleben
⊕⊕⊕⊖	Progressionsfreies Überleben
⊕⊕⊕⊖	Unerwünschte Ereignisse
	Lebensqualität: Not reported
	Starker Konsens

14.10	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Wenn möglich, sollte eine allogene Stammzelltransplantation im Rahmen einer klinische Studien erfolgen.
	Starker Konsens

Wahl der Rezidivtherapie bei >3. Rezidiv

In diesem Abschnitt soll beschrieben werden, welche Behandlungsoptionen für stark vorbehandelte Patienten mit mehr als drei Rezidiven empfohlen werden können. Die Patientencharakteristika umfassen in diesen späten Linien häufig quadrupel- und penta-refraktäre Patienten. Als quadrupel-refraktär werden Patienten bezeichnet, die auf Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib und Carfilzomib nicht mehr ansprechen. Die Gruppe wird penta-refraktär, wenn zusätzlich ein CD38-Antikörper wirkungslos ist [467].

14.12	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte geprüft werden, ob eine moderne Triplet-Therapie (siehe Kapitel 14.3) nach Stand der Vortherapien sinnvoll und möglich ist.
	Starker Konsens

14.13	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien sollte geprüft werden, ob „klassische“ Chemotherapeutika (Bendamustin, Doxorubicin, Cyclophosphamid) ggf. in Kombination mit neuen Substanzen eingesetzt werden können.
	Starker Konsens

14.14	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Bei Patienten mit 4 oder mehr Vortherapien und aggressivem Verlauf sollte geprüft werden, ob Polychemotherapien (VTD-PACE, DCEP, CVAD, TCID) sinnvoll eingesetzt werden können.
	Starker Konsens

14.15	Konsensbasierte Empfehlung
EK	Unter der Betrachtung der Therapiemöglichkeiten und des individuellen Verlaufs kann gemeinsam mit dem Patienten auch eine Therapiezieländerung mit Abkehr von einer Myelomspezifischen Therapie und Einsatz von Best Supportive Care beschlossen werden
	Starker Konsens

Hintergrund

Grundsätzlich sollte auch bei Patienten mit mehr als drei Rezidiven geprüft werden, ob eine der im Kapitel 14.3 beschriebenen Triplet-Therapien noch nicht ausgeschöpft wurde [112], [467]. Neue effektive Dreifachkombinationen unter Verwendung von Bortezomib oder Antikörpern gegen CD38 (Daratumumab, Isatuximab) oder SLAMF7 (Elotuzumab) in Verbindung mit Pomalidomid und Dexamethason [497] [508] oder Daratumumab oder Isatuximab zusammen mit Carfilzomib und Dexamethason sind inzwischen zugelassen [498][499].

Daten aus kontrollierten klinischen Studien speziell für die Situation multipel rezidivierter Myelom-Patienten mit mindestens vier Vortherapien als Einschlusskriterium sind nicht verfügbar. Erkenntnisgewinn gezogen werden kann aus Studien mit Myelom-Patienten, die letztlich im Median vier oder mehr Vortherapien aufwiesen. In den Phase II Studien mit Daratumumab als Monotherapie konnte bei Patienten mit im median 5 Vortherapien nach einem medianen follow-up von 36,6 Monaten ein Gesamtansprechen von 30.4% und ein medianes Gesamtüberleben von 20,5 Monaten gezeigt werden [500].

Es sollte die Möglichkeit geprüft werden einen CD38-Antikörper (Daratumumab oder Isatuximab) in Kombination mit anderen aktiven Substanzen (Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib, Carfilzomib) gemäß der Zulassung (s. Tabelle 17) zu verabreichen, um das Ansprechen potenziell noch zu verbessern. Patienten mit einem Rezidiv nach vier oder mehr vorherigen Therapien, die refraktär gegenüber mindestens einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper sind, können darüber hinaus mit einer zielgerichteten Therapie gegen BCMA behandelt werden.

Das BCMA-Antikörper-Drug-Konjugat Belantamab-Mafodotin wird als Monotherapie ohne begleitende Kortikosteroide verabreicht. In der Zulassungsstudie DREAMM-2 sprachen nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten 32% der Patienten auf die Behandlung an. Das mediane PFS (Studienpopulation mit 2,5 mg/kg Körpergewicht Dosierung) betrug 2,8 Monate. Die mediane DoR betrug 11 Monate und das mediane OS betrug 13,7 Monate [501].

Auch die Gabe der gegen BCMA gerichteten CAR-T-Zell Therapie Idecabtagen-Vicleucel (Ide-cel) kann bei Patienten mit >3 Rezidiven erwogen. Die Zulassung besteht bereits bei 3 Vortherapien, vorausgesetzt einer Vorbehandlung mit Immunmodulator, Proteasominhibitor und CD38-Antikörper und Progress auf die letzte Behandlung. In der Phase-II KarMMa-Studie bei Patienten mit im Median 6 Vortherapien lag das Gesamtansprechen bei 73%, mit 33% kompletten Remissionen. Das mediane progressionsfreie Überleben war 8,8 Monate [496](siehe auch Kapitel 14.3).

Mono- oder Kombinationstherapien, die die Chemotherapeutika Bendamustin, Cyclophosphamid, (liposomales) Doxorubicin oder Melphalan beinhalten, können Wirksamkeit bei stark vorbehandelten Myelom-Patienten zeigen [506], [509], [510], [504], [505], [230]. Die Kombinationstherapie von Bendamustin mit Pomalidomid bei Patienten mit im Median fünf Vortherapien führte zu einer Gesamtansprechrates von 61% und einem medianen progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben von 9,6 bzw. 21,3 Monaten [511].

Bei stark vorbehandelten Patienten mit aggressiver Krankheitsdynamik kann die Gabe einer Polychemotherapie erwogen werden [502], [512], [507]. In der vergleichenden Studie von Griffin zeigt sich allerdings in der Gesamtpopulation der so behandelten Patienten ein progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben von 4,5 und 8,5 Monaten, so dass die Wirkung in den Kontext der Aggressivität der Behandlung, der zu erwartenden Toxizität und dem langfristigen Konzept (ggf. allogene Stammzelltransplantation oder andere immunologische Therapieform) gesetzt werden muss. Im ähnlichen Bereich liegen die Daten von Lakshman et al.

Eine weitere zugelassene Therapie ist die Kombination von Selinexor und Dexamethason bei Patienten, die quadrupel oder pentarefraktär sind und im Median 7 Vortherapien aufwiesen. Die Kombination zeigte eine Ansprechrates von partieller Remission oder besser bei 26% der behandelten Patienten. Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben betragen 3,7 und 8,6 Monate [503].

Die Rolle der allogenen Stammzelltransplantation in dieser Situation ist nicht gesichert. Es bleibt jedoch ein potentiell kuratives Konzept für individuell ausgewählte Patienten mit kontrollierter Erkrankung und niedriger Myelomlast [382]. Eine allogene Stammzelltransplantation kann daher zu jedem Zeitpunkt

diskutiert werden, sollten die Voraussetzungen hinsichtlich Ansprechen, Krankheitsstatus und Patientencharakteristika eine erfolgreiche Transplantation möglich erscheinen lassen. Basierend auf den bisher vorliegenden Ergebnissen mit limitierten Erfolgsraten, insbesondere bei fortgeschrittener Erkrankung, sollte in der mehrfach rezidierten Situation, wenn immer möglich, die Transplantation im Rahmen einer Studie erfolgen [136].

Zum Zeitpunkt einer neuen Therapieentscheidung ist, nach eingehender Abschätzung und Diskussion von Chancen und Risiken der nächsten Therapielinie, die Möglichkeit einer Therapiezieländerung im Sinne einer rein supportiven Versorgung für den Patienten gegeben. Diese Option rückt durch die zahlreichen Therapiemodalitäten mehr in den Hintergrund und sollte stets nur nach eingehender Prüfung der Situation ausgewählt werden.

Tabelle 17: Medikamentenübersicht Rezidivtherapie

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Immunmodulatoren (IMiDs)				
Thalidomid (T)	Melphalan/Prednison (MPT)	keine Zulassung im Rezidiv	Embryotoxizität, Polyneuropathie, Fatigue, Diarrhoen, Thrombosen, Infektanfälligkeit, Blutbildveränderungen, Leberwerterhöhungen, Tremor, Hautreaktionen, Somnolenz, Konstipation, periphere Ödeme, Risiko sekundärer Primärmalignome	Orale Gabe Teratogen - Abgabe an Frauen im gebärfähigen Alter nur über Schwangerschaftsverhütungsprogramm, Risiko der Hepatitis B Reaktivierung, Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von Risikofaktoren
	Bortezomib/Dexamethason (VTD)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Daratumumab/Bortezomib/Dexamethason (Dara-VTd)	keine Zulassung im Rezidiv		
Lenalidomid (R)	Monotherapie	keine Zulassung im Rezidiv	Embryotoxizität, Durchfälle, Thrombosen, Infektanfälligkeit, Blutbildveränderungen, Leberwerterhöhungen, Herzerkrankung, Muskelbeschwerden, Risiko sekundärer Primärmalignome	Orale Gabe RVD als Induktionstherapie vor ASCT nicht zugelassen, von EMA abgelehnt Teratogen - Abgabe an Frauen im gebärfähigen Alter nur über Schwangerschaftsverhütungsprogramm, Risiko der Hepatitis B Reaktivierung,
	Dexamethason (Rd)	Nach mind. einer Vortherapie		
	Bortezomib/Dexamethason (RVD bzw. VRd)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Melphalan/Prednison (RMP)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Carfilzomib/Dexamethason (KRd)	Nach mind. 1 Vortherapie		Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von Risikofaktoren
	Ixazomib/Dexamethason (Ixa-Rd)	Nach mind. 1 Vortherapie		
	Daratumumab/Dexamethason (Dara-Rd)	Nach mind. einer Vortherapie		
	Elotuzumab/Dexamethason (Elo-Rd)	Nach mind. einer Vortherapie		
Pomalidomid (P)	Bortezomib/Dexamethason (PVd)	Nach mind. 1 Vortherapie, darunter Lenalidomid	Panzytopenie, Thromboembolie, Pneumonie, Dyspnoe, Hypokaliämie, Hyperglykämie, Risiko sekundärer Primärmalignome	Orale Gabe Teratogen - Abgabe an Frauen im gebärfähigen Alter nur über Schwangerschaftsverhütungsprogramm, Risiko der Hepatitis B Reaktivierung,



Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
	Dexamethason (Pd)	Rezidiv./refraktäres MM, nach mind. 2 Vortherapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib und Progress unter der letzten Therapie		Thromboseprophylaxe in Abhängigkeit von Risikofaktoren
	Daratumumab/ Dexamethason (Dara-Pd)	Pat. mit MM, die bereits eine Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben		
	Isatuximab/ Dexamethason (Isa-Pd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie		
	Elotuzumab/ Dexamethason (Elo-Pd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie		
Proteasom-inhibitoren				
Bortezomib (V)	Monotherapie	Progressives MM nach mind. 1 Vortherapie und ASCT oder für ASCT nicht geeignet.	Polyneuropathie, Blutbildveränderungen und hämatologische Toxizität, Herpes Zoster Reaktivierung	subkutane Gabe G-BA, Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie Stand 08/2021: Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off- Label-Use), Teil A, XXXIII. Aciclovir zur Herpes Zoster Prophylaxe
	Peg. liposom. Doxorubicin	Progressives MM nach mind. 1 Vortherapie und ASCT oder für ASCT nicht geeignet.		
	Dexamethason (Vd)	Progressives MM nach mind. 1 Vortherapie und ASCT oder für ASCT nicht geeignet.		
	Melphalan/ Prednison (VMP)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Dexamethason (VD)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Thalidomid/ Dexamethason (VTD)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Cyclophosphamid/ Dexamethason (VCD)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Daratumumab/ Melphalan/ Prednison (Dara-VMP)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Daratumumab / Thalidomid/ Dexamethason (Dara-VTd)	keine Zulassung im Rezidiv		



	Daratumumab / Dexamethason (Dara-Vd)	Nach mind. einer Vortherapie		
	Panobinostat/ Dexamethason (PAN-Vd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vor-therapien, darunter		
Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
		Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben		
Carfilzomib (K)	Daratumumab/ Dexamethason (Dara-Kd oder KdD)	Nach mind. 1 Vortherapie	Hämatologische Toxizität, Thromboembolie, Hypertonie, Herzerkrankung, Fatigue	Aciclovir zur Herpes Zoster Prophylaxe Thromboseprophylaxe empfohlen
	Lenalidomid/ Dexamethason (KRd)	Nach mind. 1 Vortherapie	Herpes Zoster Reaktivierung, Niereninsuffizienz, selten Herzschäden, selten Polyneuropathie	
	Dexamethason (Kd)	Nach mind. 1 Vortherapie		
	Isatuximab/ Dexamethason (Isa-Kd)	Nach mind. einer Vortherapie		
Ixazomib (Ixa)	Lenalidomid/ Dexamethason (Ixa-Rd)	Nach mind. 1 Vortherapie	Hämatologische Toxizität, Übelkeit Hautreaktionen, peripheres Ödem, Herpes Zoster Reaktivierung	Orale Gabe Einnahme spätestens 1h vor oder frühestens 2h nach einer Mahlzeit, Thromboseprophylaxe empfohlen Aciclovir zur Herpes Zoster Prophylaxe
Antikörper				
Daratumumab (Dara) i.v.	Lenalidomid/ Dexamethason (Dara-Rd)	Nach mind. einer Vortherapie	Infusionsreaktionen (bspw. Atembeschwerden, Schüttelfrost, etc; vor allem während der ersten Gaben), Infektanfälligkeit, Müdigkeit, Fieber, Rückenschmerzen, Panzytopenie	lange Infusionszeit Standarddiagnostik vor Bluttransfusionen kann behindert und verzögert werden Risiko der Hepatitis B Reaktivierung
	Bortezomib, Melphalan, Dexamethason (Dara-VMP)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Bortezomib/ Thalidomid/ Dexamethason (Dara-VTd)	keine Zulassung im Rezidiv		
	Bortezomib/ Dexamethason (Dara-Vd)	Nach mind. einer Vortherapie		
	Monotherapie	Pat. mit rez./refrak. MM, die bereits mit einem Proteasom- Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und Krankheitsprogression während der letzten Therapie		

Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Daratumumab (Dara) s.c.	Zusätzlich: Pomalidomid/ Dexamethason (Dara-Pd)	Pat. mit MM, die bereits eine Vortherapie mit einem Proteasom-Inhibitor und Lenalidomid erhalten haben und refraktär gegenüber Lenalidomid waren oder die bereits mindestens zwei vorherige Therapien erhalten haben, die Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor enthielten, und die während oder nach der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	Infektanfälligkeit, Panzytopenie, Appetitlosigkeit, Polyneuropathie, Kopfschmerzen, Hypertonie, Diarrhö, Obstipation, Übelkeit, Pankreatitis, Müdigkeit, Fieber, Rückenschmerzen	Nur s.c.
Isatuximab (Isa)	Pomalidomid/ Dexamethason (Isa-Pd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie	Infusionsbedingte Reaktionen, Infektanfälligkeit, Panzytopenie, Dyspnoe, Diarrhö, Übelkeit, Plattenepithelkarzinom der Haut	
	Carfilzomib/ Dexamethason (Isa-Kd)	Nach mind. einer Vortherapie		
Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Elotuzumab (Elo)	Lenalidomid/ Dexamethason (Elo-Rd)	Nach mind. einer Vortherapie	Infusionsbedingte Reaktionen, Durchfall, Herpes-zoster- Infektionen, Pneumonie, Infektionen der oberen Atemwege, Lymphopenie, Thromboembolie, Lebertoxizität	Thromboseprophylaxe
	Pomalidomid/ Dexamethason (Elo-Pd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und Krankheitsprogression unter der letzten Therapie		
Weitere Substanzen				
HDAC-Inhibitor				
Panobinostat	Bortezomib/ Dexamethason (PAN-Vd)	Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. zwei Vor-therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben	Pneumonien, Myelosuppression, Hypotension, Gastrointestinalbeschwerden, Arrhythmie, kardiale Ischämien	Orale Gabe
Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC)				
Belantamab mafodotin	Monotherapie	Pat. mit MM, mind. vier Vortherapien und Erkrankung refraktär gegenüber mind. einem Proteasom-Inhibitor, einem Immunmodulator und einem monoklonalen Anti-CD38- Antikörper, und Krankheitsprogression während der letzten Therapie	Pneumonie, Panzytopenie, Augen- bzw. Hornhauterkrankungen, Übelkeit, Diarrhö, Pyrexie, Fatigue, Infusionsbedingte Reaktionen	Ophthalmologische Untersuchungen, Tränenersatz

XPO1-Inhibitor				
Selinexor	Dexamethason	Von EMA zugelassen: mind. 4 Vortherapien, refraktär gegenüber mind. zwei Proteasom-Inhibitoren, zwei Immunmodulatoren und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper, und Krankheitsprogression während der letzten Therapie	Infektanfälligkeit, Panzytopenie, Stoffwechselstörungen, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Schwindel, Kopfschmerzen, Dysgeusie, verschwommenes Sehen, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Abdominalschmerz, Müdigkeit, Fieber	Noch keine deutsche Fachinformation verfügbar
CAR-T				
Medikament	Zugelassene Therapiekombinationen	Zugelassenes Anwendungsgebiet	Wichtige Nebenwirkungen	Sonstige Hinweise
Idecabtagen vicleucel		Pat. mit rez./refrak. MM, die mind. drei Vor-therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	Infektionsanfälligkeit, Panzytopenie, Zytokin-Freisetzungssyndrom, Hypogammaglobulinämie, Stoffwechselstörungen, Enzephalopathie, Kopfschmerzen, Schwindel, Tachykardie, Hypertonie, Hypotonie, Dyspnoe, Husten, Übelkeit, Diarrhö, Obstipation, Arthralgie, Fieber, Müdigkeit, Asthenie, Ödem, Schüttelfrost	Bereithaltung von Tocilizumab und Notfall-ausrüstung für Zytokin-Freisetzungssyndrom
Zytostatika (alphabet.)				
Bendamustin	Prednison	keine Zulassung im Rezidiv	Myelosuppression, Infektionen, Übelkeit, Herzfunktionsstörung, Hautreaktionen, Tumorlysesyndrom	Risiko der Hepatitis B Reaktivierung
Cyclophosphamid (C)	(Prednison)	Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)	Blutbildveränderungen, in höheren Dosen ggf. Haarausfall, Myelosuppression,	sowohl i.v. als auch orale Arzneiform verfügbar
	Bortezomib/ Dexamethason (VCD)	keine Zulassung im Rezidiv	Zystitisprophylaxe erforderlich (Hydratierung+Mesna bei Dosen >400mg/m ² /d), Mukositis, Alopezie	
Doxorubicin		fortgeschrittenes MM	Kardiotoxizität (maximale kumulative Dosis 400-550mg/m ²), Kardiomyopathie, Myelosuppression, Paravasatrisiko	
Doxorubicin pegyliert liposomal	Bortezomib	Progressives MM bei Pat. nach mind. einer Vortherapie, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.	Kardiomyopathie, Myelosuppression, Infusionsreaktionen, Hand-Fuß-Syndrom, GI-Toxizität	
Melphalan oral	in Kombination mit Prednison/Prednisolon oder anderen Myelomtherapeutika oder als Hochdosis Monotherapie zur Konditionierung vor ASCT	Multiples Myelom (Plasmozytom); s. Fachinformation	Blutbildveränderungen, in höheren Dosen ggf. Haarausfall, Myelosuppression, Paravasatrisiko, Harnstoff ↑, Mukositis, Alopezie	sowohl i.v. als auch orale Arzneiform verfügbar

Referenzen aus Leitlinien

112. Laubach, J., Garderet, L., Mahindra, A., Gahrton, G., Caers, J., Sezer, O., et.al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*, 2016. 30(5): p. 1005-17., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26710887>

136. Mikhael, J., Ismaila, N., Cheung, M. C., Costello, C., Dhodapkar, M. V., Kumar, S., et.al. Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*, 2019. 37(14): p. 1228-1263., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30932732>
137. Gay, F., Engelhardt, M., Terpos, E., Wasch, R., Giaccone, L., Auner, H. W., et.al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. *Haematologica*, 2018. 103(2): p. 197-211., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29217780>
297. Wang, Y., Li, H., Liu, C., Chen, C., Yan, J., Solitary Plasmacytoma of Bone of the Spine: Results From Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry. *Spine (Phila Pa 1976)*, 2019. 44(2): p. E117-E125., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30005040>
373. Bruno, B., Rotta, M., Patriarca, F., Mordini, N., Allione, B., Carnevale-Schianca, F., et.al. A comparison of allografting with autografting for newly diagnosed myeloma. *N Engl J Med*, 2007. 356(11): p. 1110-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17360989>
382. Sobh, M., Michallet, M., Gahrton, G., Iacobelli, S., van Biezen, A., Schonland, S., et.al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: trends and outcomes over 25 years. A study by the EBMT Chronic Malignancies Working Party. *Leukemia*, 2016. 30(10): p. 2047-2054., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27118410>
393. Nooka, A. K., Kaufman, J. L., Behera, M., Langston, A., Waller, E. K., Flowers, C. R., et.al. Bortezomib-containing induction regimens in transplant-eligible myeloma patients: a meta-analysis of phase 3 randomized clinical trials. *Cancer*, 2013. 119(23): p. 4119-28., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24005889>
408. Durie, B. G. M., Hoering, A., Abidi, M. H., Rajkumar, S. V., Epstein, J., Kahanic, S. P., et.al. Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2017. 389(10068): p. 519-527., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28017406>
445. Dimopoulos, M. A., Lonial, S., White, D., Moreau, P., Palumbo, A., San-Miguel, J., et.al. Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol*, 2017. 178(6): p. 896-905., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28677826>
446. Dimopoulos, M. A., Oriol, A., Nahi, H., San-Miguel, J., Bahlis, N. J., Usmani, S. Z., et.al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2016. 375(14): p. 1319-1331., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27705267>
447. Dimopoulos, M. A., Stewart, A. K., Masszi, T., Spicka, I., Oriol, A., Hajek, R., et.al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol*, 2017. 177(3): p. 404-413., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28211560>
448. Richardson, P. G., Hungria, V. T., Yoon, S. S., Beksac, M., Dimopoulos, M. A., Elghandour, A., et.al. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood*, 2016. 127(6): p. 713-21., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26631116>
449. Moreau, P., Masszi, T., Grzasko, N., Bahlis, N. J., Hansson, M., Pour, L., et.al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2016. 374(17): p. 1621-34., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27119237>
450. Fouquet, G., Tardy, S., Demarquette, H., Bonnet, S., Gay, J., Debarri, H., et.al. Efficacy and safety profile of long-term exposure to lenalidomide in patients with recurrent multiple myeloma. *Cancer*, 2013. 119(20): p. 3680-6., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23921945>
451. Zago, M., Oehrlein, K., Rendl, C., Hahn-Ast, C., Kanz, L., Weisel, K., Lenalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma disease: feasibility and benefits of long-term treatment. *Ann Hematol*, 2014. 93(12): p. 1993-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24974802>
455. Palumbo, A., Chanan-Khan, A., Weisel, K., Nooka, A. K., Masszi, T., Beksac, M., et.al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2016. 375(8): p. 754-66., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27557302>
456. Botta, C., Ciliberto, D., Rossi, M., Staropoli, N., Cuce, M., Galeano, T., et.al. Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv*, 2017. 1(7): p. 455-466., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29296961>
457. Chng, W. J., Goldschmidt, H., Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Joshua, D., Palumbo, A., et.al. Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia*, 2017. 31(6): p. 1368-1374., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28025582>
458. Dimopoulos, M. A., Goldschmidt, H., Niesvizky, R., Joshua, D., Chng, W. J., Oriol, A., et.al. Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2017. 18(10): p. 1327-1337., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28843768>

459. Kropff, M., Vogel, M., Bisping, G., Schlag, R., Weide, R., Knauf, W., et.al. Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: a randomized phase III study. *Ann Hematol*, 2017. 96(11): p. 1857-1866., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28905189>
460. Lopuch, S., Kawalec, P., Wisniewska, N., Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Hematology*, 2015. 20(1): p. 1-10., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24580409>
461. Moreau, P., Joshua, D., Chng, W. J., Palumbo, A., Goldschmidt, H., Hajek, R., et.al. Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia*, 2017. 31(1): p. 115-122., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2749164>
462. Ruggeri, Kai, Maguire, Áine, Schmitz, Susanne, Haller, Elisa, Walsh, Cathal, Bowden, Jack, et.al. Estimating the Relative Effectiveness of Treatments in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma through a Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Blood*, 2015. 126(23): p. 2103-2103.
463. Sun, Z., Zheng, F., Wu, S., Liu, Y., Guo, H., Liu, Y., Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017. 113: p. 249-255., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28427514>
464. van Beurden-Tan, C. H. Y., Franken, M. G., Blommestein, H. M., Uyl-de Groot, C. A., Sonneveld, P., Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis of Treatment Outcomes in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*, 2017. 35(12): p. 1312-1319., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28240968>
465. Zhang, T., Wang, S., Lin, T., Xie, J., Zhao, L., Liang, Z., et.al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget*, 2017. 8(20): p. 34001-34017., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28454113>
466. Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Palumbo, A., Joshua, D., Pour, L., Hajek, R., et.al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol*, 2016. 17(1): p. 27-38., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26671818>
467. Chim, C. S., Kumar, S. K., Orłowski, R. Z., Cook, G., Richardson, P. G., Gertz, M. A., et.al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia*, 2018. 32(2): p. 252-262., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29257139>
470. Madan, S., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Gertz, M. A., Buadi, F., Hayman, S. R., et.al. Efficacy of retreatment with immunomodulatory drugs (IMiDs) in patients receiving IMiDs for initial therapy of newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*, 2011. 118(7): p. 1763-5., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21673347>
471. Mateos, M. V., Oriol, A., Martinez-Lopez, J., Gutierrez, N., Teruel, A. I., de Paz, R., et.al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol*, 2010. 11(10): p. 934-41., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20739218>
472. Nooka, Ajay K., Kaufman, Jonathan L., Lonial, Sagar, Efficacy and safety of triplet versus doublet salvage therapies among relapsed myeloma patients: Meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *Journal of Clinical Oncology*, 2016. 34(15_suppl): p. 8020-8020., https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.8020
473. Petrucci, M. T., Giraldo, P., Corradini, P., Teixeira, A., Dimopoulos, M. A., Blau, I. W., et.al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2013. 160(5): p. 649-59., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23293914>
474. Stewart, A. K., Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Masszi, T., Spicka, I., Oriol, A., et.al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*, 2015. 372(2): p. 142-52., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25482145>
475. Attal, M., Lauwers-Cances, V., Hulin, C., Leleu, X., Caillot, D., Escoffre, M., et.al. Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma. *New England journal of medicine*, 2017. 376(14): p. 1311-1320., <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/128/CN-01365128/frame.html>, <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1611750?articleTools=true>
476. Sellner, L., Heiss, C., Benner, A., Raab, M. S., Hillengass, J., Hose, D., et.al. Autologous retransplantation for patients with recurrent multiple myeloma: a single-center experience with 200 patients. *Cancer*, 2013. 119(13): p. 2438-46., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23576287>
477. Cook, G., Williams, C., Brown, J. M., Cairns, D. A., Cavenagh, J., Snowden, J. A., et.al. High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2014. 15(8): p. 874-85., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24948586>

478. Crawley, C., Lalancette, M., Szydlo, R., Gilleece, M., Peggs, K., Mackinnon, S., et.al. Outcomes for reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple myeloma: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukaemia Working Party of the EBMT. *Blood*, 2005. 105(11): p. 4532-9., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15731182>
479. Giralt, S., Garderet, L., Durie, B., Cook, G., Gahrton, G., Bruno, B., et.al. American Society of Blood and Marrow Transplantation, European Society of Blood and Marrow Transplantation, Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network, and International Myeloma Working Group Consensus Conference on Salvage Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with Relapsed Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015. 21(12): p. 2039-2051., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26428082>
480. Kumar, S., Mahmood, S. T., Lacy, M. Q., Dispenzieri, A., Hayman, S. R., Buadi, F. K., et.al. Impact of early relapse after auto-SCT for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 2008. 42(6): p. 413-20., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18587435>
496. Munshi, NC, Anderson, LD, Shah, N, Madduri, D, Berdeja, J, Lonial, S, et.al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma., 2021. 384 (8)(8): p. 705-716., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33626253>
497. Dimopoulos, MA, Dytfeld, D, Grosicki, S, Moreau, P, Takezako, N, Hori, M, et.al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma., 2018. 379 (19)(19): p. 1811-1822., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30403938>
498. Dimopoulos, M, Quach, H, Mateos, MV, Landgren, O, Leleu, X, Siegel, D, et.al. Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CANDOR): results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study., 2020. 396 (10245)(10245): p. 186-197., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32682484>
499. Moreau, P, Dimopoulos, MA, Mikhael, J, Yong, K, Capra, M, Facon, T, et.al. Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial., 2021. 397 (10292)(10292): p. 2361-2371., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34097854>
500. Usmani, SZ, Nahi, H, Plesner, T, Weiss, BM, Bahlis, NJ, Belch, A, et.al. Daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma: final results from the phase 2 GEN501 and SIRIUS trials., 2020. 7 (6)(6): p. e447-e455., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32470437>
501. Lonial, S, Lee, HC, Badros, A, Trudel, S, Nooka, AK, Chari, A, et.al. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study., 2020. 21 (2)(2): p. 207-221., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31859245>
502. Auel, B., Goldschmidt, H., Geer, T., Moehler, T. M., Platzbecker, U., Naumann, R., et.al. Treatment with Thalidomide and Cyclophosphamide (TCID) is Superior to Vincristine (VID) and to Vinorelbine (VRID) Regimens in Patients with Refractory or Recurrent Multiple Myeloma. *Indian J Hematol Blood Transfus*, 2012. 28(2): p. 67-76., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23730012>
503. Chari, A., Vogl, D. T., Gavriatopoulou, M., Nooka, A. K., Yee, A. J., Huff, C. A., et.al. Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*, 2019. 381(8): p. 727-738., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31433920>
504. Cheson, B. D., Wendtner, C. M., Pieper, A., Dreyling, M., Friedberg, J., Hoelzer, D., et.al. Optimal use of bendamustine in chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, and multiple myeloma: treatment recommendations from an international consensus panel. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2010. 10(1): p. 21-7., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20223726>
505. Cohen, A., Spektor, T. M., Stampleman, L., Bessudo, A., Rosen, P. J., Klein, L. M., et.al. Safety and efficacy of pomalidomide, dexamethasone and pegylated liposomal doxorubicin for patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Br J Haematol*, 2018. 180(1): p. 60-70., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29164606>
506. Knop, S., Straka, C., Haen, M., Schwedes, R., Hebart, H., Einsele, H., The efficacy and toxicity of bendamustine in recurrent multiple myeloma after high-dose chemotherapy. *Haematologica*, 2005. 90(9): p. 1287-8., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16154860>
507. Lakshman, A., Singh, P. P., Rajkumar, S. V., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Gertz, M. A., et.al. Efficacy of VDT PACE-like regimens in treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Am J Hematol*, 2018. 93(2): p. 179-186., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29067723>
508. Richardson, P. G., Oriol, A., Beksac, M., Liberati, A. M., Galli, M., Schjesvold, F., et.al. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20(6): p. 781-794., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31097405>
509. Orłowski, R. Z., Nagler, A., Sonneveld, P., Blade, J., Hajek, R., Spencer, A., et.al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol*, 2007. 25(25): p. 3892-901., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17679727>
510. Sonneveld, P., Hajek, R., Nagler, A., Spencer, A., Blade, J., Robak, T., et.al. Combined pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib is highly effective in patients with recurrent or refractory multiple myeloma

who received prior thalidomide/lenalidomide therapy. *Cancer*, 2008. 112(7): p. 1529-37., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18300257>
 511. Sivaraj, D., Green, M. M., Kang, Y., Long, G. D., Rizzieri, D. A., Li, Z., et.al. Bendamustine, pomalidomide, and dexamethasone for relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood Cancer J*, 2018. 8(8): p. 71., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30065277>
 512. Griffin, P. T., Ho, V. Q., Fulp, W., Nishihori, T., Shain, K. H., Alsina, M., et.al. A comparison of salvage infusional chemotherapy regimens for recurrent/refractory multiple myeloma. *Cancer*, 2015. 121(20): p. 3622-30., <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26149422>

Mikhael J et al., 2019 [3].

American Society of Clinical Oncology/ Cancer Care Ontario

Treatment of Multiple Myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

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

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- Searched on December 14, 2017, Updated search on August 30, 2018

LoE

Rating for Strength of Evidence	Definition
High	High confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect (i.e., balance of benefits v harms) and that further research is very unlikely to change either the magnitude or direction of this net effect.
Intermediate	Moderate confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research is unlikely to alter the direction of the net effect; however, it might alter the magnitude of the net effect.
Low	Low confidence that the available evidence reflects the true magnitude and direction of the net effect. Further research may change either the magnitude and/or direction this net effect.
Insufficient	Evidence is insufficient to discern the true magnitude and direction of the net effect. Further research may better inform the topic. The use of the consensus opinion of experts is reasonable to inform outcomes related to the topic.

GoR

Guide for Strength of Recommendations

Rating for Strength of Recommendation		Type of Recommendation	Definition
Strong	There is high confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) strong evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with no or minor exceptions; (3) minor or no concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a strong recommendation.	Evidence based	There was sufficient evidence from published studies to inform a recommendation to guide clinical practice.
Moderate	There is moderate confidence that the recommendation reflects best practice. This is based on (1) good evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, with minor and/or few exceptions; (3) minor and/or few concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other compelling considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a moderate recommendation.	Formal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. Therefore, the Expert Panel used a formal consensus process to reach this recommendation, which is considered the best current guidance for practice. The Expert Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak"). The results of the formal consensus process are summarized in the guideline and reported in the Data Supplement.
Weak	There is some confidence that the recommendation offers the best current guidance for practice. This is based on (1) limited evidence for a true net effect (eg, benefits exceed harms); (2) consistent results, but with important exceptions; (3) concerns about study quality; and/or (4) the extent of Expert Panelists' agreement. Other considerations (discussed in the guideline's literature review and analyses) may also warrant a weak recommendation.	Informal consensus	The available evidence was deemed insufficient to inform a recommendation to guide clinical practice. The recommendation is considered the best current guidance for practice, based on informal consensus of the Expert Panel. The Expert Panel agreed that a formal consensus process was not necessary for reasons described in the literature review and discussion. The Expert Panel may choose to provide a rating for the strength of the recommendation (ie, "strong," "moderate," or "weak").
		No recommendation	There is insufficient evidence, confidence, or agreement to provide a recommendation to guide clinical practice at this time. The Expert Panel deemed the available evidence as insufficient and concluded it was unlikely that a formal consensus process would achieve the level of agreement needed for a recommendation.

Relapsed Disease

Relapsed Disease

- Recommendation 7.1.* Treatment of biochemically relapsed myeloma should be individualized. Factors to consider include patient's tolerance of prior treatment, rate of rise of myeloma markers, cytogenetic risk, presence of comorbidities (ie, renal insufficiency), frailty, and patient preference. High-risk patients as defined by high-risk cytogenetics and early relapse post-transplant/initial therapy should be treated immediately. Close observation is appropriate for patients with slowly progressive and asymptomatic relapse (Type: informal consensus/evidence-based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 7.2.* All clinically relapsed patients with symptoms due to myeloma should be treated immediately (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 7.3.* Triplet therapy should be administered on first relapse, though the patient's tolerance for increased toxicity should be considered. A triplet is defined as a regimen with two novel agents (PIs, immunomodulatory drugs, or monoclonal antibodies) (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 7.4.* Treatment of relapsed multiple myeloma may be continued until disease progression. There are not enough data to recommend risk-based versus response-based duration of treatment (such as MRD) (Type: evidence-based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 7.5.* Prior therapies should be taken into consideration when selecting the treatment at first relapse. A monoclonal antibody-based regimen in combination with an immunomodulatory drug and/or PI should be considered. Triplet regimens are preferred based on tolerability and comorbidities (Type: evidence-based; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).
- Recommendation 7.6.* ASCT, if not received after primary induction therapy, should be offered to transplant-eligible patients with relapsed multiple myeloma. Repeat SCT may be considered in relapsed multiple myeloma if progression-free survival after first transplant is 18 months or greater (Type: evidence-based; Evidence quality: low, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: weak).
- Recommendation 8.1.* The risk status of the patients should be assessed using the Revised International Staging System for all patients at the time of diagnosis (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.2.* Repeat risk assessment at the time of relapse should be performed and should include bone marrow with fluorescence in situ hybridization for myeloma abnormalities seen with progression, including 17p and 1q abnormalities. Fluorescence in situ hybridization for primary abnormalities (translocations and trisomies), if seen in the initial diagnostic marrow, does not need to be repeated (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.3.* Assessment of other risk factors such as renal insufficiency, age, presence of plasma cell leukemia/circulating plasma cells, extramedullary disease, and frailty, should also be considered/performed (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.4.* In patients with genetic high-risk disease, a triplet combination of PI, immunomodulatory drug, and a steroid should be the initial treatment, followed by one or two ASCTs, followed by a PI-based maintenance until progression (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.5.* In patients with renal insufficiency, drugs should be modified based on renal clearance (Type: evidence based; Evidence quality: high, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: strong).
- Recommendation 8.6.* In patients with plasma cell leukemia or extramedullary disease, cytotoxic chemotherapy may have a role (Type: evidence based; Evidence quality: intermediate, benefit outweighs harm; Strength of recommendation: moderate).

Recommendation 7.3. Literature review and clinical interpretation.

The treatment of relapsed multiple myeloma is complex and does not have a simple algorithm. When available, clinical trials are preferred and should be considered at every phase of treatment.

On first relapse, the choice of therapy should take into account patient-related, disease-related, as well as treatment-related factors. For patients who are fit, triplet is generally recommended over doublet therapy

due to improved clinical outcomes. Triplet therapy is defined as containing two novel agents plus steroids. Novel agents include immunomodulatory drugs such as lenalidomide, pomalidomide, or thalidomide; PI such as ixazomib, bortezomib, or carfilzomib; and monoclonal antibodies such as daratumumab and elotuzumab. Doublet therapy is defined as one novel agent with steroids. Multiple randomized studies^{53,55,58,95,107,112} as well as meta-analyses^{10,17,21,26,31} have shown that triplets are more effective than doublet combinations in improving PFS, overall response rate, and/or OS, even in older adult patients.⁵⁸ In fact, the US Food and Drug Administration (FDA) approval of multiple recent drugs such as daratumumab,^{55,107} elotuzumab,⁵³ carfilzomib,⁵⁸ ixazomib,⁹⁵ and panobinostat¹¹² have been based on the improved PFS of these drugs used in triplet combinations versus doublets in relapsed and/or refractory myeloma. Data suggest that even the use of alkylating agents as part of triplet therapy yields better outcomes than doublets.⁷⁵ Although triplet therapy offers better clinical outcomes, toxicity appears increased in triple versus doublet therapy,^{17,21,26,31,58} and this must be considered when selecting therapy. For some patients, prior toxicity may result in the selection of doublet versus triplet therapy. The ENDEAVOR trial (ClinicalTrials.gov identifier: NCT01568866) demonstrated the superiority of the doublet carfilzomib plus dexamethasone to bortezomib plus dexamethasone in both PFS and OS⁵² in relapsed multiple myeloma. In subgroup analyses, carfilzomib, dexamethasone was superior to bortezomib, dexamethasone regardless of cytogenetic risk,⁴⁴ number of prior therapy lines,⁹⁴ or prior exposure to bortezomib or lenalidomide.⁹⁴ Overall, the selection of doublet versus triplet therapy should be individualized.

The best triplet or how to sequence triplet or doublet therapy in the relapse or refractory setting remains unclear. Published RCTs in relapsed myeloma comparing individual triplets or novel agents in triplet combination are lacking. Several network meta-analyses have been performed to ascertain which combination or type of novel agent was more efficacious, with variable results and no obvious conclusion.^{9,10,24,31,60} Because the optimal sequence of therapies is unknown and most patients receive between two to more than 10 lines of therapy for relapsed disease, the general strategy has been to use all approved drugs in rational sequential combinations (ie, immunomodulatory drug plus PI plus steroid followed by second-generation immunomodulatory drug plus monoclonal antibody plus steroid followed by second-generation PI plus alkylator plus steroid, and so on).

Although clinical trials are preferred at all treatment time points, as patients become multiply relapsed and resistance develops to immunomodulatory drugs, PI, and antibodies, referral for a novel clinical trial can be considered. In addition, the use of chemotherapeutic agents such as cyclophosphamide, melphalan, or panobinostat¹¹² may also be considered.

Recommendation 7.5. Literature review and clinical interpretation. In the past decade, there has been tremendous progress in the treatment of multiple myeloma, with a number of agents/combinations being approved by the FDA, including monoclonal antibodies (daratumumab, elotuzumab), histone deacetylase inhibitors (panobinostat), PIs (bortezomib, carfilzomib, ixazomib), and immunomodulatory drugs (lenalidomide, thalidomide, pomalidomide) along with historical alkylators and anthracyclines. This wealth of treatment options makes it challenging for the treating clinician to select which drugs to use, as well as when to use them and in what order.

In general, these regimens are tried sequentially based on many factors, including availability, prior therapy, and toxicity profile, as there are no randomized trials available to guide specific treatment sequences. In the 2017 Journal of Clinical Oncology article by van Beurden-Tan et al,⁹ they aimed to synthesize all efficacy evidence, enabling a comparison of all current treatments for relapsed multiple myeloma. They combined evidence from 17 phase III RCTs, including 16 treatments. Of 16 treatment options, the combination of daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone was the best option in terms of both ranking and probability of being the best treatment. All three best-treatment options are triple-combination regimens, and all are in combination with lenalidomide and dexamethasone (with daratumumab, carfilzomib, or elotuzumab). This is in line with earlier observations that triplet combinations are better than doublets⁹ and are preferred if tolerated as outlined above.

Prior treatments are important in deciding which regimen will be used. Patients who relapse more than 1 year after their treatment will likely respond to a repeat course of the previous therapy. If patients relapse during therapy or within 1 year of completing therapy, they are considered less sensitive to these agents and should be treated accordingly. For example, in patients progressing on lenalidomide maintenance therapy, salvage therapy with bortezomib and a monoclonal antibody can be considered. In bortezomib-refractory cases, lenalidomide with monoclonal antibody can be used. In double-refractory cases, pomalidomide combinations with monoclonal antibodies¹⁷² or cyclophosphamide¹⁷³ are reasonable options.

This is particularly important in high-risk patients. Lui et al²⁰⁹ performed a meta-analysis in relapsed multiple myeloma including patients with del(17p). Thirteen prospective studies were evaluated involving 3,187 patients with multiple myeloma and 685 with del (17p). The authors concluded that combined therapy (triplets and doublets) with second-generation PIs, monoclonal antibodies, and immunomodulatory drugs are associated with improved outcomes in patients with del (17p).

Referenzen aus Leitlinien

9. van Beurden-Tan CHY, Franken MG, Blommestein HM, et al: Systematic literature review and network meta-analysis of treatment outcomes in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 35:1312-1319, 2017
10. Botta C, Ciliberto D, Rossi M, et al: Network meta-analysis of randomized trials in multiple myeloma: efficacy and safety in relapsed/refractory patients. *Blood Adv* 1:455-466, 2017
17. Łopuch S, Kawalec P, Wiśniewska N: Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Hematology* 20:1-10, 2015
21. Nooka AK, Kaufman JL, Lonial S: Efficacy and safety of triplet versus doublet salvage therapies among relapsed myeloma patients: Meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 34, 2016 (suppl; abstr 8020)
24. Ruggeri K, Maguire A, Schmitz S, et al: Estimating the relative effectiveness of treatments in relapsed/refractory multiple myeloma through a systematic review and network meta-analysis. *Blood* 23:2103, 2015
26. Sun Z, Zheng F, Wu S, et al: Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 113:249-255, 2017
31. Zhang T, Wang S, Lin T, et al: Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of novel monoclonal antibodies for treatment of relapsed/refractory multiple myeloma. *Oncotarget* 8:34001-34017, 2017
44. Chng WJ, Goldschmidt H, Dimopoulos MA, et al: Carfilzomib-dexamethasone vs bortezomib-dexamethasone in relapsed or refractory multiple myeloma by cytogenetic risk in the phase 3 study ENDEAVOR. *Leukemia* 31:1368-1374, 2017
52. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R, et al: Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): An interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18:1327-1337, 2017
53. Dimopoulos MA, Lonial S, White D, et al: Elotuzumab plus lenalidomide/dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma: ELOQUENT-2 follow-up and post-hoc analyses on progression-free survival and tumour growth. *Br J Haematol* 178:896-905, 2017
54. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al: Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): A randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 17:27-38, 2016
55. Dimopoulos MA, Oriol A, Nahi H, et al: Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 375:1319-1331, 2016
58. Dimopoulos MA, Stewart AK, Masszi T, et al: Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma categorised by age: Secondary analysis from the phase 3 ASPIRE study. *Br J Haematol* 177:404-413, 2017
60. Durie BG, Hoering A, Abidi MH, et al: Bortezomib with lenalidomide and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in patients with newly diagnosed myeloma without intent for immediate autologous stem-cell transplant (SWOG S0777): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 389:519-527, 2017
75. Kropff M, Vogel M, Bisping G, et al: Bortezomib and low-dose dexamethasone with or without continuous low-dose oral cyclophosphamide for primary refractory or relapsed multiple myeloma: A randomized phase III study. *Ann Hematol* 96:1857-1866, 2017
94. Moreau P, Joshua D, Chng WJ, et al: Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study. *Leukemia* 31:115-122, 2017
95. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al: Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 374:1621-1634, 2016
107. Palumbo A, Chanan-Khan A, Weisel K, et al: Daratumumab, bortezomib, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 375:754-766, 2016
112. Richardson PG, Hungria VT, Yoon SS, et al: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: Outcomes by prior treatment. *Blood* 127:713-721, 2016
172. Chari A, Suvannasankha A, Fay JW, et al: Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Blood* 130: 974-981, 2017
173. Baz RC, Martin TG III, Lin HY, et al: Randomized multicenter phase 2 study of pomalidomide, cyclophosphamide, and dexamethasone in relapsed refractory myeloma. *Blood* 127:2561-2568, 2016
209. Liu J, Yang H, Liang X, et al: Meta-analysis of the efficacy of treatments for newly diagnosed and relapsed/refractory multiple myeloma with del(17p). *Oncotarget* 8:62435-62444, 2017

National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2022 [4].

Multiple myeloma: NCCN clinical practice guidelines in oncology; Version 3.2023

Zielsetzung/Fragestellung

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz für spezifische Behandlungssituation beim rezidiertem und refraktären Multiplen Myelom, z.B. bezüglich des Versagens spezifischer Arzneimittel und der Aktualität, wird die LL ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium wahrscheinlich;
- Interessenkonflikte werden dargelegt;
- Systematische Suche und Auswahl der Literatur ist unklar; keine Bewertung der Qualität der Evidenz;
- Konsensusprozesse und Begutachtungsverfahren nicht beschrieben;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig, jedoch ist die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz unzureichend dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- k.A.

LoE / GoR

NCCN Categories of Evidence and Consensus	
Category 1	Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2A	Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 2B	Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.
Category 3	Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

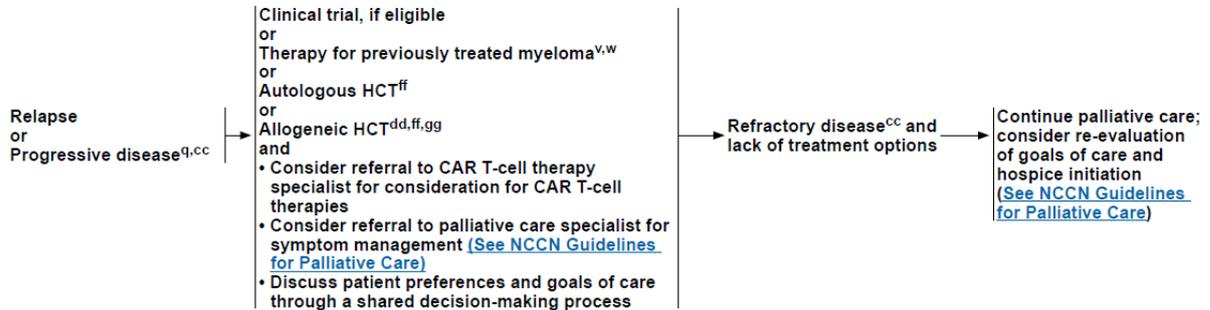
NCCN Categories of Preference	
Preferred intervention	Interventions that are based on superior efficacy, safety, and evidence; and, when appropriate, affordability.
Other recommended intervention	Other interventions that may be somewhat less efficacious, more toxic, or based on less mature data; or significantly less affordable for similar outcomes.
Useful in certain circumstances	Other interventions that may be used for selected patient populations (defined with recommendation).

All recommendations are considered appropriate.

Empfehlungen

MULTIPLE MYELOMA
(SYMPTOMATIC)

ADDITIONAL TREATMENT
(FOR PATIENTS TREATED WITH OR WITHOUT A PRIOR TRANSPLANT)



^q See [Response Criteria for Multiple Myeloma \(MYEL-E\)](#).

^v See [Myeloma Therapy \(MYEL-G\)](#).

^w See [General Considerations for Myeloma Therapy \(MYEL-F\)](#).

^{cc} Follow up with the tests listed on [MYEL-4](#) under Follow-up/Surveillance.

^{dd} Allogeneic HCT should preferentially be done in the context of a trial when possible.

^{ff} Assess for HCT candidacy.

^{gg} Donor lymphocyte infusion can be considered in patients relapsing after allogeneic HCT.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

MYEL-6

Version 3.2023, 12/08/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

GENERAL CONSIDERATIONS FOR MYELOMA THERAPY

General Principles

- Patients should receive at least a triplet regimen (2 drug classes and steroids) if they can tolerate it. Patients with poor performance status or who are frail can be started on a 2-drug regimen, with a third drug added once performance status improves.
- A new triplet regimen should preferably include drugs or drug classes patients have not been exposed to, or not exposed to for at least 6 months.
- Clinical trials with these triplet regimens primarily included patients who were naive or sensitive to the novel drug in the doublet comparator arm. Patients with disease refractory to the novel drug in the doublet backbone should be considered for triplet therapy that does not contain the drug they are progressing on.
- Frailty assessment should be considered in older adults. [See NCCN Guidelines for Older Adult Oncology](#).
- For the Myeloma Frailty Score Calculator developed by International Myeloma Working Group for the prognosis of elderly myeloma patients, see <http://www.myelomafrailtyscorecalculator.net>^a
- Consider dose modifications based on functional status and age.
- For additional supportive care while on myeloma therapy, [see Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma \(MYEL-H\)](#).

Candidates for HCT

- Exposure to myelotoxic agents (including alkylating agents and nitrosoureas) should be limited to avoid compromising stem cell reserve prior to stem cell harvest in patients who may be candidates for transplant.
- Consider harvesting peripheral blood stem cells after several cycles of therapy prior to prolonged exposure to lenalidomide and/or daratumumab in patients for whom transplant is being considered.

Screening Recommendations

- Test for hepatitis B as clinically indicated.
- Screen for HIV and hepatitis C as clinically indicated.

Prophylaxis Recommendations

- Pneumocystis jiroveci pneumonia (PJP) should be given if receiving steroids.
- Administer herpes zoster prophylaxis for all patients treated with proteasome inhibitors (PIs), daratumumab, isatuximab-irfc, or elotuzumab.

Dosing and Administration

- Subcutaneous bortezomib is the preferred method of administration.
- Both weekly and twice-weekly dosing schemas of bortezomib may be appropriate; weekly preferred.
- Carfilzomib may be used once or twice weekly and at different doses.
- For any regimen that includes daratumumab, this could be daratumumab for intravenous infusion or daratumumab and hyaluronidase-fihj for subcutaneous injection. Daratumumab and hyaluronidase-fihj for subcutaneous injection has different dosing and administration instructions compared to daratumumab for intravenous infusion.

Side Effects and Lab Interference

- Daratumumab and isatuximab-irfc may interfere with serologic testing and cause false-positive indirect Coombs test.
- Type and screen should be performed before using daratumumab or isatuximab-irfc.
- Carfilzomib can potentially cause cardiac and pulmonary toxicity, especially in elderly patients.
- Agents such as bendamustine can impact the ability to collect T cells for CAR T-cell therapy.

^a Palumbo A, Bringhen S, Mateos MV, et al. Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: An International Myeloma Working Group report. *Blood* 2015;125:2068-2074.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

MYEL-F

Version 3.2023, 12/08/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA ^{a-d,l-m}	
Preferred Regimens for Early Relapses (1–3 prior therapies) <i>Order of regimens does not indicate comparative efficacy</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • If relapse is >6 months, the regimen used for primary therapy may be repeated. • For patients still sensitive to bortezomib and/or lenalidomide, any of the regimens listed on this page may be appropriate. • Ixazomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone 	
Bortezomib-Refractory	Lenalidomide-Refractory
<ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone <p><i>After one prior therapy including lenalidomide and a PI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone (category 1) <p><i>After two prior therapies including lenalidomide and a PI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone (category 1) <p><i>After two prior therapies including an IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Ixazomib/pomalidomide/dexamethasone 	<ul style="list-style-type: none"> • Daratumumab/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Daratumumab/bortezomib/dexamethasone (category 1) • Isatuximab-irfc/carfilzomib/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/pomalidomide/dexamethasone <p><i>After one prior therapy including lenalidomide and a PI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Daratumumab/pomalidomide/dexamethasone (category 1) <p><i>After two prior therapies including lenalidomide and a PI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Isatuximab-irfc/pomalidomide/dexamethasone (category 1) <p><i>After two prior therapies including an IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pomalidomide/bortezomib/dexamethasone (category 1) ▶ Ixazomib/pomalidomide/dexamethasone

For Other Recommended Regimens and for regimens Useful in Certain Circumstances for Early Relapses (1–3 prior therapies), see [MYEL-G 4 of 5](#)

- ^a Selected, but not inclusive of all regimens. The regimens under each preference category are listed by order NCCN Category of Evidence and Consensus alphabetically.
^b See [Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma \(MYEL-H\)](#).
^c See [General Considerations for Myeloma Therapy \(MYEL-F\)](#).
^d See [Management of Renal Disease in Multiple Myeloma \(MYEL-J\)](#).
^l Consideration for appropriate regimen in previously treated myeloma should be based on the context of clinical relapse.
^m Regimens included under 1–3 prior therapies can also be used later in the disease course. Attempt should be made to use drugs/drug classes the patients have not been exposed to or exposed to >1 line prior.
ⁿ Autologous HCT should be considered in an eligible patient who had not previously received transplant or had a prolonged response to initial transplant.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued](#)

MYEL-G
3 OF 5

Version 3.2023, 12/08/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA ^{a-d,l-o}	
<ul style="list-style-type: none"> • If relapse is >6 months, the regimen used for primary therapy may be repeated. • For patients still sensitive to bortezomib and/or lenalidomide, any of the regimens listed on this page may be appropriate. 	
Other Recommended Regimens for Early Relapses (1–3 prior therapies)	
<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/liposomal doxorubicin/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib (twice weekly)/dexamethasone (category 1) • Elotuzumab/lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Selinexor/bortezomib/dexamethasone (once weekly) (category 1) • Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Carfilzomib/cyclophosphamide/dexamethasone • Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone • Daratumumab/cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone • Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone • Ixazomib/cyclophosphamide/dexamethasone 	<p><i>After two prior therapies including an IMiD and a PI and disease progression on/within 60 days of completion of last therapy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pomalidomide/cyclophosphamide/dexamethasone <p><i>After two prior therapies including lenalidomide and a PI</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Elotuzumab/pomalidomide/dexamethasone
Useful in Certain Circumstances for Early Relapses (1–3 prior therapies)	
<ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib/dexamethasone (category 1) • Lenalidomide/dexamethasone (category 1) • Carfilzomib/cyclophosphamide/thalidomide/dexamethasone • Carfilzomib (weekly)/dexamethasone • Selinexor/daratumumab/dexamethasone • Selinexor/carfilzomib/dexamethasone • Venetoclax/dexamethasone only for t(11;14) patients 	<p><i>After two prior therapies including IMiD and a PI and with disease progression on/within 60 days of completion of last therapy</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Pomalidomide/dexamethasone (category 1) ▶ Selinexor/pomalidomide/dexamethasone <p><i>For treatment of aggressive MM</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP) ▶ Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE) <p><i>After at least three prior therapies including a PI and an IMiD or are double-refractory to a PI and an IMiD</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Daratumumab

- ^a Selected, but not inclusive of all regimens. The regimens under each preference category are listed by order NCCN Category of Evidence and Consensus alphabetically.
^b See [Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma \(MYEL-H\)](#).
^c See [General Considerations for Myeloma Therapy \(MYEL-F\)](#).
^d See [Management of Renal Disease in Multiple Myeloma \(MYEL-J\)](#).
^l Consideration for appropriate regimen in previously treated myeloma should be based on the context of clinical relapse.

- ^m Regimens included under 1–3 prior therapies can also be used later in the disease course. Attempt should be made to use drugs/drug classes the patients have not been exposed to or exposed to >1 line prior.
ⁿ Autologous HCT should be considered in an eligible patient who had not previously received transplant or had a prolonged response to initial transplant.
^o Consider single-agent lenalidomide or pomalidomide for patients with steroid intolerance.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

[Continued](#)

MYEL-G
4 OF 5

Version 3.2023, 12/08/22 © 2022 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.



THERAPY FOR PREVIOUSLY TREATED MULTIPLE MYELOMA ^{a-d,l-n}
Therapies for Patients with Late Relapses (>3 prior therapies)
<ul style="list-style-type: none">• Bendamustine• Bendamustine/bortezomib/dexamethasone• Bendamustine/carfilzomib/dexamethasone• Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone• High-dose or fractionated cyclophosphamide <p><i>After at least four prior therapies, including an anti-CD38 monoclonal antibody, a PI, and an IMiD</i></p> <ul style="list-style-type: none">▶ Idecabtagene vicleuce^l▶ Ciltacabtagene autoleuce^l▶ Teclistamab-cqyv▶ Useful in certain circumstances:<ul style="list-style-type: none">◊ Belantamab mafodotin-blmf (if available through compassionate use program) <p><i>After at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least two PIs, at least two immunomodulatory agents, and an anti-CD38 monoclonal antibody</i></p> <ul style="list-style-type: none">▶ Selinexor/dexamethasone

^a Selected, but not inclusive of all regimens. The regimens under each preference category are listed by order NCCN Category of Evidence and Consensus alphabetically.

^b See [Supportive Care Treatment for Multiple Myeloma \(MYEL-H\)](#).

^c See [General Considerations for Myeloma Therapy \(MYEL-F\)](#).

^d See [Management of Renal Disease in Multiple Myeloma \(MYEL-J\)](#).

^l Consideration for appropriate regimen in previously treated myeloma should be based on the context of clinical relapse.

^m Regimens included under 1–3 prior therapies can also be used later in the disease course. Attempt should be made to use drugs/drug classes the patients have not been exposed to or exposed to >1 line prior.

ⁿ Autologous HCT should be considered in an eligible patient who had not previously received transplant or had a prolonged response to initial transplant.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 01 of 12, January 2023)
am 25.01.2023

#	Suchfrage
1	[mh "Multiple Myeloma"]
2	(multiple OR (plasma NEXT cell*)):ti,ab,kw
3	(myeloma OR myelomas):ti,ab,kw
4	#2 AND #3
5	((Kahler NEXT disease*) OR myelomatos*s):ti,ab,kw
6	{OR #1, #4-#5}
7	#6 with Cochrane Library publication date from Jan 2018 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 25.01.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mj]
2	((multiple[tiab]) OR plasma-cell[tiab]) OR "plasma cells"[tiab]
3	(myeloma[tiab]) OR myelomas[tiab]
4	#2 AND #3
5	((("Kahler Disease*" [tiab]) OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab])
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR

#	Suchfrage
	reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp] OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 25.01.2023

verwendete Suchfilter ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mh]
2	((multiple[tiab]) OR plasma-cell[tiab]) OR "plasma cells"[tiab]
3	(myeloma[tiab]) OR myelomas[tiab]
4	#2 AND #3
5	((("Kahler Disease*" [tiab]) OR myelomatosis[tiab]) OR myelomatoses[tiab]
6	#1 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(((#7) AND ("2018/01/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp] OR letter[ptyp]))

#	Suchfrage
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt] OR preprint[pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 26.01.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- *Alberta Health Service (AHS)*
- *European Society for Medical Oncology (ESMO)*
- *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*
- *National Cancer Institute (NCI)*

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Langversion [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 26.01.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OL_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf.
 2. **Leitlinienprogramm Onkologie, (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH)).** Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplen Myelom; S3-Leitlinie; Leitlinienreport [online]. AWMF-Registernummer 018-035OL. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft (DKG); 2022. [Zugriff: 26.01.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OLm_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-02.pdf.
 3. **Mikhael J, Ismaila N, Cheung MC, Costello C, Dhodapkar MV, Kumar S, et al.** Treatment of multiple myeloma: ASCO and CCO Joint Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2019;37(14):1228-1263.
 4. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Multiple myeloma: NCCN clinical practice guidelines in oncology; Version 03.2023 [online]. 26.01.2023. Plymouth Meeting (USA): NCCN; 2022. [Zugriff: 14.10.2022]. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf.
 5. **Noori M, Fayyaz F, Rezaei N.** Safety and efficacy of Elotuzumab combination therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2023:1-12.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2023-B-026

Verfasser	
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	
Datum der Erstellung	15. März 2023

Indikation
Behandlung erwachsener Patient:innen mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen anti-CD38-Antikörper, und bei denen die Krankheit unter der letzten Therapie fortgeschritten ist.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
<p>Das Kollektiv der Patientinnen und Patienten (Pat.) mit Multiplem Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-Inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, ist heterogen. Das ist zum einen durch die biologische und klinische Vielfalt der Grundkrankheit, zum anderen durch die Erfahrungen aus den vorherigen Therapien bedingt.</p> <p>Standard ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von:</p> <ul style="list-style-type: none">- neue Arzneimittel (alphabetische Reihenfolge): Belantamab Mafodotin, Ciltacabtagen Autoleucel, Carfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab, Idecabtagen Vicleucel, Isatuximab, Ixazomib, Panobinostat, Pomalidomid, Selinexor, Teclistamab, Venetoclax/Bortezomib;

- erneuter Einsatz von immunmodulierenden Substanzen, Proteasom-Inhibitoren und/oder Anti-CD38-Antikörper, präferenziell ein anderes Präparat;
- konventionelle Zytostatika (alphabetische Reihenfolge): Bendamustin, Cyclophosphamid, (liposomales) Doxorubicin, Melflufen und Melphalan sowie im Off-Label-Use Cisplatin / Etoposid) unter Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen erwogen werden.

Fragestellung

Der therapeutische Standard hat sich seit unserer letzten umfassenden Stellungnahme zu dieser Indikation nicht grundlegend geändert.

Stand des Wissens

Die Einleitung einer Therapie ist bei symptomatischem Multiplem Myelom nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) indiziert. Bestandteil der Definition sind die sogenannten CRAB-Kriterien, erweitert durch zyto-/histologische, radiologische und serologische Parameter [1-4].

Das Patientenkollektiv in fortgeschrittenen Therapielinien ist noch inhomogener aufgrund der zusätzlichen Ergebnisse und möglichen Folgeerscheinungen der Erstlinientherapie und dem ständigen Wandel bzw. der ständigen Modifikation der Erst- und Zweitlinientherapie. Die Rezidivpopulation reicht somit von Pat., die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Pat., die im Bereich von Monaten vor Eintritt der Rezidivtherapie bereits mit den neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden. Dies betrifft vor allem die Etablierung der immunmodulatorischen Substanzen in der Erstlinienbehandlung und nun auch die rasche Implementierung von Daratumumab in der ersten Therapielinie.

Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der vorhergehenden Therapie, dem phänotypischen Bild des Rezidivs, der Verträglichkeit bzw. Komorbiditäten. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der vorherigen Therapie kann bei der Zweit- oder Drittlinientherapie zwischen Arzneimitteln aus einer anderen oder der derselben Substanzklasse gewählt werden. Bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ist ein Wechsel der Substanzklasse indiziert. Die neuen Arzneimittel sowie die möglichen Kombinationen sind sehr vielfältig und erlauben auch eine Sequenztherapie. Diese wird an das Krankheitsbild, die Vortherapie(n) und Komorbiditäten angepasst.

Mit Ausnahme der neuen Immuntherapeutika Belantamab Mafodotin, Ciltacabtagen Autoleucel, Idecabtagen Vicleucel und Teclistamab, des XPO-Inhibitors Selinexor sowie des Zytostatikums Melflufen werden in der Regel Kombinationstherapien aus den neuen Arzneimitteln eingesetzt. Selinexor und Melflufen werden in der genannten Indikation Kombination mit Dexamethason eingesetzt.

Dreifachkombinationen mit einem oder zwei der neuen Arzneimittel sind in der Regel wirksamer als Zweifachkombinationen. Aktuell stehen mehrere gleichwertige, in der Regel in randomisierten Phase III Studien etablierte Kombinationstherapien, zur Verfügung. Durch die uneinheitliche Erstlinientherapie ergeben sich unterschiedliche Konstellationen. Wesentliche Kriterien bei der Wahl

der Rezidivtherapie sind die Zusammensetzung und das Ansprechen auf die vorhergehende Therapie, d. h. Dauer und Tiefe der Remission sowie Verträglichkeit.

Wichtig ist auch die Berücksichtigung der Einschlusskriterien der Zulassungsstudien. So gibt es bisher keine ausreichende Evidenz für die erneute Wirksamkeit von Daratumumab nach Vortherapie mit Daratumumab oder von Isatuximab nach Daratumumab, und vice versa. Auch gibt es Hinweise auf eine eingeschränkte Wirksamkeit von Lenalidomid in den verschiedenen Kombinationen nach einer Lenalidomid-haltigen Vortherapie, ggf. einschließlich einer Erhaltungstherapie. Zu berücksichtigen ist auch, dass die genannten Studien, die zur Zulassung der entsprechenden Therapien geführt haben, abhängig vom Zeitpunkt der Rekrutierung unterschiedlich vorbehandelte Pat. eingeschlossen haben. Eine Zulassungsstudie, die die o.g. Kriterien als Einschlusskriterien hatte, wurde unseres Wissens nach nicht durchgeführt.

Die aktuellen Daten für Pat. mit mindestens 3 Vortherapien nach Vorbehandlung mit einer immunmodulierenden Substanz, einem Proteasom-Inhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper können folgendermaßen zusammengefasst werden (alphabetische Reihenfolge):

- Immunmodulierende Substanzen können in einer späteren Therapielinie erneut eingesetzt werden, präferenziell ein anderes Präparat, z. B. Pomalidomid [5, 7, 11].
- Pomalidomid führte in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason gegenüber Bortezomib/Dexamethason bei Pat. mit 1-3 Vortherapien zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit [5].
- Proteasom-Inhibitoren können ebenfalls in einer späteren Therapielinie erneut eingesetzt werden, präferenziell ein anderes Präparat, z. B. Carfilzomib [6].
- Carfilzomib führte in Kombination mit Dexamethason zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit [6].
- Elotuzumab/Pomalidomid/Dexamethason führte gegenüber Pomalidomid/Dexamethason zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit [7].
- Panobinostat führte in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason gegenüber Bortezomib/Dexamethason zu einer Verlängerung der progressionsfreien, nicht der Gesamtüberlebenszeit [8].
- Selinexor/Dexamethason führte bei Pat. nach im Median 7 Vortherapien zu einer Remissionsrate von 26% und einem Median der Remissionsdauer von 4,4 Monaten [9].
- Selinexor/Bortezomib/Dexamethason führte gegenüber Bortezomib/Dexamethason bei Pat. nach mindestens 4 Vortherapien zu einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 13,93 versus 9,45 Monaten [10].
- Als weitere Möglichkeit bietet sich eine Wiederholung einer Vortherapie bei Pat. mit langer, tiefer Remission und guter Verträglichkeit an.

Zugelassen sind in der genannten Situation auch mehrere Kombinationstherapien aus einem CD38-Antikörper und entweder Pomalidomid/Dexamethason oder Carfilzomib/Dexamethason. Allerdings sind die Ergebnisse der Zulassungsstudien nicht ohne weiteres auf Pat. mit CD38-Antikörper-Vorbehandlung übertragbar, da diese in den Studien nicht zulässig war. Andererseits kann bei einer Vorbehandlung mit CD38-Antikörpern nicht auf eine Unwirksamkeit von CD38-Antikörper-haltigen Regimen geschlossen werden, insbesondere wenn eine Linie ohne solche Antikörper unmittelbar vorhergehend appliziert wurde.

- Daratumumab führte bei Pat. mit mindestens einer Vorbehandlung in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid/Dexamethason zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit [11].
- Daratumumab führte bei Pat. mit mindestens einer Vorbehandlung in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber Carfilzomib/Dexamethason zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit [12].
- Isatuximab führte bei Pat. mit mindestens einer Vorbehandlung, darunter einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator, in Kombination mit Carfilzomib und Dexamethason gegenüber Carfilzomib/Dexamethason zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit [13].
- Isatuximab führte bei Pat. mit mindestens zwei Vorbehandlungen, darunter einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator, auch in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber Pomalidomid/Dexamethason zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit [14].

Ebenfalls zugelassen nach 3 Vortherapien und Vorbehandlung mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator sowie einem CD38 Antikörper sind die folgenden immuntherapeutischen Optionen:

- Idecabtagen Vicleucel ist ein Anti-BCMA-CAR-T-Zellprodukt. In der einarmigen Zulassungsstudie mit 140 rezidierten/refraktären Pat. und im Median 6 unterschiedlichen Vortherapien, führte Idecabtagen Vicleucel zu einer Ansprechrquote von 73% und einer kompletten Remissionsrate von 33%. Das mediane, progressionsfreie Überleben lag bei 8,8 Monaten [14]. In der randomisierten KarMMA-3 Studie wurde bei Patienten mit 2-4 Vortherapien Idecabtagen Vicleucel gegen eines von 5 Standardregimen (Kd, DVD, DPd, EloPd, IRd) getestet. Über 90% der Patienten waren vorher refraktär auf Daratumumab. Es zeigte sich mit Idecabtagen ein Gesamtansprechen von 71% und ein medianes PFS von 13,3 Monaten, gegenüber 42% und 4,4 Monaten im Kontrollarm, beide Unterschiede waren signifikant.
- Ciltacabtagen Autoleucel ist ein Anti-BCMA-CAR-T-Zellprodukt. In der einarmigen Zulassungsstudie mit 97 rezidierten/refraktären Pat. und im Median 6 unterschiedlichen Vortherapien, führte Ciltacabtagene Autoleucel zu einer Ansprechrquote von 97% und einer stringenten kompletten Remissionsrate von 67%. Das progressionsfreie Überleben nach 12 Monaten lag bei 77% [15].
- Teclistamab ist ein bispezifischer Antikörper, der an CD3 und BCMA bindet. In der einarmigen Zulassungsstudie mit 157 rezidierten/refraktären Pat. und im Median 6 unterschiedlichen Vortherapien, führte Teclistamab zu einer Ansprechrquote von 65% bei den

auswertbaren Patienten mit der zugelassenen Dosis von 1500 µg/kg KG [16]. Teclistimab ist aktuell nur im Rahmen eines ‚Named Patient Program‘ einsetzbar.

Andere Optionen, die in späteren Linien zugelassen sind, stehen ebenfalls zur Behandlung von Pat. mit rezidiviertem Myelom zur Verfügung (alphabetische Reihenfolge):

- Belantamab Mafodotin führte in einer Phase-II-Studie bei Pat. mit Refraktärität auf mindestens einen Proteasom-Inhibitor, eine immunmodulierende Substanz und einen Anti-CD38-Antikörper zu einer Remissionsrate von 32% [17, 18].
- Idecabtagen Vicleucel ist ein Anti-BCMA-CAR-T-Zellprodukt. In der einarmigen Zulassungsstudie mit 140 rezidivierten/refraktären Pat. und im Median 6 unterschiedlichen Vortherapien, führte Idecabtagen Vicleucel zu einer Ansprechrate von 73% und einer kompletten Remissionsrate von 33%. Das mediane, progressionsfreie Überleben lag bei 8,8 Monaten [19].
- Venetoclax/Bortezomib hat bei Pat. mit Nachweis einer Translokation t(11;14) eine hohe Wirksamkeit [20]. Venetoclax ist nicht in dieser Indikation zugelassen und erfordert einen Antrag auf Kostenübernahme.
- Zytostatika: Wirksame ‚klassische‘ Zytostatika sind Bendamustin [21], Cyclophosphamid, Doxorubicin [22], Melphalan und Melflufen [23], jeweils als Monotherapie oder in Kombinationen. Dazu gehören auch Therapieregime wie z.B. Bendamustin + Bortezomib/Bendamustin + Carfilzomib, VDT PACE oder DCTP, vor allem bei extramedullärer Manifestation und Plasmazell-Leukämie.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)

Ja, diese sind oben ausführlich dargestellt.

Referenzliste:

1. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/018-035OL%20KF.html>
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28(suppl 4):iv52-iv61, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx096](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096)
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 15:e538-548, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
4. Rajkumar SV: Updated Diagnostic Criteria and Staging System for Multiple Myeloma. Am Soc Clin Oncol Educ Book 35:e418-e423, 2016. DOI: [10.14694/EDBK_159009](https://doi.org/10.14694/EDBK_159009)

5. Richardson PG, Oriol A, Beksac M et al.: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 6: 781-794, 2019. DOI: [10.1016/s1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30152-4)
6. Dimopoulos MA, Goldschmidt H, Niesvizky R et al.: Carfilzomib or bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: an interim overall survival analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18: 1327-1337, 2017. DOI: [10.1016/s1470-2045\(17\)30578-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30578-8)
7. Dimopoulos M, Dytfeld D, Grosicki S et al.: Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 379:1811-1822, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1805762](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805762)
8. San Miguel J, Hungria VT, Yoon SS et al.: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1195-1206, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70440-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70440-1)
9. Chari A, Vogl DT, Gavriatopoulou M, et al.: Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 381: 727–738, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1903455](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1903455)
10. Grosicki S, Simonova M, Spicka I et al.: Once-per-week selinexor, bortezomib, and dexamethasone versus twice-per-week bortezomib and dexamethasone in patients with multiple myeloma (BOSTON): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 396:1563-1573, 2020. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32292-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32292-3)
11. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M et al.: Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22: 801-812, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00128-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00128-5)
12. Usmani SZ, Quach H, Mateos MV et al.: Carfilzomib, dexamethasone, and daratumumab versus carfilzomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: updated outcomes from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 23:65-76, 2022. DOI: [10.1016/s1470-2045\(21\)00579-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00579-9)
13. Moreau P, Dimopoulos M, Mikhael J et al.: Isatuximab, carfilzomib, and dexamethasone in relapsed multiple myeloma (IKEMA): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet* 397:2361-2371, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00592-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00592-4)
14. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV et al.: Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 394:2096-2107, 2019. DOI: [10.1016/S0140-6736\(19\)32556-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32556-5)
15. Rodriguez-Otero P, Ailawadhi S, Arnulf B et al.: Ide-cel or Standard Regimens in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2213614](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213614)
16. Berdeja JG, Madduri D, Usmani SZ et al.: Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen-directed chimeric antigen receptor T-cell therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (CARTITUDE-1): a phase 1b/2 open-label study. *Lancet* 398: 314-324, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)00933-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00933-8)

17. Usmani SZ, Garfall AL, van de Donk N et al.: Teclistamab, a B-cell maturation antigen × CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed or refractory multiple myeloma (MajesTEC-1): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 study. *Lancet* 398:665-674, 2021. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)01338-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01338-6)
18. Lonial S, Lee HC, Badros A et al.: Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 21:207-221, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30788-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30788-0)
19. Lonial S, Lee HC, Badros A et al.: Longer term outcomes with single-agent belantamab mafodotin in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 13-month follow-up from the pivotal DREAMM-2 study. *Cancer* 127: 4198-4212, 2021. DOI: [10.1002/cncr.33809](https://doi.org/10.1002/cncr.33809)
20. Munshi NC, Anderson Jr LD, Shah N et al.: Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 384:705-716, 2021. DOI: [10.1056/NEJMoa2024850](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024850)
21. Kumar, SK, Harrison SJ, Cave M et al.: Final Overall Survival Results from BELLINI, a Phase 3 Study of Venetoclax or Placebo in Combination with Bortezomib and Dexamethasone in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *ASH 2021, Abstract 84, Blood 138 Suppl 1, 2021.* <https://ash.confex.com/ash/2021/webprogram/Paper145757.html>
22. Pönisch W, Mitrou PS, Merkle K et al.: Treatment of bendamustine and prednisone in patients with newly diagnosed multiple myeloma results in superior complete response rate, prolonged time to treatment failure and improved quality of life compared to treatment with melphalan and prednisone--a randomized phase III study of the East German Study Group of Hematology and Oncology (OSHO). *J Cancer Res Clin Oncol* 132:205-212, 2006. DOI: [10.1007/s00432-005-0074-4](https://doi.org/10.1007/s00432-005-0074-4)
23. Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al.: Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol.* 25:3892–3901, 2007. DOI: [10.1200/JCO.2006.10.5460](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.10.5460)
24. Schjesvold FH, Dimopoulos MA, Delimpasi S, et al.: Melflufen or pomalidomide plus dexamethasone for patients with multiple myeloma refractory to lenalidomide (OCEAN): a randomised, head-to-head, open-label, phase 3 study. *Lancet Haematol* 9:e98-e110, 2022. DOI: [10.1016/S2352-3026\(21\)00381-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00381-1)