Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Idecabtagen vicleucel (Abecma)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 3 A

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Stand: 28.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 2
Abbildungsverzeichnis ... 4
Abkürzungsverzeichnis ... 5
3 Modul 3 – Allgemeine Informationen ... 10
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 11
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 12
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1 ... 13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1 ... 13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung ... 29
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland ... 37
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ... 41
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 50
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2 ... 51
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2 ... 52
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 61
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer ... 61
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie ... 64
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten ... 77
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen ... 79
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3 ... 80
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3 ... 81
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 83
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation ... 83
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen ... 97
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels ... 97
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan ... 98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 105
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4 ... 106
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4 ... 106
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V ... 107
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5 ... 108

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 3-1: SLiM-CRAB Kriterien für die Diagnose des Multiplen Myeloms zur Einleitung der Therapie nach IMWG, Stand 2014 ... 19
Tabelle 3-2: Überarbeitete Internationale Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms (R-ISS Kriterien) nach IMWG, Stand 2015 ... 20
Tabelle 3-3: Prognose des Multiplen Myelom nach IMWG, Stand 2015 ... 21
Tabelle 3-4: Ansprechkriterien beim Multiplen Myelom nach IMWG, Stand 2016 ... 23
Tabelle 3-5: Kriterien für Krankheitsprogression und klinisches Rezidiv nach IMWG 2016 ... 24
Tabelle 3-6: Inzidenz des Plasmozytoms (ICD-10 C90) für die Jahre 2007 bis 2017 ... 38
Tabelle 3-7: 10-Jahresprävalenz des Plasmozytoms (ICD-10 C90) von 2007 bis 2017 ... 39
Tabelle 3-8: Prognostizierte Fallzahlen für das Plasmozytom (ICD-10 C90) von 2018 bis 2027 ... 41
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ... 42
Tabelle 3-10: Patienten mit mindestens drei Vortherapien einschließlich eines IMiD®, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers im TherapieMonitor Multiples Myelom, 1. Halbjahr 2020 ... 47
Tabelle 3-11: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ... 49
Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) ... 50
Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 62
Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 64
Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 65
Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 67
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ... 69
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit ... 72
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ... 76
Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) ... 78
Tabelle 3-21: Einstufung und Behandlungsleitfaden bei CRS ... 89
Tabelle 3-22: Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Toxizitäten ... 91

Tabelle 3-23: Maßnahmen zur Risikominimierung 99
Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 107

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Krankheitsverlauf des Multiplen Myeloms 29
Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsraten je 100.000 Einwohner nach Geschlecht für ICD-10 C90 in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2016 39
Abbildung 3-3: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, nach Geschlecht für ICD-10 C90 in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2016..... 40
Abbildung 3-4: Herleitungsschritte zur Berechnung der GKV-Zielpopulation von Ide-Cel ... 43

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
abs.	Absolut
AL-Amyloidose	Leichtketten-Amyloidose
AMG	Arzneimittelgesetz
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the Curve)
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCMA	B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bzw.	Beziehungsweise
CAR	Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor)
CD	Cluster of Differentiation
cm	Zentimeter
CMV	Zytomegalievirus
Co.	Compagnie
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRAB	Kalzium, Niere, Anämie, Knochen (Calcium, Renal, Anemia, Bone)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CVVHD	Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (continuous veno-venous hemodialysis)
del	Deletion
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	Das heißt
dl	Deziliter
DMSO	Dimethylsulfoxid
DRG	Diagnosis Related Group
EBV	Epstein-Barr-Virus
EG	EU-Verordnung (Europäische Gemeinschaft)
EMD	Extramedulläre Erkrankung (Extramedullary Disease)

Abkürzung	Bedeutung
EMP	Extramedulläres Plasmozytom
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D VAS	EuroQol 5 Dimensions Visual Analogue Scale
ESMO	European Society for Medical Oncology
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
FiO_2	Inspiratorische Sauerstofffraktion (fraction of inspired oxygen)
FLC	Freie Leichtketten (Free Light Chain)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEKID	Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GvHD	Graft-versus-Host-Erkrankung (Graft-versus-Host-Disease)
h	Stunde (Hour)
Hb	Hämoglobin
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus)
HLH	Hämophagozytische Lymphohistiozytose
HR	Hazard Ratio
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision
Ide-Cel	Idecabtagen vicleucel
Ig	Immunglobulin
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IgH	Immunglobulin-Schwerkettenlokus (Immunoglobulin Heavy Chain)
IMiD®	Immunmodulator
IMWG	International Myeloma Working Group

Abkürzung	Bedeutung
IPTW	Inverse Probability of Treatment Weighting
ISS	International Staging System
ITT	Intention-to-Treat
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
KGaA	Kommanditgesellschaft auf Aktien
KOF	Körperoberfläche
l	Liter
LDC	Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy)
LDH	Laktatdehydrogenase
LVV	Lentiviraler Vektor
m^2	Quadratmeter
MAS	Makrophagen-Aktivierungssyndrom
mg	Milligramm
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (monoclonal gammopathy of undetermined significance)
MHC-I	Major Histocompatibility Complex I
min	Minute
mind.	Mindestens
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
M-Protein	Monoklonales Paraprotein
MR	Minimales Ansprechen (Minimal Response)
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)
MRT	Magnetresonanztomographie
NCI	National Cancer Institute
NGF	Next Generation Flow

Abkürzung	Bedeutung
NGS	Next Generation Sequencing
NT	Neurotoxizität
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
p. o.	Peroral
PBMC	Mononukleäre Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells)
PD	Progrediente Erkrankung (Progressive Disease)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PI	Proteasominhibitor
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PZN	Pharmazentralnummer
rel.	Relativ
RfIC	Infusionsfreigabe-Zertifikat (Release for infusion certificate)
R-ISS	Revised International Staging System
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)
sCR	Stringentes komplettes Ansprechen (Stringent Complete Response)
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SGB	Sozialgesetzbuch
SLAM7	Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7
SLiM	Sixty Percent Bone Marrow Plasma Cells, Light Chain Ratio, Magnetic Resonance Imaging
SMM	Schwelendes Multiples Myelom (Smoldering Multiple Myeloma)
St	Stück
t	Translokation
u. a.	Unter anderem
ULN	Obergrenze des Normwertes (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
v. a.	Vor allem
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)

Abkürzung	**Bedeutung**
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
XPO1	Exportin 1
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
µl	Mikroliter

3 Modul 3 – Allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

– Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)

– Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)

– Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)

– Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Idecabtagen vicleucel (Ide-Cel) ist zugelassen für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators (ImiD®), eines Proteasominhibitors (PI) und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (BMS 2021).

Ide-Cel ist als Arzneimittel zur Behandlung für seltene Leiden in der Europäischen Union (EU) zugelassen. Am 20.04.2017 wurde der Orphan Drug Status (EU/3/17/1863) nach EU-Verordnung (Europäische Gemeinschaft (EG)) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) für Ide-Cel zur Behandlung des Multiplen Myeloms von der Europäischen Kommission erteilt und mit der Zulassung von Ide-Cel bestätigt (EMA 2017, 2021).

Gemäß § 35a Absatz (Abs.) 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesauschusses (G-BA) gilt der medizinische Zusatznutzen für Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt. Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V über den medizinischen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden. Für Ide-Cel ist daher keine zVT zu benennen.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA fand am 20.02.2020 statt (Vorgangsnummer 2019-B-296) (G-BA 2020).

Da Ide-Cel als Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug) zugelassen ist, ist für die Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet keine zVT zu benennen (siehe Abschnitt 3.1.1).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl

der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet und Orphan Drug Status von Ide-Cel sind den Zulassungsunterlagen von Ide-Cel entnommen (BMS 2021; EMA 2021).

Die Informationen zum Beratungsgespräch wurden der finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 20.02.2020 mit der Vorgangsnummer 2019-B-296 entnommen (G-BA 2020).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021. *Fachinformation ABECMA® 260–500 x 10^6 Zellen Infusionsdispersion*: *Stand November 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 30.11.2021.
2. European Medicines Agency (EMA) 2017. *Public summary of opinion on orphan designation*: *EU/3/17/1863*. EMA/208155/2017. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/17/1863-public-summary-opinion-orphan-designation-autologous-t-lymphocyte-enriched-population-cells_en.pdf, abgerufen am: 15.11.2021.
3. European Medicines Agency (EMA) 2021. *Orphan Maintenance Assessment Report Abecma (idecabtagene vicleucel) Treatment of multiple myeloma EU/3/17/1863. Sponsor: Celgene Europe B.V.* Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/abecma-epar-assessment-report-maintenance-orphan-designation-initial-authorisation_en.pdf, abgerufen am: 12.11.2021.

4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-Nutzen V Beratungsanforderung 2019-B-296: Idecabtagen-Vicleucel zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten*. [Data on file].

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation" genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Pathogenese

Das Multiple Myelom ist eine seltene Krebserkrankung des Knochenmarks und wird in der Gruppe der B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome dem Formenkreis der Plasmazellneoplasien zugeordnet (Horny 2017). Kennzeichnend für die Erkrankung ist die klonale Expansion von entarteten terminal differenzierten B-Lymphozyten, den Plasma- bzw. Myelomzellen im Knochenmark. Charakteristisch für Myelomzellen ist die Bildung und Sekretion von funktionslosen monoklonalen Immunglobulinen (Paraprotein oder monoklonales Paraprotein (M-Protein)) (Abedinpour 2017). Das klinische Bild umfasst einen anfänglich asymptomatischen Verlauf bis hin zu akuten Verläufen und wird durch eine Kombination von Symptomen infolge maligner Plasmazellproliferation, Paraproteinproduktion, hämatopoetischer Insuffizienz, ausgeprägter Knochendestruktion, Nierenversagen und Immundefizienz bestimmt. Es handelt sich beim Multiplen Myelom um eine bisher nicht heilbare Erkrankung (Goldschmidt 2019).

Die genauen Ursachen für die Entstehung des Multiplen Myeloms sind bislang nicht vollständig bekannt. Als mögliche Auslöser gelten das komplexe Zusammenspiel von Umweltfaktoren und einer Vielzahl von sequentiell erlangten genetischen Veränderungen im B-Zell-Genom, die zu einer schrittweisen Transformation von der B-Zelle zur abnormen Plasmazelle bzw. Myelomzelle führen (Morgan 2012).

Zu den primär genetischen Aberrationen, welche bereits in Vorstufen zum Multiplen Myelom nachgewiesen werden können, zählen hauptsächlich Trisomien der Chromosomen 3, 7, 9, 11, 15, 17 oder Chromosomentranslokationen unter Beteiligung des Immunglobulin-Schwerkettenlokus (Immunoglobulin Heavy Chain, IgH) auf das Chromosom 14q32 bei nicht hyperdiploiden Myelomen (Mikulasova 2017). Dabei wird ein Gen-aktivierendes Element, ein sogenannter Super-Enhancer, vor ein Onkogen auf einem anderen Chromosom (z. B. Chromosom 4, 11, oder 16) geschaltet, wodurch dieses aktiviert wird (Jia 2019). Das Multiple Myelom wird daher auch als Erkrankung der Super-Enhancer bezeichnet (Rasche 2019).

Weitere sekundäre Aberrationen, die im Laufe der Tumorevolution hinzukommen, umfassen u. a. Deletionen (del) an Chromosomen del(1p), del(13), del(17p) und Mutations- oder Expressions-vermittelte Aktivierung von Onkogenen oder den Funktionsverlust von Tumorsuppressorgenen (Bianchi 2015; Morgan 2012; Rajkumar 2016). Diese führen zur Aktivierung von Onkogenen, welche die reguläre Apoptose der Plasmazellen unterdrücken und eine unkontrollierte Vermehrung der Myelomzellen induzieren. In letzter Konsequenz führt dies zur Dysregulation des Zellzyklus und maligne Plasmazellen, entsprechend Myelomzellen, beginnen erneut zu proliferieren und im Knochenmark zu expandieren (Rasche 2019). Dies setzt eine Reihe pathophysiologischer Vorgänge in Gang, deren Ausprägung das klinische Bild, den Krankheitsverlauf, die Prognose und das Ansprechen auf die Therapie beeinflussen (Kortüm 2016).

Normale Plasmazellen kommen zu einem geringen Anteil von bis zu 5 % im Knochenmark vor. Myelomzellen hingegen besiedeln das Knochenmark deutlich stärker. Definitionsgemäß spricht man von einem Multiplen Myelom, wenn die Infiltration des Knochenmarks mit Myelomzellen über 10 % beträgt (Rajkumar 2014). Häufig ist der Infiltrationsgrad deutlich höher und kann bis zur subtotalen Infiltration mit vollständiger Verdrängung der Hämatopoese führen (Rasche 2019). Im Prozess der malignen Entartung und Entdifferenzierung ist die Produktion von Immunglobulinen (Ig) gestört, entsprechend werden übermäßig nicht-funktionale Ig oder Bruchstücke dieser produziert und sekretiert. In ca. 80 % der Fälle handelt es sich um Immunglobulin G (IgG)- und Immunglobulin A (IgA)-Myelome und in 20 % um Leichtkettenmyelome, bei denen lediglich die freien Leichtketten der Immunglobuline gebildet werden (DGHO 2018; Rajkumar 2014). Relativ selten (ca. 3 %) treten nichtsekretorische Myelome auf, bei denen vermutlich mehrheitlich eine gestörte Sekretion von atypischen Immunglobulinen vorliegt und nur selten eine Immunglobulinsynthese komplett fehlt (Horny 2017).

Eine wichtige Rolle für die Entstehung und Expansion des Multiplen Myeloms spielt zudem die enge Interaktion der Myelomzellen sowohl mit der Mikroumgebung des Knochenmarks als auch dem Immunsystem (Bianchi 2015).

Risikofaktoren

Faktoren, die möglicherweise für die Entstehung eines Multiplen Myeloms prädisponieren, sind u. a. eine chronische Antigen-Stimulation des Immunsystems (Lupus erythematodes), bestimmte hämatologische Erkrankungen (perniziöse Anämie), Übergewicht oder Exposition

gegenüber radioaktiver Strahlung. Aber auch Schadstoffe wie Insektizide/Pestizide und bestimmte Chemikalien (u. a. aromatische Kohlenwasserstoffe) werden als Risikofaktoren beschrieben. Zudem werden chronische Virusinfektionen, wie der Humane Immundefizienz-Virus (Human Immunodeficiency Virus, HIV), Hepatitis oder der Epstein-Barr-Virus (EBV) sowie familiäre Faktoren als weitere Risikofaktoren diskutiert (Durie 2001). Die Ethnizität scheint ebenfalls eine Rolle zu spielen. So ist die Inzidenz in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) bei Afroamerikanern etwa doppelt so hoch wie bei der kaukasischen Bevölkerung (DGHO 2018).

Obwohl es nur sehr selten zu familiären Häufungen kommt, kann sich trotzdem ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für Verwandte ersten Grades von Patienten mit Multiplem Myelom ergeben (DGHO 2018). Zudem wurden durch genomweite Assoziationsstudien Kandidaten für eine genetische Prädisposition identifiziert (Mitchell 2016).

Das Risiko an einem Multiplen Myelom zu erkranken, steigt mit zunehmendem Alter. Die höchste Inzidenzrate liegt bei einem Alter zwischen 70 bis 79 Jahren, wohingegen eine Erkrankung vor dem 45. Lebensjahr äußerst selten auftritt. Zudem zeigen die Fallzahlen, dass Männer häufiger am Multiplen Myelom erkranken als Frauen (Abschnitt 3.2.3) (RKI 2019).

Abgrenzung zu Vorstufen und Sonderformen des Multiplen Myeloms

Das Multiple Myelom durchläuft einen mehrstufigen Entwicklungsprozess (Schmidmaier 2017). Dem symptomatischen Multiplen Myelom geht gemeinhin (in 95 % der Fälle) eine asymptomatische Erkrankungsphase voraus, die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS) (Horny 2017; Landgren 2017). Hieran schließt sich die Phase des schwelenden Multiplen Myeloms (Smoldering Multiple Myeloma, SMM) an, in der die Erkrankung diagnostisch bereits als Myelom eingestuft wird, aber noch keine Myelom-typischen Endorganschäden vorliegen (DGHO 2018; Dimopoulos 2021; Palumbo 2014). Das SMM ist innerhalb der ersten fünf Jahre von der Diagnose mit einem Progressionsrisiko zum Multiplen Myelom von ca. 1 % pro Jahr assoziiert (Kyle 2007).

Das Multiple Myelom wird anhand der amtlichen Diagnoseklassifikation gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10) mit dem ICD-10-Code C90.0 kodiert und stellt die größte Kategorie in der ICD C90 Gruppe (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) dar. Die Mehrheit der klonalen Plasmazellmyelome geht von den hämatopoetisch aktiven Arealen des Knochenmarks aus. Extramedulläre Verlaufsformen vorzugsweise mit dem Befall von Schleimhäuten kommen ebenfalls vor und sind mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (Colombo 2019).

Vom Multiplen Myelom abzugrenzen sind die Plasmazellleukämie (ICD-10 C90.1) und das solitäre Plasmozytom (ICD-10 C90.3). Bei der Plasmazellleukämie (C90.1) handelt es sich in der Regel um eine äußerst aggressive Erkrankung, die in späten Erkrankungsphasen aus dem Multiplen Myelom hervorgehen kann und mit einem schlechten Therapieansprechen und

kurzen Überlebenszeiten assoziiert ist (Horny 2017). Das solitäre Plasmozytom (C90.3) ist eine Sonderform des Multiplen Myeloms, bei dem ein isolierter Plasmazellherd nachgewiesen wird, jedoch die Kriterien eines Multiplen Myeloms nicht erfüllt werden. Dabei werden das solitär ossäre Plasmozytom (C90.3) und das solitär extramedulläre Plasmozytom (EMP) (ICD-10 C90.2) unterschieden. Solitäre ossäre Plasmozytome machen maximal 5 % der Myelome aus und lokalisieren häufig an der Wirbelsäule, den Rippen, dem Schädel, dem Becken und Femur.Deutlich seltener (< 5 % der solitären Plasmozytome) treten solitäre EMP auf, die mehrheitlich in den Schleimhäuten des oberen Respirationstraktes lokalisieren und mit einer ungünstigen Prognose assoziiert sind (Abedinpour 2017; Usmani 2012).

Klinisches Erscheinungsbild

Der Übergang in die klinische Phase des Multiplen Myeloms erfolgt meist schleichend. Die ersten Symptome sind heterogen und unspezifisch und umfassen Leistungsminderung, Schwäche, Fatigue und Knochenschmerzen. Mit fortschreitender Erkrankung nehmen die krankheits- und therapiebedingten Symptome und Komplikationen zu, die mit einer erheblichen Minderung der Lebensqualität des Patienten einhergehen und letztlich zum Tod führen (Bianchi 2015; Engelhardt 2020; Kumar 2004)

Das klinische Bild wird im Wesentlichen durch folgende pathophysiologische Vorgänge bestimmt (Birgegard 2006; Eby 2007; Pratt 2007):

Auswirkungen auf die Hämatopoese und das Immunsystem

Die zunehmende Zahl, der sich unkontrolliert vermehrenden monoklonalen Myelomzellen im Knochenmark verdrängt und stört die normale Hämatopoese und kann bis zu einer Knochenmarksinsuffizienz führen. Ein Mangel an Erythrozyten führt zu einer Anämie, deren Symptome sich in Fatigue, Atemnot und weiteren Beschwerden äußern (Birgegard 2006). Ein Mangel an Thrombozyten, eine Thrombozytopenie, führt zu einer gesteigerten Blutungsneigung. Schwere Fälle können lebensbedrohlich sein, da das Risiko von Schädel-Hirn-Blutungen steigt (Eby 2007). Ein Mangel an Leukozyten, einer Leukopenie, führt zu einer verminderten Immunfunktion und damit zu einer gesteigerten Infektanfälligkeit. Mit fortschreitender Erkrankung und zunehmender Verdrängung des Knochenmarks kommt es zum Verlust der humoralen Immunantwort und einer zusätzlichen Immunsuppression, welche die Infektanfälligkeit verstärkt und unter Umständen für den Patienten lebensbedrohlich sein kann (Morgan 2012; Noonan 2011). Zusätzlich zu diesen Myelom-bedingten Faktoren wird das Immunsystem sukzessiv durch multiple Therapielinien geschwächt, da diese oft immunsupprimierend wirken (Abedinpour 2017; Schütt 2006).

Erkrankungen durch Immunglobulinablagerungen

Myelomzellen bilden verstärkt sowohl vollständige als auch unvollständige funktionslose Immunglobuline (Paraproteine/M-Protein), die sich in nahezu allen lebenswichtigen Organen wie dem Herzen, dem Nervensystem oder der Niere ablagern und deren normale Organfunktion beeinträchtigen. Fehlgefaltete Leichtketten-Immunglobuline bilden das Krankheitsbild der systemischen Leichtketten (AL)-Amyloidose (DGHO 2020).

Ablagerungen der abnormen Leichtketten-Immunglobuline in der Niere führen zu einer vielgestaltigen Nierenschädigung von erhöhten Nierenwerten ohne klinische Symptomatik, über Nierenfunktionsstörungen bis hin zu einem Nierenversagen (Cast-Nephropathie). Eine Niereninsuffizienz kann bei bis zu 50 % der Patienten bereits bei Diagnosestellung vorliegen, wobei ca. 20 % der Patienten eine schwere Nierenfunktionseinschränkung aufweisen und ca. 10 % der Patienten bei Diagnosestellung bereits dialysepflichtig sind. Die residuale Nierenfunktion hat Einfluss auf die Auswahl der einsetzbaren Therapeutika und deren Dosierung (DGHO 2018).

Amyloid- oder Paraprotein-Ablagerungen im Nervensystem können eine periphere Neuropathie hervorrufen. Eine Amylose des Herzens kann Herzrhythmusstörungen bis zum plötzlichen Herztod zur Folge haben (DGHO 2018; Shah 2016).

Auswirkungen auf das Skelettsystem

Myelomzellen können durch die Ausschüttung von Signalmolekülen (Zytokinen) das Skelettsystem beeinflussen, indem sie das Gleichgewicht zwischen Knochenaufbau und -abbau beeinflussen. Die Aktivierung von Zellen, die den Knochen abbauen (Osteoklasten), führt zu einer Auflösung der Knochensubstanz (Osteolyse). Gleichzeitig kommt es zu einer Hemmung der Knochen aufbauenden Osteoblasten. Dieses Ungleichgewicht führt zu einer osteolytischen Skelettdestruktion. Die Veränderung der Knochensubstanz bedingt häufig auftretende, teils schwere Knochenschmerzen und führt zu pathologischen Frakturen, die je nach Lokalisation zu schweren Behinderungen mit massiver Einschränkung der Lebensqualität führen oder sogar akut lebensbedrohlich sein können (Terpos 2015; Terpos 2017).

Bei ca. 20 % der Myelom-Patienten treten Frakturen im Bereich der Wirbelsäule mit einer Kompression des Rückenmarks auf (Blade 2007; Delgado-Calle 2014). Neben schweren Rückenschmerzen kann die Schädigung der Nerven schwerwiegende Komplikationen von sensorischer und motorischer Neuropathie oder einer doppelten Inkontinenz bis hin zur Querschnittslähmung zur Folge haben (Dispenzieri 2005). Eine weitere Folge des Knochenabbaus ist die Freisetzung von Kalzium in das Blut und einer damit verbundenen Hyperkalzämie. Neben Bewusstseinsstörungen und Müdigkeit kann die erhöhte Kalziumkonzentration im Blut zu akutem Nierenversagen und zu Herzrhythmusstörungen führen (Blade 2007). Die Erhöhung des Kalziumspiegels im Blut dient daher als eines der Diagnosekriterien für das Vorliegen eines behandlungsbedürftigen Multiplen Myeloms (Rajkumar 2014).

Diagnosekriterien, Stadieneinteilung und Prognose

Die Diagnose und Einleitung einer Therapie wird anhand der Konsensuskriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) von 2014 (Rajkumar 2014) sowie der Deutschen Leitlinie zum Multiplen Myelom von 2018 bestimmt (DGHO 2018). Zur Diagnose des Multiplen Myeloms gehören folgende Kriterien:

- ≥ 10 % klonale Plasmazellen im Knochenmark oder EMP nachgewiesen durch eine Biopsie, und/oder
- M-Protein im Serum und/oder Urin nachweisbar und

- eines der folgenden Kriterien (Kalzium, Niere, Anämie, Knochen (Calcium, Renal, Anemia, Bone (CRAB)) Kriterien) zu nachgewiesenen Endorganschäden, die auf die Proliferation von malignen Plasmazellen zurückgeführt werden können (siehe Tabelle 3-1)

Die CRAB Kriterien umfassen Myelom-spezifische Parameter des klinischen Erscheinungsbildes zu Organ- und Gewebeschädigungen wie Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochenbeteiligung. Die Erfüllung eines der CRAB Kriterien ist als Einleitung der Therapie ausreichend (siehe Tabelle 3-1). Zusätzlich werden Myelom-definierte Biomarker zur Bestimmung der Malignität und des Progressionsrisikos von Myelom-Vorstufen (MGUS und SMM) zu einem symptomatischen Myelom angegeben. Diese beinhalten den Anteil klonaler Plasmazellen im Knochenmark, freier Leichtketten und der fokalen Läsionen und werden als SLiM Kriterien (Sixty Percent Bone Marrow Plasma Cells, Light Chain Ratio, Magnetic Resonance Imaging) bezeichnet (siehe Tabelle 3-1). Mit diesen Kriterien ist es in bestimmten Fällen möglich, bei einem hohen Progressionsrisiko zu einem symptomatischen Myelom neben der „Wait and See"-Strategie eine Therapie einzuleiten, um bereits in einem frühen Stadium klinisch manifeste Endorganschäden zu vermeiden bzw. zu verzögern (Lakshman 2018; Rajkumar 2014).

Tabelle 3-1: SLiM-CRAB Kriterien für die Diagnose des Multiplen Myeloms zur Einleitung der Therapie nach IMWG, Stand 2014

Kriterium	**Definition**
Myelom-induzierte Organ- bzw. Gewebeschädigung (CRAB)	
Calcium elevation (Hyperkalzämie)	Serumkalziumspiegel > 2,75 mmol/l (> 11 mg/dl) oder > 0,25 mmol/l (> 1 mg/dl) über der oberen Grenze des Normwertes
Renal insufficiency (Niereninsuffizienz)	Serum-Kreatinin > 2,0 mg/dl (> 177 mmol/l) oder Kreatinin-Clearance < 40 ml/min
Anemia (Anämie)	Hämoglobin < 10,0 g/l (< 6,21 mmol/l) oder ≥ 2,0 g/l (> 1,24 mmol/l) unterhalb des unteren Normwertes
Bone lesions (Knochenbeteiligung)	Nachweis ≥ 1 osteolytischen Läsion (mittels Röntgen, Computertomographie oder Positronenemissionstomographie)
Myelom-definierende Biomarker für Malignität (SLiM)	
Sixty Percent Bone Marrow Plasma Cells (Knochenmarkinfiltration)	Klonaler Plasmazellgehalt im Knochenmark > 60 % (zytologisch und histologisch)
Light Chain Ratio (Freie Leichtketten)	Verhältnis der beteiligten zu den unbeteiligten freien Leichtketten im Serum ≥ 100 (Beteiligte Leichtketten ≥ 100 mg/l)
Magnetic Resonance Imaging (Fokale Läsionen im MRT)	> 1 fokale Läsion in der MRT Untersuchung (jede Läsion muss mindesten eine Größe von > 5 mm aufweisen)
Abkürzungen: CRAB: Kalzium, Niere, Anämie, Knochen (Calcium, Renal, Anemia, Bone); dl: Deziliter; g: Gramm; IMWG: International Myeloma Working Group; l: Liter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; mm: Millimeter; mmol: Millimol; MRT: Magnetresonanztomographie; SLiM: Sixty Percent Bone Marrow Plasma Cells, Light Chain Ratio, Magnetic Resonance Imaging Quelle: Rajkumar 2014	

Der gesicherten Diagnose folgt die Feststellung des Erkrankungsstadiums zur Abschätzung der Prognose des Patienten. Dafür wird das Internationale Staging System (ISS) verwendet, das erstmalig im Jahr 2005 durch die IMWG veröffentlicht (Greipp 2005) und im Jahr 2016 als Revised International Staging System (R-ISS) aktualisiert wurde (Palumbo 2015). Das ISS teilt Myelom-Patienten bereits in drei prognostische Stadien (I, II, III) ein. Hierbei wurden folgende diagnostische Parameter herangezogen: das Serumalbumin und der β_2-Mikroglobulin-Gehalt. Das β_2-Mikroglobulin ist ein löslicher Bestandteil eines antigenpräsentierenden Immunkomplexes (Major Histocompatibility Complex Class I, MHC-I) und ist ein Biomarker für die Tumormasse und einer reduzierten Nierenfunktion. Die aktualisierte R-ISS Stadieneinteilung berücksichtigt zusätzlich das Vorhandensein zytogenetischer Aberrationen sowie den Laktatdehydrogenase (LDH)-Gehalt im Serum als relevante Biomarker (siehe Tabelle 3-2). Ein LDH-Gehalt über dem oberen Normwert (Upper Limit of Normal, ULN) im Serum ist kennzeichnend für eine erhöhte Aggressivität der Erkrankung und weist auf eine erhöhte Tumorproliferation oder Tumormasse hin. Das Vorhandensein dieser Faktoren ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert (Palumbo 2015).

Tabelle 3-2: Überarbeitete Internationale Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms (R-ISS Kriterien) nach IMWG, Stand 2015

Stadium	**Kriterien**
I	β_2-Mikroglobulinspiegel im Serum < 3,5 mg/l und Serumalbumin ≥ 3,5 g/dl und Keine Hochrisiko-Zytogenetik und LDH ≤ oberer Normwert
II	Weder Stadium I noch Stadium III
III	β_2-Mikroglobulinspiegel im Serum ≥ 5,5 mg/l und Hochrisiko-Zytogenetik (del(17p) und/oder t(4;14) und/oder t(14;16) oder LDH > oberer Normwert
Abkürzungen: del: Deletion; dl: Deziliter; g: Gramm; IMWG: International Myeloma Working Group; l: Liter; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; R-ISS: Revised International Staging System; t: Translokation Quelle: Palumbo 2015	

Basierend auf dem R-ISS kann die Prognose für die 5-Jahresüberlebensrate und die Rate des 5-Jahres progressionsfreien Überlebens (Progression-free Survival, PFS) bestimmt werden. Bei Patienten, die anhand der vorliegenden prognostischen Faktoren dem R-ISS Stadium I zugeordnet werden, lag die 5-Jahresüberlebensrate bei 82 % und das 5-Jahres PFS bei 55 %. Für Patienten, bei denen gemäß R-ISS ein Stadium III vorliegt, verschlechtert sich die Prognose im Hinblick auf die 5-Jahresüberlebensrate um ca. die Hälfte auf 40 % und die 5-Jahres PFS-Rate auf 24 % (siehe Tabelle 3-3, Palumbo 2015).

Tabelle 3-3: Prognose des Multiplen Myelom nach IMWG, Stand 2015

Stadium	**R-ISS**	
	5-Jahresüberlebensrate	5-Jahres progressionsfreie Überlebensrate
I	82 %	55 %
II	62 %	35 %
III	40 %	24 %
Abkürzungen: IMWG: International Myeloma Working Group; R-ISS: Revised International Staging System Quelle: Palumbo 2015		

Die Prognose des Multiplen Myeloms hat sich durch die Einführung moderner Substanzklassen wie den IMiD® Lenalidomid, Pomalidomid und Thalidomid, den PI Bortezomib, Carfilzomib und Ixazomib und den monoklonalen Antikörpern wie Daratumumab, Elotuzumab und Isatuximab, sowie deren Kombinationen in den letzten 15 Jahren deutlich verbessert (Goldschmidt 2019; Kumar 2014). Bei etwa der Hälfte der Patienten kann durch die moderne Myelom-Therapie zumindest vorübergehend eine komplette Remission bzw. anhaltende Kontrolle der Erkrankung erreicht und die Überlebenschancen erheblich verbessert werden. Dies verdeutlicht u. a. eine retrospektive Studie in der der Anteil an Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die zwei Jahre nach Diagnose noch am Leben waren, von 69,9 % im Jahr 2006 auf 87,1 % im Jahr 2012 anstieg und sich das mediane Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) der Patienten um ca. fünf bis sechs Jahre verlängerte (Fonseca 2017).

Trotz der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen, die Kombinationen aus verschiedenen und synergistisch wirkenden Therapien beinhalten, stellt das Multiple Myelom aufgrund seiner Komplexität und zytogenetischen Heterogenität weiterhin eine nicht heilbare Erkrankung dar. So treten selbst nach anfänglichen Komplettremissionen im Laufe der Erkrankung unweigerlich Rezidive auf, die eine Vielzahl von Therapielinien erfordern, um die Krankheitsaktivität zu kontrollieren (Agarwal 2017; Sonneveld 2016; Usmani 2016a). In der fortschreitenden Erkrankung nimmt die Tiefe des Ansprechens auf eine Salvage-Therapie deutlich ab. Die Zeit zwischen den wiederkehrenden Rezidiven verkürzt sich, was eine zunehmende Schädigung der Endorgane nach sich zieht und letztendlich mit einer verkürzten Überlebenszeit assoziiert ist (Agarwal 2017; Dimopoulos 2015a; Yong 2016).

Insbesondere Patienten mit rezidiviertem Multiplen Myelom, deren Erkrankung refraktär auf bestehende Therapieoptionen ist, haben nach wie vor eine schlechte Prognose. Daten aus einer multizentrischen Studie haben gezeigt, dass bei Patienten, die mindestens drei Vortherapien erhalten haben und doppel-refraktär gegenüber einem IMiD® sowie einem PI waren, das mediane OS bei nur 13 Monaten lag (Kumar 2017).

Daten aus einer aktuellen retrospektiven Studie verdeutlichen die zunehmende Verschlechterung der Prognose für Patienten, die refraktär auf eine Anti-Cluster of Differentiation (CD) 38-Antikörpertherapie waren. Bei diesen Patienten mit drei- bzw. vierfach-refraktärer Erkrankung gegen Anti-CD38-Antikörper, IMiD® und PI sank das mediane OS auf 9,2 Monate. Bei Patienten mit penta-refraktärer Erkrankung betrug das OS im Median noch 5,6 Monate (Gandhi 2019). Für Patienten, die keine nachfolgende Therapie erhielten, betrug das mediane OS 1,3 und 2,1 Monate (Gandhi 2019; Kumar 2017).

Therapieziele und Therapieoptionen

Zentrale Therapieziele in der Behandlung des Multiplen Myeloms sind eine schnelle und starke Zurückdrängung des malignen Myelom-Zellklons durch das Erreichen eines tiefen Therapieansprechens und einer damit verbundenen Verlängerung des PFS und des OS (Goldschmidt 2014). Weitere elementare Ziele sind eine rasche Verringerung und Kontrolle Myelom-bedingter Symptome, die Vermeidung von Organschäden, wie der Erhalt der Nierenfunktion sowie die Verbesserung und Aufrechterhaltung des Allgemeinzustandes und der Lebensqualität. Die bisher für das Multiple Myelom zugelassenen Therapien werden zumeist kontinuierlich bis zum Auftreten der Krankheitsprogression oder therapiebedingter Toxizitäten verabreicht. Daher spielt die Verträglichkeit der Therapie eine weitere wichtige Rolle, welche sich unmittelbar auf den Allgemeinzustand sowie die Lebensqualität auswirkt. Das Erreichen einer therapiefreien Zeit mit der Verringerung oder Abwesenheit von therapiebedingten Nebenwirkungen stellt daher ein weiteres wesentliches Ziel in der Myelom-Therapie dar (Acaster 2013).

Die Beurteilung des Ansprechens des Tumors auf die Therapie erfolgt anhand der internationalen Konsensuskriterien der IMWG (DGHO 2018; Kumar 2016). Die Ansprechkriterien sind entsprechend ihrer Güte in Tabelle 3-4 dargestellt. Je tiefer und länger der Patient auf die Therapie anspricht, also möglichst ein komplettes oder stringentes komplettes Ansprechen (Remission) erreicht, desto günstiger ist seine Prognose im Hinblick auf das PFS, das OS und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (Goldschmidt 2014).

Tabelle 3-4: Ansprechkriterien beim Multiplen Myelom nach IMWG, Stand 2016

Kriterium	**Definition**
Stringentes komplettes Ansprechen (sCR)	Komplette Remission plus ein normales Freies Leichtketten-Verhältnis* (FLC) und der Abwesenheit klonaler Plasmazellen in der Knochenmarkbiopsie durch Immunhistochemie (κ/λ Verhältnis: ≤ 4:1 oder ≥ 1:2 für κ und λ Patienten nach der Zählung von ≥ 100 Plasmazellen).[a]
Komplettes Ansprechen (CR)	Negative Immunofixation des M-Proteins in Serum und Urin, Weichteilplasmozytome nicht nachweisbar und < 5 % Plasmazellen in Knochenmarkpunktaten.
Sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR)	Nachweisbarkeit des M-Proteins im Serum und Urin durch die Immunofixation, aber nicht durch Elektrophorese oder einer Reduktion des M-Proteins um ≥ 90 % Serum und < 100 mg/24 h im Urin.
Partielles Ansprechen(PR)	Reduktion des M-Proteins von ≥ 50 % im Serum und um ≥ 90 % im Urin oder auf < 200 mg/24 Stunden. Bei Nichtmessbarkeit im Serum und Urin, wird eine ≥ 50 %-ige Reduktion der Differenz von beteiligten und unbeteiligten FLC-Quotienten erforderlich. Bei Nichtmessbarkeit beider vorheriger Parameter ist eine ≥ 50 %-ige Reduktion der Plasmazellinfiltration erforderlich, falls der Anteil vor Therapie ≥ 30 % betrug und, wenn zu Baseline vorhanden, eine ≥ 50 %-ige Größenreduktion der Weichteilmanifestation.
Minimales Ansprechen (MR)	Reduktion des Serum-M-Proteins von ≥ 25 % aber ≤ 49 % und eine Reduktion des M-Proteins im 24 h Urin von 50 – 89 % zusätzlich, wenn vor Behandlung manifest, eine Größenreduktion von Weichteilmanifestation um 50 % nötig.
Stabile Erkrankung (SD)	Nicht als Indikator für ein Ansprechen empfohlen. Zutreffend, wenn die Kriterien für sCR, CR, VGPR, PR und PD nicht erfüllt sind.

*validierter Freelite-Test

a: Nachweis von klonalen Plasmazellen durch Immunhistochemie basiert auf dem Verhältnis von κ / λ /L

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen bzw. Komplette Remission (Complete Response bzw. Complete Remission); FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); h: Stunde (Hour); IMWG: International Myeloma Working Group; mg: Milligramm; M-Protein: Monoklonales Paraprotein; MR: Minimales Ansprechen (Minimal Response); PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease); PR: Partielles Ansprechen bzw. Partielle Remission (Partial Response bzw. Partial Remission); sCR: Stringentes komplettes Ansprechen bzw. Stringente komplette Remission (Stringent Complete Response bzw. Stringent Complete Remission); SD: Stabile Erkrankung (Stable Disease); VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen bzw. Sehr gute partielle Remission (Very Good Partial Response bzw. Remission)

Quelle: DGHO 2018; Kumar 2016

Die Tiefe einer (stringenten) kompletten Remission kann mithilfe der Minimalen Resterkrankung (Minimal Residual Disease, MRD)-Negativität bestimmt werden. Hierbei wird die Abwesenheit von Tumorzellen in mindestens 100.000 Zellen ($< 10^{-5}$) innerhalb oder außerhalb des Knochenmarks mittels moderner Messmethoden, wie Next Generation Sequencing (NGS) oder Next Generation Flow (NGF) Zytometrie bestimmt (Kumar 2016). Das Erreichen einer MRD-Negativität in Patienten mit Komplettem Ansprechen (Complete Response, CR) verbessert die Prognose und korreliert mit einem verlängerten PFS und OS in Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom als auch für Patienten mit rezidivierter und refraktärer Erkrankung (Dimopoulos 2021; Munshi 2017).

Wann eine Krankheitsprogression oder ein klinisches Rezidiv vorliegt, wird ebenfalls gemäß den Kriterien der IMWG definiert (siehe Tabelle 3-5). Eine Krankheitsprogression kann grundsätzlich sowohl unter Therapie als auch nach einer therapiefreien Zeit auftreten. Sofern der Progress nach vorausgegangenem Therapieansprechen unter Berücksichtigung der IMWG Kriterien auftritt, wird dies als rezidivierte Erkrankung bzw. Rezidiv bezeichnet (Sonneveld 2016). In Abhängigkeit von der Tiefe des vorangegangenen Ansprechens kann ein Rezidiv ebenfalls nach zuvor erreichtem kompletten Ansprechen oder nach einer MRD-Negativität auftreten (Kumar 2016).

Entsprechend der IMWG wird eine refraktäre Erkrankung definiert als kein Ansprechen der Erkrankung unter der Therapie, d. h. ein Minimales Ansprechen (Minimal Response, MR) wurde nicht erreicht oder es entwickelt sich ein Progress innerhalb von 60 Tagen nach der Therapie. Hierbei kann zwischen zwei Kategorien unterschieden werden: der rezidivierten und refraktären Erkrankung und der primär refraktären Erkrankung. Ersteres wird definiert wie ein refraktäres Myelom mit dem Unterschied, dass der Patient vor der Krankheitsprogression mindestens ein MR oder besser im Laufe der Therapie zeigte. Wenn Patienten zu keinem Zeitpunkt ein MR durch eine Therapie erreicht haben, handelt es sich um eine primär refraktäre Erkrankung (Rajkumar 2011).

Tabelle 3-5: Kriterien für Krankheitsprogression und klinisches Rezidiv nach IMWG 2016

	Kriterien
Progrediente Erkrankung (PD)	Eine progrediente Erkrankung liegt vor, wenn eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutreffen. Steigerung von ≥ 25 % gegenüber dem niedrigsten Wert eines oder mehrerer folgender Kriterien: - Serum-M-Protein (absolute Steigerung ≥ 0,5 g/dl) - Serum-M-Protein-Anstieg ≥ 1 g/dl, wenn der niedrigste Ausgangswert der M-Komponente ≥ 5 g/dl betrug - Urin-M-Protein (absolute Steigerung ≥ 200 mg/24 h) - Bei Patienten ohne messbares Serum- und Urin-M-Protein: FLC-Quotient mit einer absoluten Steigerung von > 10 mg/dl - Bei Patienten ohne messbares Serum- und Urin-M-Protein und unbeteiligten FLC: Absolute Steigerung von ≥ 10 % der Plasmazellen im Knochenmark unabhängig vom Ausgangswert - Auftreten mind. einer neuen Knochenläsion, mit ≥ 50 % Größenzunahme vom Nadir bei > 1 Läsion oder ≥ 50 % Zunahme im längsten Durchmesser einer bestehenden Läsion > 1 cm in der kurzen Achse - ≥ 50 % Zunahme der zirkulierenden Plasmazellen (Minimum von 200 Zellen/µl), falls dies die einzige Messgröße der Erkrankung ist.

Klinisches Rezidiv	Mind. eines der folgenden Kriterien muss zutreffen: - Direkte Indikatoren des Krankheitsfortschreitens und/oder der Endorganschäden (CRAB Kriterien) bedingt durch die zugrundeliegende Dysfunktion der klonalen Plasmazellen - Auftreten neuer Weichteilplasmozytome oder Knochenläsionen (Knochenbrüche bilden keine Progression ab) - Absolute Steigerung in der Größe der existierenden Plasmozytome oder Knochenläsionen, definiert als 50 % (≥ 1 cm) Zunahme gemessen über die Summe der Produkte der Durchmesser der messbaren Läsionen - Hyperkalzämie (> 11 mg/dl) - Abnahme des Hb auf ≥ 2 g/dl, welche nicht auf die Therapie oder andere nicht Myelom-bedingte Ursachen zurückzuführen ist - Myelom-bedingte Zunahme des Serum-Kreatinins um ≥ 2 mg/dl ab Beginn der Therapie, therapiebedingt - Hyperviskosität bedingt durch Serum-Paraprotein *Rezidiv nach vollständigem Ansprechen[a]:* - Nachweis von M-Protein im Serum oder Urin - Entwicklung von ≥ 5 % Plasmazellen im Knochenmark - Auftreten anderer Anzeichen einer Progression (d. h. neues Plasmozytom, lytische Knochenläsion oder Hyperkalzämie, siehe oben) *Rezidiv nach MRD-Negativität[a]:* - Verlust der MRD-Negativität durch den Nachweis klonaler Plasmazellen - Nachweis von M-Protein im Serum oder Urin - Entwicklung von ≥ 5 % Plasmazellen im Knochenmark - Auftreten anderer Anzeichen einer Progression (d. h. neues Plasmozytom, lytische Knochenläsion oder Hyperkalzämie, siehe oben)
a: Nur zu verwenden, wenn der Endpunkt krankheitsfreies Überleben ist. Abkürzungen: cm: Zentimeter; CRAB: Kalzium, Niere, Anämie, Knochen (Calcium, Renal, Anemia, Bone); d. h.: das heißt; dl: Deziliter; FLC: Freie Leichtketten (Free Light Chain); g: Gramm; h: Stunde (Hour); Hb: Hämoglobin; IMWG: International Myeloma Working Group; l: Liter; mg: Milligramm; mind.: mindestens; µl: Mikroliter; M-Protein: Monoklonales Paraprotein; MRD: Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease); PD: Progrediente Erkrankung (Progressive Disease) Quelle: Kumar 2016	

Therapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms

Die Therapieeinleitung findet nach Erfüllung von mindestens einem der SLiM-CRAB Kriterien statt (siehe Tabelle 3-1, Rajkumar 2014). Als Standardtherapie des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms gilt die Hochdosischemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation sofern sich der Patient für eine Hochdosistherapie eignet (Attal 2017; DGHO 2018). Für die Induktionstherapie werden laut der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) aus dem Jahr 2018, Bortezomib-basierte Dreifach- oder Zweifach-Kombinationstherapien mit den Substanzen Cyclophosphamid, Thalidomid oder Lenalidomid und/oder Dexamethason empfohlen (DGHO

2018)[1]. Die Vierfach-Kombination aus dem Anti-CD38-Antikörper Daratumumab mit Bortezomib, Thalidomid und Dexamethason ist ebenfalls für Stammzelltransplant-geeignete Patienten als Induktionstherapie in der EU zugelassen, und bereits in den Empfehlungen der aktualisierten Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) dargestellt (Dimopoulos 2021).

Die Wahl der Induktionstherapie sollte die Qualität einer nachfolgenden Stammzellapherese nicht klinisch relevant beeinträchtigen. Die Dauer der Induktion und den Zeitpunkt der Leukapherese bzw. Stammzellsammlung werden primär vom Ansprechen der Induktionstherapie bestimmt. Eine Hochdosistherapie sollte standardmäßig mit Gabe von Melphalan erfolgen (DGHO 2018). Zeitnah an der Stammzellsammlung sollte die autologe Stammzelltransplantation erfolgen. Eine Stammzelltransplantation kann als Einzel- oder Tandemtransplantation durchgeführt werden. Für eine anschließende Konsolidierungstherapie werden unter Berücksichtigung des Risikoprofils der Patienten z. B. Kombinationen von Bortezomib- und Dexamethason-basierte Kombinationstherapien mit Lenalidomid oder Thalidomid empfohlen (DGHO 2018). In der Erhaltungstherapie ist die Monotherapie mit Lenalidomid aktuell als einzige Therapie zugelassen und als Standardtherapie etabliert (BMS 2021d).

Für Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie und autologe Stammzelltransplantation geeignet sind, wird eine Erstlinientherapie basierend auf einer Zweifachkombination aus einem IMiD®, wie Lenalidomid und Dexamethason, oder einer Bortezomib-basierten Dreifachkombination mit Lenalidomid oder Cyclophosphamid oder Melphalan mit entsprechend Dexamethason oder Prednison empfohlen. Triplett-Therapien sind Zweifachkombinationen überlegen und daher bei Patienten im guten Allgemeinzustand zu präferieren (DGHO 2018). Auch für diese Patienten stehen in der EU inzwischen zugelassene Drei- und Vierfachkombinationstherapien mit Daratumumab zur Verfügung, welche in den Empfehlungen in der aktualisierten ESMO-Leitlinie bereits aufgenommen wurden (Dimopoulos 2021).

Therapie des rezidivierten/refraktären Multiplen Myeloms

Zweitlinientherapie

Trotz zum Teil langanhaltender Remissionen, nach der Erstlinientherapie, ist keine der beschriebenen Therapieoptionen kurativ. Daher kommt es unweigerlich zum Progress oder Rezidiv der Erkrankung, wodurch eine erneute Behandlung erforderlich wird (Goldschmidt 2014; Kumar 2004; Kumar 2008).

Gemäß DGHO-Leitlinie stehen für die Behandlung des rezidivierten/refraktären Multiplen Myeloms in der zweiten Therapielinie zahlreiche Therapieoptionen zur Verfügung, darunter die Möglichkeit einer allogenen Stammzelltransplantation, welche die bisher einzige potenziell kurative Therapieoption zur Behandlung des Multiplen Myeloms darstellt (DGHO 2018).

[1]Eine S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom war zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung noch nicht publiziert.

Allerdings ist diese Option nur für wenige, v. a. jüngere Patienten mit einer Hochrisikokonstellation, möglich und erfordert die Verfügbarkeit eines passenden Spenders (Dimopoulos 2021; Straka 2017). Die allogene Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom sollte laut aktueller Leitlinien nur bei geeigneten Patienten im Rahmen klinischer Studien angewendet werden (DGHO 2018; Straka 2017).

Für die Mehrheit der Patienten, für die eine allogene Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, stehen systemische Therapieschemata aus Zwei- und Dreifachkombinationen basierend auf PI oder IMiD® u. a. auch in Kombination mit monoklonalen Antikörpern, wie Daratumumab oder Elotuzumab, zum Zeitpunkt des Rezidivs zur Verfügung. Hierbei richtet sich die Wahl der Therapie nach patienten- und krankheitsspezifischen Faktoren, wie dem Alter, dem zytogenetischen Profil, bestehenden Toxizitäten und Komorbiditäten, der Aggressivität des Rezidivs, der Art, Wirksamkeit und Verträglichkeit der Erstlinientherapie sowie den Zulassungsbedingungen. Dreifachkombinationen mit einem oder zwei der neuen Wirkstoffe der Myelom-Therapie sind durchgehend wirksamer als Zweifachkombinationen (DGHO 2018).

Die aktuellen Optionen für die Zweitlinientherapie können folgendermaßen zusammengefasst werden (DGHO 2018):

- Frührezidiv: Eine allogene Stammzelltransplantation nach Induktionstherapie, bei geeigneten Patienten mit gutem Allgemeinzustand und verfügbarem Stammzellspender im Rahmen klinischer Studien

- Spätrezidiv: Wiederholung der Induktionstherapie gefolgt von einer zweiten autologen Stammzelltransplantation bei tiefer und langer Remission (ca. > 2 Jahren) und guter Verträglichkeit der Erstlinientherapie

- Alle anderen: Systemische konventionelle Zwei- oder Dreifachkombinationstherapien unter Anwendung von PI (Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib), Anti-CD38-Antikörper (Daratumumab) oder dem Anti-Signaling Lymphocyte Activation Molecule Family Member 7 (SLAMF7)-Antikörper (Elotuzumab) und IMiD® (Lenalidomid, Pomalidomid).

Dritt- und spätere Therapielinien

Die Wahl der Therapie für die Dritt- und späteren Therapielinien wird weiterhin wesentlich durch die Erfahrungen aus den vorangegangenen Behandlungen sowie den individuellen Therapiezielen der Patienten bestimmt.

Für Patienten, die mindestens zwei vorherige Behandlungen erhalten haben, werden in Abhängigkeit vom vorherigen Ansprechen und der Verträglichkeit unterschiedliche Ansätze empfohlen (DGHO 2018):

- Wiederholung der Zweitlinientherapie bei Patienten mit langer, tiefer Remission und guter Verträglichkeit

- Anwendung neuer Zwei- oder Dreifachkombinationen mit Wechsel der Substanzklasse bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit der vorherigen Therapie oder einem Progress/Rezidiv während oder kurz nach Abschluss der Vortherapie

Auch für diese Patienten werden in erster Linie Kombinationstherapien mit den Hauptwirkstoffklassen der modernen Myelom-Therapie empfohlen. Neben den Wirkstoffkombinationen der Zweitlinientherapie steht für Patienten in der Drittlinientherapie zusätzlich die Therapie mit Panobinostat in Kombination mit Bortezomib/Dexamethason oder Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason sowie Daratumumab als Monotherapie zur Verfügung. Darüber hinaus kommen klassische Zytostatika entsprechend ihres Zulassungsstatus in Betracht. Seit August 2020 steht für Patienten in der späten Rezidivsituation nach mindestens vier Vortherapien und dreifach refraktärer Erkrankung (refraktär gegenüber mindestens einem IMiD®, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper), der Wirkstoff Belantamab-Mafodotin, ein Antikörper-Wirkstoff Konjugat, als Monotherapie, zur Verfügung (GSK 2021). Zusätzlich wurde im März 2021 der Wirkstoff Selinexor, ein Exportin 1 (XPO1)-Inhibitor, in Kombination mit Dexamethason ebenfalls für Patienten mit mindestens vier Vortherapien und dreifach refraktärer Erkrankung zugelassen. Beide Wirkstoffe sind in der aktualisierten Leitlinie der ESMO-Leitlinie empfohlen (Dimopoulos 2021).

Charakterisierung der Zielpopulation

Gemäß Zulassung ist Ide-Cel indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines IMiD®, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (BMS 2021c).

Die Patienten sind in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium nicht nur stark vorbehandelt, sondern sind häufig auch refraktär gegen einen oder mehrere Wirkstoffe und/oder Wirkstoffklassen zur Behandlung des Multiplen Myeloms. Es handelt sich daher meist um Patienten mit schwer behandelbarem Multiplen Myelom, deren Erkrankung trotz der bisher verfügbaren therapeutischen Optionen fortschreitet und alternative Therapieoptionen häufig weitestgehend ausgeschöpft sind. Das Fortschreiten der Erkrankung geht mit einer extrem schlechten Prognose; d. h. mit einer verminderten Ansprechrate, einer kürzeren Ansprechdauer und einem kurzen Überleben einher (Agarwal 2017; Dimopoulos 2015a; Yong 2016). Für Patienten in der Zielpopulation von Ide-Cel besteht daher ein hoher medizinischer Bedarf an einer neuartigen Therapie, die nach der Behandlung mit den drei Hauptwirkstoffklassen (IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper) der Myelom-Therapie erneut zu einem tiefen und andauernden Ansprechen auf die Therapie führt und damit die progressionsfreie Zeit sowie das Überleben, unter Erhaltung der Lebensqualität und guter Verträglichkeit, deutlich verlängern kann.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapeutischer Bedarf

Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, handelt es sich beim Multiplen Myelom trotz der verfügbaren therapeutischen Optionen noch immer um eine unheilbare Erkrankung. Trotz initial tiefer und langanhaltender Remissionen erleiden die meisten Patienten aufgrund der komplexen Pathophysiologie auch nach einer erfolgreichen Therapie unweigerlich Rezidive und werden zunehmend refraktär auf eingesetzte Wirkstoffe und deren Wirkmechanismen (Goldschmidt 2014; Mithraprabhu 2017; Morgan 2012). Daraus ergibt sich ein für das Multiple Myelom typischer Krankheitsverlauf mit einem Wechsel zwischen Remission und Rezidiv, bei dem der Patient wiederholt und in immer kürzeren Abständen behandlungsbedürftig wird und eine Vielzahl von Therapielinien durchläuft (siehe Abbildung 3-1, Dimopoulos 2021; Larocca 2017).

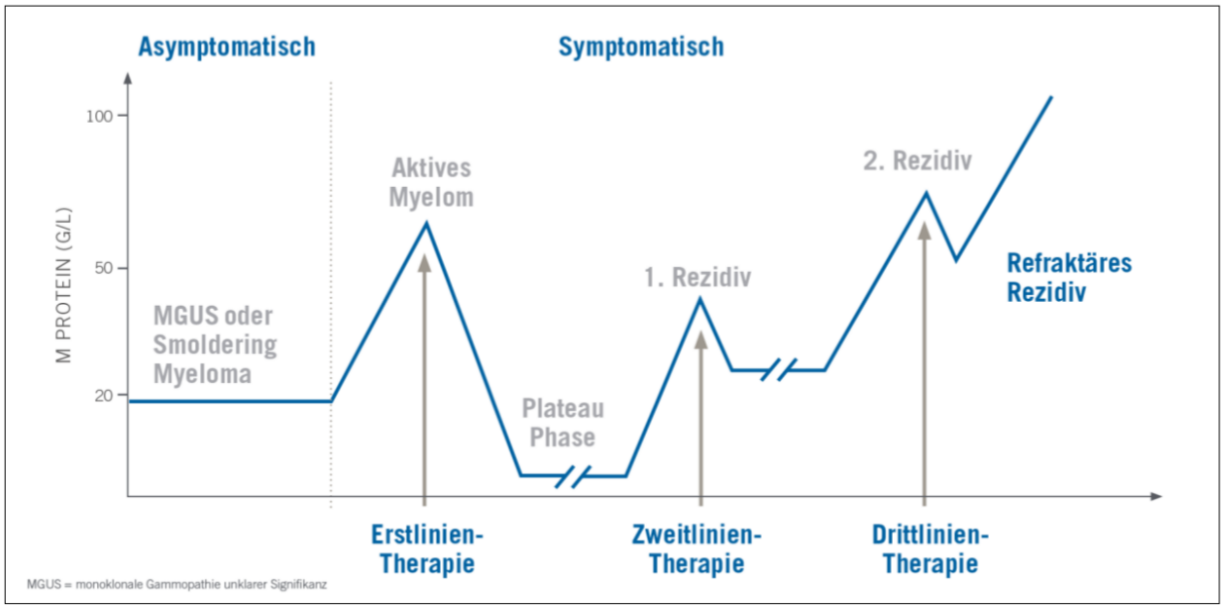

Abbildung 3-1: Krankheitsverlauf des Multiplen Myeloms

Abkürzungen: MGUS: Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (monoclonal gammopathy of undetermined significance)

Quelle: eigene Darstellung, adaptiert nach (Hajek 2013)

Das unweigerliche Fortschreiten der Erkrankung mit immer wiederkehrenden Rezidiven des Multiplen Myeloms beruht auf der Tatsache, dass die Erkrankung klinisch komplex und genetisch sehr heterogen ist (Bianchi 2015; Rasche 2017; Robak 2018; Siegel 2012). Myelomzellen reagieren auf den erhöhten Selektionsdruck der eingesetzten Wirkstoffe, indem sie Escape-Mechanismen entwickeln (Meadows 2013; Morgan 2012; Yang 2015). Dabei führen molekulargenetische Veränderungen in den Myelomzellen zu einem Auswachsen von resistenten und aggressiven Myelom-Subklonen mit verbesserter Überlebensfähigkeit und verstärkter immunsupprimierender Aktivität (Morgan 2012). Diese molekulargenetische Heterogenität und Anpassungsfähigkeit bedingt die Verkürzung der Remissionszeiten, das Wiederauftreten des Myeloms, und die Entwicklung einer therapierefraktären und schwer zu kontrollierenden Erkrankung (Bianchi 2015).

Die Anzahl der vorausgegangenen Therapielinien beeinflusst den Krankheitsverlauf und führt zu einer zunehmend schlechteren Prognose. Mit jeder zusätzlichen Therapielinie nimmt das Ansprechen auf eine Therapie, das mediane PFS und das OS deutlich ab und liegt prognostisch in der vierten Therapielinie bei einem medianen OS von ca. 12 bis 14 Monaten (Dhanasiri 2021; Jagannath 2021). Dies verdeutlicht eine große europäische retrospektive Studie mit ca. 5.000 Patienten. Während die mediane behandlungsfreie Zeit nach Erstlinientherapie zehn Monate betrug, verkürzte sich diese nach der dritten Therapie auf drei Monate und auf einen Monat nach der vierten Therapielinie. Mit zunehmender Therapielinie nahmen die Rate und Tiefe des Ansprechens kontinuierlich ab: Der Anteil der Patienten, die ein komplettes Ansprechen erreichten, sank von 32 % nach der Erstlinientherapie auf 4 % in der vierten und 2 % in der fünften Therapielinie. Die Zeit von Beginn der dritten bzw. vierten Therapielinie bis zur Krankheitsprogression betrug im Median sieben bzw. fünf Monate (Yong 2016). Eine aktuelle Real World Studie aus Deutschland mit 490 Patienten bestätigt die kontinuierliche Abnahme der Ansprechrate mit zunehmenden Therapielinien (Engelhardt 2020).

Mit zunehmenden Therapielinien treten zudem verstärkt krankheits- und therapiebedingte Komorbiditäten, wie z. B. Organschäden oder der Einfluss kumulativer Therapietoxizität, auf und die Fähigkeit der Blutbildung durch das Knochenmark nimmt weiter nachhaltig ab (Goldschmidt 2014; Kumar 2004). Die Schädigung der Mikroumgebung der Plasmazellen bedingt u. a. eine erhöhte Immunsuppression mit gesteigerter Infektionsneigung (Abedinpour 2017; Agarwal 2017; Cook 1999; Dimopoulos 2015b). Für diese schwer behandelten Patienten sind Knochenschmerzen, Knochenbrüche, häufige und langanhaltende Infektionen oder Fatigue belastende Symptome in der fortgeschrittenen Erkrankung. Häufig auftretende periphere Neuropathien, die mit Kribbeln, Taubheit und neurologischen Schmerzen assoziiert sind, können krankheitsbedingt oder durch Myelom-Therapien entstehen und die Lebensqualität deutlich beeinflussen (Engelhardt 2020; Richardson 2012; Watson 2015). Dies bestätigt eine große retrospektive Studie aus dem klinischen Behandlungsalltag in Deutschland und zeigt eine signifikante Verschlechterung der Lebensqualität mit zunehmender Anzahl der Therapielinien (Engelhardt 2020).

Um einer frühzeitigen Resistenzentwicklung entgegenzuwirken, werden vermehrt Kombinationstherapien mit verschiedenen Wirkstoffen und synergistischen Wirkmechanismen eingesetzt (Goldschmidt 2019). Die derzeitigen Therapieoptionen beim rezidivierten Multiplen Myelom ab der zweiten Therapielinie sind auf PI-, IMiD®- oder monoklonalen Antikörpern - basierende Zwei- oder Dreifachkombinationen, wobei sich die Wahl der Therapie nach der Wirksamkeit und der Verträglichkeit der Vortherapie sowie den Komorbiditäten des Patienten richtet (DGHO 2018). Die Verwendung zugelassener Arzneimittel und deren Kombinationen kann eine Sequenztherapie ermöglichen, dennoch sind die Behandlungsoptionen v. a. in den späteren Therapielinien zunehmend limitiert und ein etablierter einheitlicher Behandlungsstandard für Patienten, die gegen diese verfügbaren Therapieoptionen resistent sind, steht derzeitig nicht zur Verfügung (Barwick 2019; Gandhi 2019; Mikhael 2020). Den Leitlinien folgend, wird ein Wechsel der Substanzklassen bei unzureichendem Ansprechen, bei Eintreten eines frühen Rezidivs oder Unverträglichkeit empfohlen (DGHO 2018; Dimopoulos 2021). Daher erfolgt die Therapie patientenindividuell auf Basis von therapie-, krankheits- und patientenspezifischen Faktoren. Dies verdeutlicht eine retrospektive Studie aus dem klinischen Behandlungsalltag, bei dem mehr als 90 verschiedene Therapievarianten bei der Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits mit einem IMiD®, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden, zum Einsatz kamen (Jagannath 2021).

Die Entwicklung und Zulassung neuer Wirkstoffe und deren Kombinationen, insbesondere den IMiD®, PI und den monoklonalen Antikörpern, hat zu einer deutlichen Verbesserung der Therapieoptionen und der Prognose von Patienten mit Multiplem Myelom geführt. Die Prognose für mehrfach vorbehandelte, rezidivierte und refraktäre Myelom-Patienten bleibt jedoch äußerst ungünstig und stellt eine Herausforderung in der Behandlung der Patienten dar (Agarwal 2017; Kumar 2004; Kumar 2012; Kumar 2017).

Für Patienten, die mehr als drei Vortherapien, einschließlich eines IMiD® und PI, erhalten haben und/oder doppelt refraktär gegen beide Wirkstoffklassen sind, ist die Prognose trotz verfügbarer Therapien, in der Regel unzureichend. Studien haben gezeigt, dass das mediane PFS für diese Patienten bei ca. vier Monaten und das mediane OS bei acht bis 17,5 Monaten liegt (Hájek 2017; Lonial 2016; Usmani 2016a).

In der randomisierten Phase III-Studie FOCUS führte die Behandlung mit Carfilzomib Monotherapie bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens drei Vortherapien, einschließlich Bortezomib, Lenalidomid oder Thalidomid, erhalten haben und refraktär auf die letzte Therapie waren, zu einem medianen PFS von 3,7 Monaten und einem medianen OS von 10,2 Monaten (Hájek 2017). Die Behandlung mit Daratumumab als Monotherapie zeigte vergleichbare Ergebnisse. In der offenen Phase II-Studie SIRIUS sprachen lediglich knapp ein Drittel (29 %) der Patienten, die mindestens drei Vortherapien erhalten haben oder refraktär auf sowohl IMiD® als auch PI waren, überhaupt auf die Therapie an. Die Dauer des Ansprechens betrug im Median 7,4 Monate; das mediane PFS belief sich auf 3,7 Monate und das mediane OS auf 17,5 Monate (Lonial 2016; Usmani 2016b).

Zunehmend ungünstiger wird die Prognose für Patienten, die zusätzlich zu den Wirkstoffklassen der IMiD® und PI mit einem Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden und refraktär auf die letzte Therapielinie waren (Chari 2019; Gandhi 2019; Jagannath 2021). Daten aus klinischen Studien und dem klinischen Behandlungsalltag zeigen, dass von diesen stark vortherapierten Patienten weniger als ein Drittel (26 % – 32 %) auf die Therapie ansprachen und höchstens 3 % eine komplette Remission erreichten. Mit einer medianen progressionsfreien Zeit von drei bis vier Monaten und einem medianen OS von ca. neun bis 15 Monaten, besteht für dreifach exponierte Patienten weiterhin ein hoher Bedarf nach neuen Therapieoptionen (Chari 2019; Dhanasiri 2021; Gandhi 2019; Jagannath 2021; Lonial 2020).

Besonders deutlich wird der hohe therapeutische Bedarf aus der Analyse einer retrospektiven Studie mit 275 Patienten, die mit einem Anti-CD38-Antikörper vorbehandelt wurden (Gandhi 2019). Für dreifach exponierte Patienten mit einer drei- oder vierfachen Refraktärität (d. h. Resistenzen gegenüber je einem IMiD®, PI und Anti-CD38-Antikörper, oder gegenüber je zwei IMiD® oder PI und einem Anti-CD38-Antikörper) betrug das mediane OS 9,2 Monate und 5,6 Monate bei Patienten mit fünffacher (penta)-Therapierefraktärität (d. h. Resistenzen gegenüber einem Anti-CD38Antikörper sowie je zwei IMiD® und PI). Bei Patienten, die unter der Anti-CD-38-Antikörpertherapie einen Progress erlitten und eine oder mehrere Folgetherapien erhielten, lag das Ansprechen bei 31 %, und eine komplette Remission wurde in nur 2 % der Patienten erreicht. Das mediane PFS lag in diese Gruppe bei 3,4 Monaten und das mediane OS bei 9,3 Monaten. Bei Patienten, die keine Folgetherapie erhielten, lag das mediane OS bei 1,3 Monaten (Gandhi 2019).

Am 25.08.2020 wurde der Wirkstoff Belantamab-Mafodotin als Monotherapie zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die bereits mindestens vier Therapien erhalten haben und deren Erkrankung refraktär gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD® und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper ist, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, zugelassen (GSK 2021). In der pivotalen Phase II-Studie (DREAMM-2) lag die Gesamtansprechrate bei 32 % und 7 % der Patienten erreichten ein komplettes oder besseres Ansprechen. Das mediane PFS lag bei 2,9 Monaten und das mediane OS bei 13,7 Monaten (GSK 2021; Lonial 2020).

Des Weiteren wurde im März 2021 Selinexor in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens vier vorangegangene Therapien erhalten haben und deren Erkrankung gegenüber mindestens zwei PI, zwei IMiD® und einem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper refraktär ist und die ein Fortschreiten der Erkrankung unter der letzten Therapie gezeigt haben, zugelassen (EMA 2021). In der pivotalen Phase II-Studie (STORM) erreichten die Patienten ein medianes PFS von 3,7 Monaten und ein medianes OS von 8,6 Monaten (Chari 2019).

Diese Daten der aktuellen Therapielandschaft verdeutlichen den weiterhin extrem hohen medizinischen Bedarf an neuen Therapieoptionen für die Gruppe von schwer vorbehandelten Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits mit einem IMiD®, PI und Anti-CD-38-Antikörper behandelt wurden.

Insbesondere für Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik und extramedullärer Erkrankung (Extramedullary Disease, EMD) besteht aufgrund der aggressiven Ausprägung des Myeloms zum Zeitpunkt der Diagnose und im besonderen Maß in der fortgeschrittenen, rezidivierenden und refraktären Erkrankungsphase ein hoher therapeutischer Bedarf an neuen wirksamen Therapieoptionen. Patienten, deren Myelom durch Risikofaktoren charakterisiert ist, weisen eine besonders ungünstige Prognose auf (Palumbo 2015; Sonneveld 2016). Diese Faktoren begünstigen u. a. eine aggressive Tumorausbreitung und Krankheitsprogression, sodass die betroffenen Patienten innerhalb kurzer Zeit zahlreiche Therapielinien durchlaufen und rasch einer therapierefraktären Erkrankung mit nur unzureichenden Behandlungsoptionen gegenüberstehen. Die Risikostratifizierung nach R-ISS Stadien (siehe Tabelle 3-2) kombiniert wichtige prognostischen Faktoren, wie den zytogenetischen Status mit den Biomarkern zur Tumorbelastung, wie einem erhöhten LDH oder β_2-Mikroglobulin Spiegel im Serum (Moreau 2014; Palumbo 2015). Die 5-Jahresüberlebensrate für Patienten mit Stadium R-ISS III liegt bei 40 % und verdeutlicht damit die ungünstige Prognose durch einen aggressiveren Krankheitsverlauf im Vergleich zu 80 % bei Patienten mit Stadium R-ISS I, welche keine Merkmale der Hochrisiko-Zytogenetik oder einer erhöhten LDH aufzeigen (Palumbo 2015).

Das Vorliegen einer Hochrisiko-Zytogenetik ist ein bedeutender biologischer Risikofaktor. Dieser beeinflusst den Krankheitsverlauf, das Therapieansprechen sowie die Behandlungsstrategie (Rajkumar 2020; Sonneveld 2016). Bereits bei Erstdiagnose lässt sich bei 25 % der Patienten eine Hochrisiko-Zytogenetik feststellen, was mit einer ungünstigen Überlebenszeitprognose von unter zwei bis fünf Jahren im Median einhergeht. Die Überlebenszeitprognose für Patienten mit Standard-Risiko liegt im Vergleich dazu im Median bei sieben bis zehn Jahren (Rajkumar 2020; Sonneveld 2016). Durch die Einführung neuer Wirkstoffe konnte der negative Effekt einzelner Hochrisiko-Mutationen teilweise verbessert werden, dennoch bleibt die Prognose für diese Patienten, der Prognose der Patienten mit Standard-Risiko unterlegen (Lancman 2017; Sonneveld 2016).

Eine meist hoch proliferative und aggressive Ausprägung des Myeloms stellt die EMD dar, welche ebenfalls mit komplexen zytogenetischen Veränderungen und einer erhöhten LDH assoziiert ist (Sonneveld 2016; Usmani 2012). Während zur Erstdiagnose EMD relativ selten auftritt (1 – 2 %), vervierfacht sich die Diagnose im Erkrankungsverlauf bei Progression und Rezidiv-Bildung auf ca. 8 % (Rajkumar 2020; Short 2011; Usmani 2012). Liegt eine EMD vor, reduziert sich die Prognose dramatisch. Eine retrospektive Studie zeigt, dass eine EMD therapieunabhängig mit einer 5-Jahresüberlebensrate von 3 % verglichen zu 59 % gegenüber einer nicht-EMD Ausprägung assoziiert ist (Usmani 2012).

Die Zielpopulation von Ide-Cel umfasst Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines IMiD®, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Es handelt sich dabei um ein stark vorbehandeltes Patientenkollektiv, welches ebenfalls Patienten mit Hochrisiko-Zytogenetik und EMD sowie therapierefraktärer Erkrankung umfasst, für die die Prognose weiterhin sehr schlecht ist und kein Therapiestandard besteht. Es zeigt sich somit ein hoher therapeutischer Bedarf an einer neuen Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Ide-Cel

Die Anforderungen an eine Therapie zur Deckung des oben beschriebenen therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation von Ide-Cel sind hoch. Sie sollte in erster Linie das Überleben von vielen Patienten durch eine tiefe, langanhaltende Wirksamkeit verlängern und dabei eine allgemein gute Verträglichkeit aufweisen. Zusätzlich sollte sie zu einer Verbesserung von Myelom-bedingten Symptomen führen und den Erhalt oder eine Verbesserung der Lebensqualität ermöglichen. Das Erreichen einer therapiefreien Zeit stellt für langjährig und kontinuierlich therapierte Patienten ein weiteres wichtiges Ziel der Therapie dar. Eine Voraussetzung dafür ist, bestehende Resistenzen gegen bereits eingesetzte Wirkstoffe zu überwinden, um ein erneutes tiefes und dauerhaftes Ansprechen zu erreichen. Für die Behandlung von Patienten mit refraktärer Erkrankung ist der Wechsel der Wirkstoffklasse bzw. der Wechsel auf eine Therapie mit einem neuen Wirkmechanismus unabdingbar, um ein wirkungsvolles Therapieansprechen zu ermöglichen.

Ide-Cel ist die erste zugelassene autologe Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor, CAR)-T-Zelltherapie für die Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms. Durch den innovativen und neuen Wirkmechanismus adressiert Ide-Cel die hohen Anforderungen zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Der Wirkmechanismus der CAR-T-Zelltherapie Ide-Cel ist eine für das Multiple Myelom neuartige Form der autologen Immuntherapie, bei welcher das patienteneigene Immunsystem, speziell die T-Zellen, genetisch so verändert werden, dass sie aktiv eine gezielte Antitumorantwort im Körper des Patienten auslösen und das Myelom effektiv zu bekämpfen. Es handelt sich hierbei um eine „lebende“ Therapie, die sich nach einer einmaligen Infusion im Körper vermehren, persistieren und eine lang andauernde Anti-Tumorantwort ermöglichen kann (D'Agostino 2020; Raje 2019).

Die zielgerichtete und selektive Wirkung von Ide-Cel beruht auf der spezifischen Bindung an das Oberflächenprotein B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen, BCMA), ein auf reifen B-Zellen und Myelomzellen exprimierter Rezeptor. Da die Expression von BCMA weitgehend auf diese Zellen begrenzt ist und nicht auf naiven und Memory B-Zellen (Carpenter 2013; Cho 2018; Seckinger 2017), hämatopoetischen Stammzellen und anderen Gewebezellen exprimiert wird, werden andere Gewebe – insbesondere die der Blutbildung – geschont und unspezifische Off-Target-Effekte minimiert (siehe Modul 2).

Die Wirksamkeit von Ide-Cel basiert auf dem Zusammenspiel von verschiedenen Mechanismen. Die Bindung an BCMA aktiviert einerseits die zytotoxische T-Zellantwort und den zielgerichteten Tod der Myelomzellen und andererseits die Vermehrung der Ide-Cel CAR-T-Zellen im Körper, sodass die antitumorale Wirkung verstärkt und verlängert wird (Benmebarek 2019; Cohen 2018). Darüber hinaus werden weitere Immuneffektorzellen aktiviert, welche die Antitumorantwort gegen das Myelom zusätzlich verstärken (siehe Modul 2).

Dieser neuartige Wirkmechanismus sowie die hohe Spezifität gegen BCMA ermöglichen eine Wirksamkeit bei Patienten in allen Stadien der Erkrankung, ungeachtet der klonalen Heterogenität des Tumors. Somit kann gerade bei stark vorbehandelten Patienten mit bestehenden Therapieresistenzen, bei denen konventionelle Therapien kein ausreichendes Ansprechen mehr erzielen, ein neues tiefes und langanhaltendes Ansprechen mit Ide-Cel erreicht werden. Gleichzeitig kann Ide-Cel mit nur einer Infusion eine langanhaltende therapiefreie Zeit und damit eine Erhaltung der Lebensqualität und eine Verlängerung des Überlebens erreichen (siehe Modul 4).

Die Zulassung von Ide-Cel beruht primär auf der offenen einarmigen pivotalen Phase II-Studie KarMMa (BB2121-MM-001) sowie der supportiv herangezogenen Studie CRB-401 (Munshi 2021). Dabei wurden Patienten mit fortgeschrittenem Multiplem Myelom betrachtet, die in der Studie KarMMa im Median bereits sechs Myelom-Therapien erhalten haben und refraktär auf die letzte Vortherapie waren. Es handelt sich somit um stark vorbehandelte Patienten, die in der Mehrheit doppelt (88,2 %) bzw. sogar dreifach (83,1 %) refraktär gegen die Wirkstoffklassen der IMID®, PI und Anti-CD38-Antikörper waren. Etwa die Hälfte der Patienten der Studie KarMMa zeigte bei Studienbeginn eine hohe Tumorlast. Weitere Risikofaktoren für eine ungünstige Prognose, wie eine Hochrisikozytogenetik oder eine EMP lagen bei 33,1 % bzw. 38,2 % der Patienten vor.

Trotz dieser ungünstigen Krankheitscharakteristika und bestehenden multiplen Refraktärität gegen konventionelle Myelom-Therapien sprachen in der Studie KarMMa nach einer einmaligen Infusion von Ide-Cel im Median 67,6 % der Patienten in der Intention-to-Treat (ITT)-Population, die im zulassungskonformen Dosisbereich behandelt wurden oder dafür vorgesehen waren, auf die Therapie mit Ide-Cel an. Ein komplettes Ansprechen oder besser erreichten 30,1 % dieser Patienten. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 19,9 Monaten betrug die Dauer des Ansprechens 10,6 Monate bzw. 21,5 Monate bei den mit Ide-Cel behandelten Patienten mit einem kompletten Ansprechen. Im Mittel betrug die Zeit bis zum Ansprechen bei diesen Patienten 1,2 Monate; die Mehrheit der Patienten (83,7 %) sprach innerhalb der ersten vier Wochen auf die Therapie an.

Darüber hinaus führte die Therapie mit Ide-Cel mit einem Gesamtüberleben von 23,3 Monaten zu einer bisher nicht dagewesenen Verbesserung der Überlebensprognose bei diesen Patienten. Gleichzeitig berichtete der Großteil der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung oder gleichbleibende Lebensqualität und eine erhebliche, klinisch relevante Verbesserung der Fatigue- und Schmerzsymptomatik. Insgesamt konnte die Mehrheit der Patienten ihren

körperlichen, sozialen, emotionalen und kognitiven Funktionsstatus gemessen anhand validierter Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität und des Gesundheitszustands klinisch relevant verbessern oder stabilisieren. Damit ist in Anbetracht einer progredienten Erkrankung ein wesentliches Therapieziel erreicht. Die mit der Ide-Cel-Therapie einhergehenden Nebenwirkungen entsprechen dem charakteristischen Sicherheitsprofil einer CAR-T-Zelltherapie und umfassen bekannte Nebenwirkungen wie das Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS) und die Neurotoxizität. Diese wurden mehrheitlich als nicht schwer klassifiziert und beschränkten sich in Auftreten und Dauer primär auf einen begrenzten Zeitraum nach der Infusion von Ide-Cel (siehe Modul 4).

Für die Darstellung des Zusatznutzens von Ide-Cel gegenüber konventionellen Myelom-Therapien wurden indirekte Vergleiche ohne Brückenkomparator durchgeführt. Dafür wurden drei Vergleichskohorten aus einer retrospektiven Studie, einer prospektiven Real World Studie sowie einer randomisierten kontrollierten Studie herangezogen. Auf der Basis der für potenzielle Confounder adjustierten Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW)-Analysen zeigte die Therapie mit Ide-Cel über alle externen Vergleichskohorten hinweg jeweils eine erhebliche, statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens. Für alle durchgeführten indirekten Vergleiche ohne Brückenkomparator nach IPTW-Analyse konnten signifikante Effekte (Hazard Ratio, HR) in einer Größenordnung zwischen 0,18 und 0,45 beobachtet werden. Das Risiko zu versterben reduzierte sich mit Ide-Cel um 55 % bis 82 % im Vergleich zu konventionellen Therapien. Diese Ergebnisse zur Schätzung des Behandlungseffekts von Ide-Cel waren über alle Analyse-/Adjustierungsmethoden und Vergleichskohorten hinweg konsistent. Sensitivitätsanalysen zeigten gleichermaßen, dass es sich hierbei um konsistente und robuste Ergebnisse handelt, auch in Bezug auf die Größe des geschätzten Effekts. Daraus ergibt sich für Ide-Cel ein Zusatznutzen für das Gesamtüberleben im Sinne einer erheblichen in dieser stark vorbehandelten Patientenpopulation bislang nicht erreichten Verlängerung des Gesamtüberlebens. Gleichzeitig zeigte sich eine klinisch relevante Stabilisierung oder Verbesserungen der krankheitsbezogenen Symptome und des Gesundheitszustandes sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Behandlung mit Ide-Cel. Im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen weist Ide-Cel vergleichbare Raten für das Auftreten sowohl unerwünschter als auch schwerwiegender unerwünschter Ereignisse auf. Anhand der indirekten Vergleiche lassen sich jedoch keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Ide-Cel gegenüber konventionellen Therapieoptionen im Hinblick auf die Morbidität, die Lebensqualität und die Verträglichkeit treffen (siehe Modul 4).

Zusammenfassend zeigt sich, dass Ide-Cel als erste zugelassene CAR-T-Zelltherapie zur Behandlung des Multiplen Myeloms den hohen therapeutischen Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet decken kann. Im Vordergrund steht hierbei die erhebliche, mit konventionellen Therapieoptionen bisher nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens, was eine erheblich verbesserte Prognose für die stark vorbehandelten Patienten mit ansonsten nur limitierten Therapieoptionen führt. Aktuell liegt das mediane Überleben bei Patienten im Anwendungsgebiet bei ca. 12 bis 14 Monaten (Dhanasiri 2021; Jagannath 2021). Die Behandlung mit Ide-Cel stellt demgegenüber mit einem medianen Überleben von knapp zwei Jahren eine mit konventionellen Therapien bisher nicht erreichte Verbesserung der

Prognose für diese Patienten dar. Zusätzlich berichtet die überwiegende Mehrheit der Patienten nach der Therapie mit Ide-Cel eine klinisch relevante Verbesserung oder Stabilisierung der Symptomatik und Lebensqualität, was ein wesentliches Therapieziel für Patienten mit stark fortgeschrittenem, progredientem Multiplen Myelom darstellt. Dem gegenüber steht ein für eine CAR-T-Zelltherapie erwartbares und bekanntes Sicherheitsprofil mit unerwünschten Ereignissen, die insgesamt gut handhabbar waren. Aufgrund des innovativen Wirkmechanismus wird das tiefe und anhaltende Ansprechen selbst bei stark vorbehandelten und refraktären Patienten mit nur einer Infusion von Ide-Cel erreicht. Es wird eine therapiefreie Zeit ermöglicht, was bei konventionellen Therapieoptionen, die in der Regel als Dauertherapie bis zum Progress der Erkrankung oder dem Auftreten von Toxizitäten verabreicht werden, bisher nicht möglich ist.

Ide-Cel stellt in der Gesamtschau eine neue, hochwirksame Therapieoption für stark vorbehandelte, mehrfach rezidivierte und refraktäre Patienten mit Multiplem Myelom dar, für die ein hoher bisher ungedeckter therapeutischer Bedarf besteht. Ide-Cel bietet eine erhebliche Verbesserung der Prognose für Patienten in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms, und stellt in dieser schwierigen Therapiesituation eine klinisch relevante Verbesserung im Vergleich zu konventionellen Therapieoptionen dar.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Für die Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des Multiplen Myeloms werden die aktuellen Veröffentlichungen des Robert Koch-Instituts (RKI) sowie die zugrundeliegende Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) herangezogen. Bei den Daten des RKI handelt es sich um bevölkerungsbezogene Daten der epidemiologischen Landeskrebsregister in Deutschland (RKI 2019). Die Auswertungen des RKI zum Multiplen Myelom werden dabei anhand des Klassifikationssystems der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) mit dem ICD-10-Code C90 innerhalb des ICD-10-Code C90 „Plasmozytome und bösartige Plasmazellen-Neubildungen“ erfasst. Dieser umfasst neben dem Multiplen Myelom (C90.0) auch die Plasmazellleukämie (C90.1), das Extramedulläre Plasmozytom (C90.2) und das Solitäre Plasmozytom (C90.3). Dabei stellt das Multiple Myelom (ICD-10-Code C90.0) innerhalb der Diagnosegruppe ICD-10 C90 mit ca. 73,4 % den

weitaus größten prozentualen Anteil dar (BMS 2021b). Für die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms und zur Bestimmung der Zielpopulation von Ide-Cel werden deshalb näherungsweise die epidemiologischen Kennzahlen für den Diagnosecode ICD-10 C90 verwendet.

Inzidenz

Für das Berichtsjahr 2017 liegt die Inzidenz des Plasmozytoms (ICD-10 C-90) bei 6.855 Fällen (ZfKD 2021). Abgesehen von punktuellen Rückgängen ist über die letzten 10 Jahre ein leichter kontinuierlicher Anstieg der Inzidenz zu beobachten. Basierend darauf geht das RKI von einer weiter leicht steigenden Inzidenz aus und prognostiziert für das Jahr 2020 eine Inzidenz von 7.600 Fällen (RKI 2019). Sowohl die rohen Raten als auch die Fallzahlen zeigen, dass die Erkrankungsrate bei Männern etwas höher ist als bei Frauen (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Inzidenz des Plasmozytoms (ICD-10 C90) für die Jahre 2007 bis 2017

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland											
weiblich	7,3	7,4	7,4	7,4	7,5	7,4	7,3	7,6	7,6	7,4	7,6
männlich	8,2	8,3	8,7	8,7	9,6	9,6	9,4	9,3	10,3	9,9	9,0
Gesamt	7,8	7,8	8,0	8,0	8,5	8,5	8,3	8,4	8,9	8,6	8,3
Inzidenz, Fallzahlen in Deutschland											
weiblich	3.068	3.102	3.095	3.065	3.092	3.046	3.025	3.124	3.174	3.087	3.180
männlich	3.322	3.331	3.474	3.494	3.760	3.770	3.692	3.710	4.129	4.009	3.675
Gesamt	6.390	6.433	6.569	6.559	6.852	6.816	6.717	6.834	7.303	7.096	6.855

Abkürzungen: ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision

Quelle: ZfKD 2021

Das mediane Erkrankungsalter liegt bei 72 Jahren für Männer und bei 74 Jahren für Frauen (RKI 2019). Das Risiko am Multiplen Myelom zu erkranken, steigt in höherem Alter deutlich an. Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr sind dabei äußerst selten (siehe Abbildung 3-2).

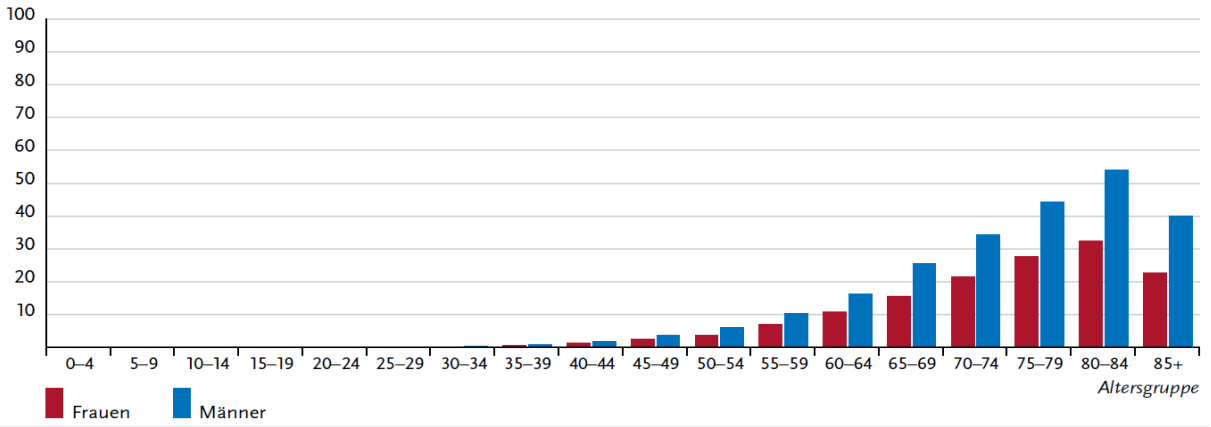

Abbildung 3-2: Altersspezifische Erkrankungsraten je 100.000 Einwohner nach Geschlecht für ICD-10 C90 in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2016

Abkürzungen: ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision

Quelle: RKI 2019

Prävalenz

Die 10-Jahresprävalenz des Plasmozytoms in Deutschland lag im Jahr 2017 bei 29.305 Fällen (ZfKD 2021). Die 10-Jahresprävalenz bezeichnet die Anzahl der zum Ende des angegebenen Jahres lebenden Personen, die innerhalb der zehn Jahre zuvor erstmals erkrankt sind. In der Datenbank des ZfKD ist die jeweilige 10-Jahresprävalenz für die Jahre 2007 bis 2017 angegeben. Die höhere Neuerkrankungsrate bei Männern schlägt sich auch in einer höheren 10-Jahresprävalenz nieder (siehe Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: 10-Jahresprävalenz des Plasmozytoms (ICD-10 C90) von 2007 bis 2017

	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
10-Jahresprävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland											
weiblich	24,5	25,6	26,8	27,7	28,7	29,5	29,8	30,5	31,1	31,4	31,8
männlich	27,3	28,8	30,2	31,3	32,8	35,3	36,4	37,0	38,1	39,0	39,1
Gesamt	25,9	27,2	28,5	29,4	30,7	32,3	33,1	33,7	34,6	35,2	35,4
10-Jahresprävalenz, Fallzahlen in Deutschland											
weiblich	10.288	10.721	11.191	11.526	11.942	12.138	12.294	12.617	12.974	13.145	13.353
männlich	11.009	11.562	12.116	12.537	13.181	13.884	14.409	14.734	15.442	15.865	15.952
Gesamt	21.297	22.283	23.307	24.063	25.123	26.022	26.703	27.351	28.416	29.010	29.305

Abkürzungen: ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision

Quelle: ZfKD 2021

Die relative Überlebensrate nach fünf Jahren wird vom RKI aktuell sowohl für Männer als auch für Frauen mit 49 % angegeben. Nach zehn Jahren beträgt die relative Überlebensrate 33 % bei Männern und 31 % bei Frauen (siehe Abbildung 3-3) (RKI 2019). Die Prognose für die betroffenen Patienten ist somit trotz der Zulassung neuer Therapieoptionen in den vergangenen Jahren nach wie vor ungünstig.

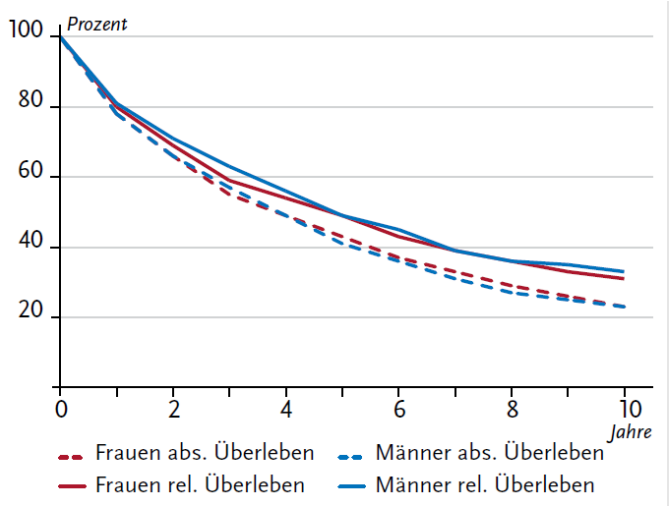

Abbildung 3-3: Absolute und relative Überlebensraten bis 10 Jahre nach Erstdiagnose, nach Geschlecht für ICD-10 C90 in Deutschland in den Jahren 2015 bis 2016
Abkürzungen: abs.: Absolut; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision; rel.: Relativ
Quelle: RKI 2019

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Ausgehend von den für die vergangenen Jahre dokumentierten Daten zur Inzidenz und Prävalenz wird mithilfe der mittleren jährlichen Steigerungsrate die weitere Entwicklung der epidemiologischen Kennzahlen für die nächsten fünf Jahre prognostiziert. Für die Berechnung der mittleren jährlichen Steigerungsrate werden die Werte über die letzten verfügbaren fünf Jahre herangezogen, um die aktuelle Therapiesituation im Multiplen Myelom bestmöglich abzubilden und deren fortwirkenden Effekt zu berücksichtigen. Aktuellste Zahlen liegen für das Jahr 2017 vor, sodass die mittlere jährliche Steigerungsrate basierend auf den Werten der Jahre 2012 und 2017 nach folgender Formel ermittelt wird:

$$\text{mittlere jährliche Steigerungsrate über 5 Jahre} = \sqrt[5]{\frac{\text{Wert 2017}}{\text{Wert 2012}}} - 1$$

Aktuell liegen für die Inzidenz des Plasmozytoms (ICD-10 C90) publizierte Fallzahlen bis 2017 vor (Tabelle 3-6 und Tabelle 3-7). Für den Betrachtungszeitraum der letzten fünf Jahre ergibt sich zwischen den Jahren 2012 und 2017 eine durchschnittliche jährliche Steigerungsrate der Inzidenz von 0,11 %:

$$\text{Steigerungsrate der Inzidenz (2012 bis 2017)} = \sqrt[5]{\frac{6.855}{6.816}} - 1 = 0{,}11\ \%$$

Gleichermaßen wird für die Berechnung der mittleren jährlichen Steigerungsrate der 10-Jahresprävalenz vorgegangen. Für den Betrachtungszeitraum der letzten fünf Jahre ergibt sich zwischen den Jahren 2012 und 2017 eine durchschnittliche jährliche Steigerungsrate der 10-Jahresprävalenz von 2,40 %:

$$\text{Steigerungsrate der } 10-\text{Jahresprävalenz (2012 bis 2017)} = \sqrt[5]{\frac{29.305}{26.022}} - 1 = 2{,}40\ \%$$

Unter der Annahme einer gleichbleibenden Steigerungsrate werden die Fallzahlen zur Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2018 bis 2027 fortgeschrieben (siehe Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: Prognostizierte Fallzahlen für das Plasmozytom (ICD-10 C90) von 2018 bis 2027

2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027
Prognostizierte Inzidenz[a]									
6.863	6.871	6.879	6.887	6.895	6.903	6.911	6.919	6.927	6.935
Prognostizierte 10-Jahresprävalenz[b]									
30.008	30.728	31.465	32.220	32.993	33.785	34.596	35.426	36.276	37.147

a: mittlere jährliche Steigerungsrate Inzidenz = 0,11 %

b: mittlere jährliche Steigerungsrate 10-Jahresprävalenz = 2,40 %

Abkürzungen: ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision

Quelle: Eigene Berechnung BMS 2021b

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die

weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)**
Ide-Cel (Abecma)	1.168 bis 1.202	1.029 bis 1.059
Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Zielpopulation von Ide-Cel umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines IMiD®, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (BMS 2021c).

Es liegen keine für den deutschen Versorgungskontext relevanten Quellen oder Publikationen vor, die diese spezifische Zielpopulation direkt abbilden. Die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation von Ide-Cel wird daher in mehreren Schritten hergeleitet (siehe Abbildung 3-4).

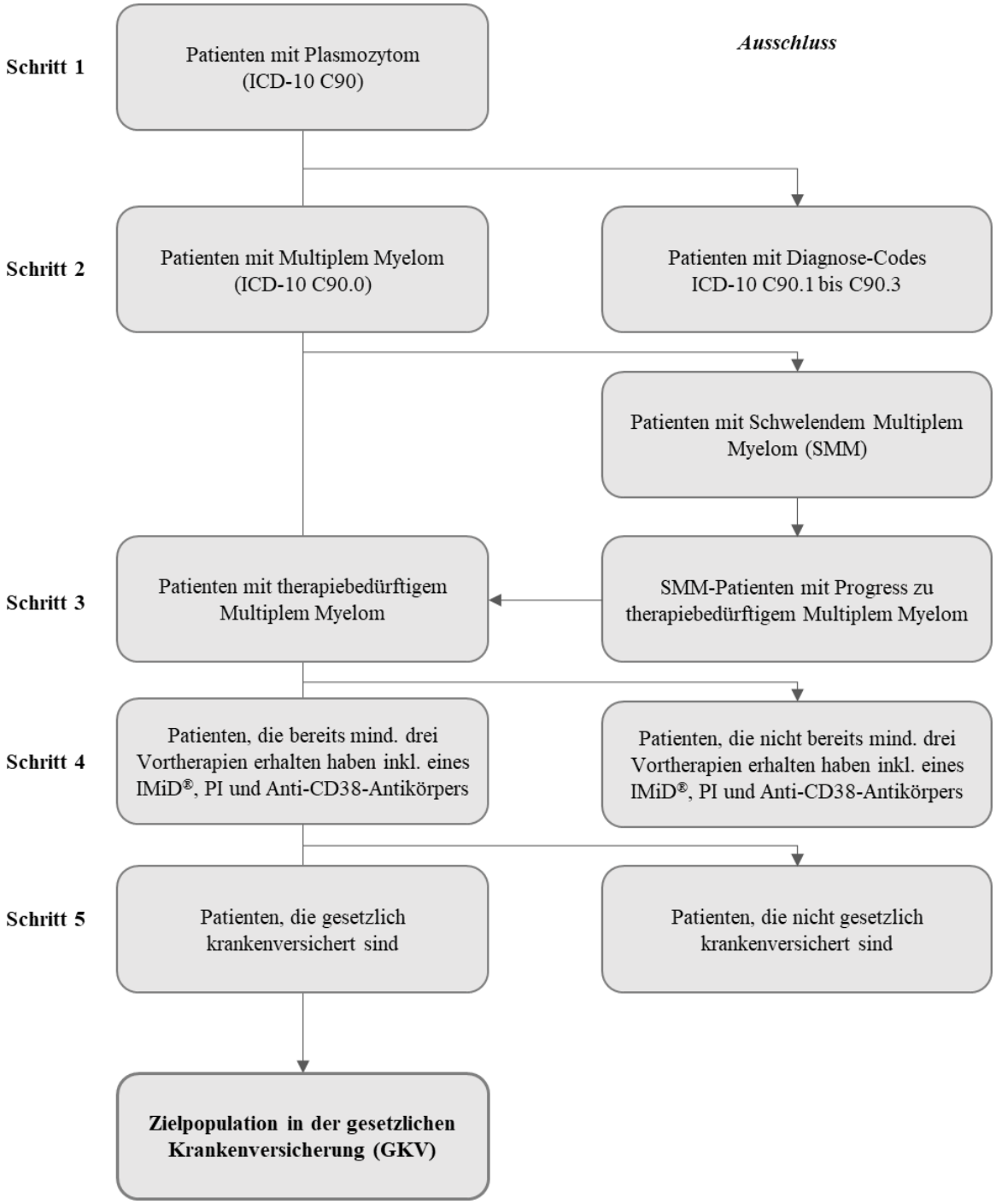

Abbildung 3-4: Herleitungsschritte zur Berechnung der GKV-Zielpopulation von Ide-Cel

Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision; IMiD®: Immunmodulator; PI: Proteasominhibitor; SMM: Schwelendes Multiples Myelom (Smoldering Multiple Myeloma)

Quelle: BMS 2021b

Im Folgenden wird die Vorgehensweise bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation von Ide-Cel in den dargestellten Herleitungsschritten im Detail erläutert und entsprechende Unsicherheiten werden diskutiert. Die Berechnung erfolgte in Microsoft® Excel, wobei die ermittelten Patientenzahlen kaufmännisch auf ganze Zahlen gerundet wurden (BMS 2021b).

Schritt 1 – Patienten mit ICD-10 C90

Da es sich beim Multiplen Myelom um eine unheilbare Erkrankung handelt, bei der die 5-Jahresüberlebensrate bei ca. 40 % bis 82 % liegt, ist für die Ermittlung der Anzahl von Patienten mit Multiplem Myelom die Betrachtung der 10-Jahresprävalenz sinnvoll (DGHO 2018). Als Grundlage für die Herleitung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation wird die in Tabelle 3-8 prognostizierte 10-Jahresprävalenz der Patienten mit der Diagnose ICD-10 C90 herangezogen. Ausgehend von den aktuellen publizierten Fallzahlen, die der Datenbank des ZfKD für das Jahr 2017 zu entnehmen sind, wird unter Berücksichtigung der mittleren jährlichen Steigerungsrate von 2,40 % für das Jahr 2021 eine prognostizierte Fallzahl von 32.220 Patienten angenommen (BMS 2021b). Diese Annahme ist mit Unsicherheiten behaftet: In den vergangenen Jahren ist die Therapielandschaft im Multiplem Myelom einem deutlichen Wandel unterlegen. Die Einführung zahlreicher neuer Wirkstoffe und Wirkstoffklassen hat in den letzten Jahren zu deutlichen Verbesserungen im Therapieerfolg und damit zu einem längeren PFS und OS der Patienten geführt, was einen starken Anstieg der Prävalenz zur Folge hatte. Für die Anwendung einer linearen Steigerungsrate wird davon ausgegangen, dass sich dieser Trend unverändert fortsetzt, was zu einer Überschätzung der Patientenzahl führen kann.

Obwohl das Anwendungsgebiet von Ide-Cel ausschließlich erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom umfasst, wird kein separater Schritt zum Ausschluss von Patienten unter 18 Jahren durchgeführt, da Myelom-Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr äußerst selten sind. Auch im hier zugrundeliegenden RKI-Bericht lagen keine Fälle von Patienten unter 20 Jahren vor (RKI 2019). Daher werden alle 32.220 für das Jahr 2021 prognostizierten Patienten für die weitere Herleitung berücksichtigt.

Schritt 2 – Patienten mit ICD-10 C90.0

Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, umfassen die Daten des ZfKD mit dem ICD-10-Code C90 die Erkrankungen „Plasmozytom und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen“. Diese beinhalten neben dem Multiplen Myelom (C90.0) auch die Plasmazellleukämie (C90.1), das Extramedulläre Plasmozytom (C90.2) sowie das Solitäre Plasmozytom (C90.3). Zur Ermittlung der Verteilung der verschiedenen Entitäten wird auf Datenbanken der Landeskrebsregister zurückgegriffen, die Zahlen für die Sub-Klassifizierungen publizieren.

Die Landeskrebsregister der Bundesländer Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Schleswig-Holstein und Nordrhein-Westfahlen geben Daten zur Verteilung der inzidenten Fälle in den jeweiligen Unterdiagnosen an. Von allen unter der ICD-10 C90 zusammengefassten Diagnosen entfallen dabei durchschnittlich ca. 73,4 % auf die Diagnose ICD-10 C90.0 Multiples Myelom (BMS 2021a, 2021b). Unter der Annahme, dass diese Verteilung in den einzelnen Bundesländern auf die Gesamtprävalenz in Deutschland übertragbar ist, wird dieser Wert auf

die Gesamtzahl der Patienten mit der Diagnose ICD-10 C90 angewendet. Daraus ergibt sich eine Anzahl von Patienten mit einer Diagnose des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90.0) von ca. 23.664 Fällen.

Schritt 3 – Patienten mit therapiebedürftigem Multiplem Myelom

Innerhalb der Diagnose ICD-10 C90.0 ist neben dem Multiplen Myelom selbst auch das SMM enthalten. Patienten mit einem SMM haben in der Regel keine Symptome, können jedoch im Verlauf der Erkrankung ein erhöhtes Progressionsrisiko entwickeln und bei Erfüllung der SLiM Kriterien als therapiebedürftig eingestuft werden (Gerecke 2016; Lakshman 2018; Rajkumar 2014).

Der Anteil der Patienten mit einem SMM wurde in früheren Nutzenbewertungsverfahren zum Multiplen Myelom mit einer Spanne von 8 % bis 15 % quantifiziert (IQWiG 2015, 2016a, 2016b, 2018). Die untere Grenze der Spanne von 8 % ergibt sich aus Daten von Patienten der Mayo-Klinik, die zwischen 1970 und 1995 mit Multiplem Myelom diagnostiziert wurden. Von insgesamt 3.549 dokumentierten Patienten mit Multiplem Myelom wiesen 276 Patienten, d. h. 7,8 % der Patienten, ein SMM auf (Kyle 2007). Die obere Grenze der Spanne von 15 % ergibt sich aus Daten von Patienten des MD Anderson Cancer Center, die zwischen 1974 und 1991 mit Multiplem Myelom diagnostiziert wurden. Von insgesamt 638 Patienten wiesen 95 Patienten (14,9 %) keine Symptome und eine nur geringere Tumormasse auf, sodass diese über einen langen Zeitraum keiner Therapie bedurften (Dimopoulos 1993).

In einem schwedischen Myelom-Register wurden von 2008 bis 2011 insgesamt 2.494 Patienten mit einem neu diagnostiziertem Multiplen Myelom dokumentiert. Davon zeigten 360 Patienten, also 14,4 %, keine Symptome und erfüllte damit die Kriterien für ein SMM (Kristinsson 2013). In der Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)-Datenbank wurden in den Jahren 2003 bis 2011 insgesamt 86.327 Fälle mit Multiplem Myelom dokumentiert, von denen 13,8 % als SMM kategorisiert wurden (Ravindran 2016).

Diese aktuelleren Daten auf Basis umfangreicher retrospektiver Auswertungen bestätigen die für frühere Nutzenbewertungen herangezogene Spanne von 8 % bis 15 %, sodass diese weitere Berechnung des Anteils der Patienten mit nicht symptomatischem und damit nicht behandlungsbedürftigem SMM angewendet wird. Bezogen auf die Anzahl der Patienten mit der Diagnose ICD-10 C90.0 von 23.664 liegt demnach bei ca. 1.893 bis 3.550 Patienten ein SMM vor, die daher nicht als Teil der Zielpopulation von Ide-Cel zu betrachten und somit auszuschließen sind.

Wie oben beschrieben können Patienten mit SMM im Laufe der Zeit ein symptomatisches Multiples Myelom entwickeln und therapiebedürftig werden. Patienten mit SMM, die im Verlauf ihrer Erkrankung ein symptomatisches Multiples Myelom entwickelt haben und therapiebedürftig werden, sind Teil der Zielpopulation und daher in der weiteren Herleitung zu berücksichtigen. Lakshman et al. haben das Risiko einer Progression vom SMM zum Multiplen Myelom bei 421 Patienten der Mayo-Klinik analysiert. Die zwischen 2003 und 2015 mit SMM diagnostizierten Patienten wurden hinsichtlich Krankheitsprogression gemäß der überarbeiteten IMWG Kriterien untersucht. Der Untersuchung zufolge zeigte ein geschätzter

Anteil von ca. 71 % der Patienten eine Krankheitsprogression nach zehn Jahren (Lakshman 2018). Diese Ergebnisse bestätigen die ursprünglich im Jahr 2007 von Kyle et al. durchgeführte Analyse der Mayo-Klinik mit 276 Patienten mit SMM, in der eine kumulierte Progressionswahrscheinlichkeit von 66 % nach zehn Jahren beobachtet wurde (Kyle 2007).

Basierend auf diesen Analysen kann davon ausgegangen werden, dass im Laufe von zehn Jahren ca. 66 % bis 71 % der Patienten mit SMM ein symptomatisches Multiples Myelom entwickeln. Angewendet auf die Anzahl der Patienten mit SMM betrifft das ca. 1.348 bis 2.343 Patienten, die für die weitere Herleitung der Zielpopulation zu berücksichtigen sind.

Zusammenfassend ergeben sich unter Ausschluss der Patienten mit SMM und Berücksichtigung der Patienten mit einer Progression zum Multiplen Myelom ca. 22.457 bis 23.119 Patienten mit einem behandlungsbedürftigem Multiplem Myelom.

Schritt 4 – Patienten, die bereits drei Vortherapien erhalten haben

Das Anwendungsgebiet von Ide-Cel bezieht sich auf die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines IMiD®, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Zur Quantifizierung der Patienten mit einer entsprechenden therapeutischen Historie wird auf eine retrospektive Auswertung von Patientenakten (TherapieMonitor Multiples Myelom) zurückgegriffen (Oncology Information Service 2020).

Das Versorgungsforschungsprojekt TherapieMonitor Multiples Myelom von Oncology Information Service ist eine repräsentative deutschlandweite Datenerhebung von Patienten mit Multiplem Myelom, die seit 2004 mehrfach durchgeführt wurde. Der TherapieMonitor umfasst die retrospektive Dokumentation und Auswertung von Therapieverläufen von Patienten mit Multiplem Myelom in einer repräsentativen Stichprobe von Behandlungszentren in Deutschland.

Beim TherapieMonitor Multiples Myelom handelt es sich um eine Untersuchung auf Basis von Sekundärdaten. Die Erhebung ist eine Querschnittsanalyse von Patienten, die in dem definierten Analysezeitraum (1. Halbjahr 2020) aufgrund ihrer Diagnose Multiples Myelom (ICD-10 C90.0) behandelt wurden. Es wurden ausschließlich Patienten mit symptomatischen Multiplem Myelom (ICD-10 C90.0) in die Analyse eingeschlossen. Nicht berücksichtigt wurden Patienten mit asymptomatischen Multiplem Myelom (SMM) oder MGUS. Ebenfalls wurden keine Patienten mit solitärem Plasmozytom, Plasmazellleukämie oder ohne gesicherte Diagnose des Multiplen Myeloms eingeschlossen. Basierend auf den in den Patientenakten dokumentierten Daten wurde retrospektiv der gesamte Therapieverlauf der einzelnen anonymisierten Patienten in einem online Dokumentationsbogen erfasst (Oncology Information Service 2020).

Da die Zielpopulation von Ide-Cel lediglich behandlungsbedürftige Patienten mit Multiplem Myelom umfasst, werden in der Auswertung des TherapieMonitor Multiples Myelom ausschließlich Patienten berücksichtigt, die folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Diagnose „Multiples Myelom“ (ICD-10 C90.0)
- Laufende kausale Therapie in der Beobachtungsperiode (1. Halbjahr 2020) Jahr 2020.

Basierend auf diesen Patienten wird analysiert, wie viele dieser Patienten im Therapieverlauf bereits mindestens drei Vortherapien, einschließlich eines IMiD®, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten haben. Als eine Therapielinie werden im TherapieMonitor Multiples Myelom alle Therapiemaßnahmen definiert, die nach einer Therapieentscheidung durchgeführt werden, bis es zu einem erneuten Progress/Rezidiv kommt.

Im Analysezeitraum waren 3.278 Patienten mit behandlungsbedürftigem Multiplen Myelom dokumentiert (siehe Tabelle 3-10). Alle erfassten Patienten waren über 18 Jahre alt. Von diesen Patienten haben 499 Patienten (15,2 %) bereits drei oder mehr vorausgegangene Therapielinien erhalten und befinden sich somit zum Zeitpunkt der Analyse in vierter oder späterer Therapielinie. Von diesen Patienten wurden 370 Patienten (11,3 %) bereits mit mindestens einem PI und einem IMiD® behandelt. 5,2 % der Patienten haben zusätzlich einen Anti-CD38-Antikörper erhalten (Oncology Information Service 2020).

Tabelle 3-10: Patienten mit mindestens drei Vortherapien einschließlich eines IMiD®, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers im TherapieMonitor Multiples Myelom, 1. Halbjahr 2020

Kriterium	**Im Analysezeitraum behandelte Patienten N (%)**
Patienten mit Multiplem Myelom (ICD-10 90.0)	3.278 (100 %)
Patienten ≥ 18 Jahre	3.278 (100 %)
Davon in vierter oder späterer Therapielinie	499 (15,2 %)
Davon mit IMiD® und PI Vorbehandlung	370 (11,3 %)
Davon mit Anti-CD38-Antikörper Vorbehandlung	172 (5,2 %)
Anteil der Patienten mit Multiplem Myelom, die drei Vortherapien, einschließlich eines IMiD®, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten haben	**172 (5,2 %)**

Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision; IMiD®: Immunmodulator; N: Anzahl Patienten; PI: Proteasominhibitor

Quelle: Oncology Information Service 2020

Gemäß der Auswertung des TherapieMonitor Multiples Myelom beläuft sich der Anteil der Patienten, die im Rahmen von mindestens drei Vortherapien bereits einen IMiD®, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper erhalten haben, auf 5,2 % der Patienten. Diese Patienten repräsentieren die Größe der Zielpopulation von Ide-Cel, die im ersten Halbjahr 2020 aufgrund ihrer Erkrankung nach einem Progress bzw. einem Rezidiv der Erkrankung eine weitere Therapie erhielten. Es ist davon auszugehen, dass die Quantifizierung anhand des TherapieMonitor Multiples Myelom eine repräsentative und belastbare Schätzung der Zielpopulation von Ide-Cel darstellt.

Bezogen auf die in den Schritten 1 bis 3 ermittelte Anzahl der Patienten mit einem therapiebedürftigen Multiplen Myelom von 22.457 bis 23.119 Patienten beläuft sich die Anzahl der Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die bereits drei Vortherapien, einschließlich eines IMiD®, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten haben auf 1.168 bis 1.202 Patienten.

Schritt 5 – Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung

Für die Zielpopulation zu berücksichtigen sind ausschließlich Patienten, die in der GKV versichert sind. Für die Anzahl der GKV-Versicherten wurde die Angabe des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) sowie die Angaben zur Gesamtbevölkerung Deutschlands vom Deutschen Statistischen Bundesamt (Destatis) im selben Jahr herangezogen. Für das aktuell publizierte Jahr 2020 ergibt sich bei 73.274.131 gesetzlich Versicherten und einem Bevölkerungsstand von 83.155.031 Personen ein Anteil von 88,1 % Personen in der GKV (BMG 2021; Destatis 2021).

Es ergibt sich somit eine GKV-Zielpopulation von 1.029 bis 1.059 Patienten.

Zusammenfassung

Die GKV-Zielpopulation von Ide-Cel wurde schrittweise hergeleitet und liegt in einem Bereich zwischen 1.029 bis 1.059 Patienten (siehe Tabelle 3-11) (BMS 2021b).

Tabelle 3-11: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

	Population	**Anteil**	**Anzahl der Patienten[a]**
Schritt 1	Prognostizierte 10-Jahresprävalenz der Patienten mit ICD-10 C90 im Jahr 2021	100,0 %	32.220
Schritt 2	Patienten mit ICD-10 C90.0 (Multiples Myelom)	74,6 %	23.664
Schritt 3	Patienten mit therapiebedürftigem Multiplen Myelom	-	22.457 – 23.119
Schritt 4	Patienten, die bereits drei Vortherapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten haben	5,2 %	1.168 – 1.202
Schritt 5	Patienten in der GKV	88,1 %	1.029 – 1.059
Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation			**1.029 – 1.059**

a: Anzahl der Patienten kaufmännisch gerundet

Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), 10. Revision.
Quelle: BMS 2021b

Der Herleitung des Anteils der Zielpopulation ist mit Unsicherheiten verbunden, da keine Datenquellen vorliegen, welche die Zielpopulation direkt abbilden. Aus diesem Grund musste die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation näherungsweise anhand mehrerer Schritte hergeleitet werden. Für die Herleitung wurden die jeweils besten verfügbaren Datenquellen herangezogen. Allerdings sind diese aufgrund unterschiedlicher Erhebungsmethoden und Auswertungszeiträumen nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. Auch ist nicht abschließend bewertbar, inwiefern sich Analysen aus anderen Ländern auf den deutschen Versorgungskontext übertragen lassen.

Bei der herangezogenen Sekundärdatenanalyse und allen anderen Datenquellen handelt es sich um Stichproben, die einen Teil der jeweils betrachteten Population abbilden. Allerdings ist insbesondere bei der Sekundärdatenanalyse davon auszugehen, dass diese basierend auf der Beschreibung des Patientenkollektivs als repräsentativ für die Zielpopulation anzusehen ist und aufgrund der zugrundeliegenden Primärdatenquellen den deutschen Versorgungskontext adäquat widerspiegelt. Zusammenfassend stellt diese Auswertung die beste verfügbare Evidenz zur Schätzung der Patienten, die drei Vortherapien, einschließlich eines IMiD®, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten haben dar.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**	**Ausmaß des Zusatznutzens**	**Anzahl der Patienten in der GKV**
Ide-Cel (Abecma)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, 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.	Beträchtlich	1.029 – 1.059
Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; CD: Cluster of Differentiation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-12 angegebene Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl von gesetzlich versicherten Patienten in der Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Ide-Cel.

Es ergeben sich im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens keine Unterschiede für bestimmte Subgruppen innerhalb des Anwendungsgebietes (siehe Modul 4).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Die Beschreibung der Erkrankung sowie die Ableitung des therapeutischen Bedarfs erfolgte auf Basis aktueller nationaler und internationaler relevanter Leitlinien im Anwendungsgebiet sowie medizinischer Fachpublikationen. Der Identifikation der Quellen lag eine Recherche in den nationalen und internationalen Leitliniendatenbanken sowie den Internetseiten fachspezifischer Gesellschaften bzw. Arbeitsgemeinschaften zugrunde. Gesucht wurde sowohl nach dem deutschen als auch englischen indikationsspezifischen Überbegriff „Myelom“ bzw. „Myeloma“. Die Informationen wurden bis zum 12.11.2021 kontinuierlich durch orientierende Literaturrecherchen ergänzt.

Abschnitt 3.2.3

Zur Abschätzung der Prävalenz und Inzidenz des Multiplen Myeloms in Deutschland wurden die gemeinsame Publikation der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland (GEKID) und des ZfKD „Krebs in Deutschland für 2015/2016“ in der 12. Auflage des RKI Deutschland (RKI 2019) herangezogen sowie entsprechende Datenbankabfragen zu

spezifischen epidemiologischen Kennzahlen auf der Homepage des ZfKD (www.krebsdaten.de) durchgeführt.

Die letzte Abfrage der Datenbank sowie der Dokumente erfolgte am 12.11.2021.

Bei den Daten des RKI-Berichts handelt es sich um bevölkerungsbezogene Daten der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Derzeit ist noch keine flächendeckende und vollzählige Datenerfassung über die epidemiologischen Krebsregister erreicht, weshalb die vom RKI berichtete Zahl der jährlich in Deutschland neu aufgetretenen Krebserkrankungen mit einer gewissen Unsicherheit verbunden ist. Die Daten gelten mit einer geschätzten Vollzähligkeit von mindestens 90 % dennoch als allgemein akzeptierte Datenquelle.

Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5

Für die Ermittlung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde ausgehend von der laut RKI angegebenen Prävalenz eine schrittweise Eingrenzung der Patienten in Hinblick auf die Zielpopulation definierende Charakteristika vorgenommen.

Da spezifisch für die Zielpopulation „Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die bereits drei Vortherapien erhalten haben, einschließlich einem Immunmodulator, einem Proteasominhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper," keine epidemiologischen Maßzahlen zur Verfügung stehen, wurde eine Sekundärdatenanalyse durchgeführt, anhand derer sich die Patientenzahl in der Zielpopulation abschätzen lässt. Eine genaue Beschreibung der Datenquelle und angewandten Methodik ist im entsprechenden Bericht dokumentiert (Oncology Information Service 2020).

Die schrittweisen Berechnungen inklusive aller zugrundeliegenden Quellen sind in einer Excel-Tabelle dokumentiert (BMS 2021b).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Abedinpour F., Ostermann H., Straka C. et al. 2017. *Kapitel: Klinik, S. 70-76, in*: *Tumorzentrum München (Hrsg.), MANUAL Multiples Myelom, Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge,* 5. Aufl. W. Zuckschwerdt Verlag, München.
2. Acaster S., Gaugris S., Velikova G. et al. 2013. *Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-sectional survey.* Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer 21 (2), S. 599–607.

3. Agarwal A., Chow E., Bhutani M. et al. 2017. *Practical Considerations in Managing Relapsed Multiple Myeloma.* Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 17 (2), S. 69–77.
4. Attal M., Lauwers-Cances V., Hulin C. et al. 2017. *Lenalidomide, Bortezomib, and Dexamethasone with Transplantation for Myeloma.* The New England journal of medicine 376 (14), S. 1311–1320.
5. Barwick B. G., Gupta V. A., Vertino P. M. et al. 2019. *Cell of Origin and Genetic Alterations in the Pathogenesis of Multiple Myeloma.* Frontiers in immunology 2019 (10), S. 1121.
6. Benmebarek M.-R., Karches C. H., Cadilha B. L. et al. 2019. *Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells.* International journal of molecular sciences 20 (6), S. 1283–3003.
7. Bianchi G. und Munshi N. C. 2015. *Pathogenesis beyond the cancer clone(s) in multiple myeloma.* Blood 125 (20), S. 3049–3058.
8. Birgegard G., Gascon P. und Ludwig H. 2006. *Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European CANCER ANAEMIA SURVEY.* European Journal of Haematology 77 (5), S. 378–386.
9. Blade J. und Rosinol L. 2007. *Complications of multiple myeloma.* Hematology/oncology clinics of North America 21 (6), S. 1231-46.
10. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021a. *Datenbankabfrage Landeskrebsregister Deutschland*.
11. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021b. *Epidemilogisches Modell zur Berechnung der Patientenzahl in der Zielpopulation*. Data on file.
12. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021c. *Fachinformation ABECMA® 260–500 x 10^6 Zellen Infusionsdispersion*: *Stand November 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 30.11.2021.
13. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021d. *Fachinformation REVLIMID® Hartkapseln*: *Stand September 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.11.2021.
14. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2021. *Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020*. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2020_CPS_bf.pdf, abgerufen am: 09.07.2021.
15. Carpenter R. O., Evbuomwan M. O., Pittaluga S. et al. 2013. *B-cell maturation antigen is a promising target for adoptive T-cell therapy of multiple myeloma.* Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research 19 (8), S. 2048–2060.

16. Chari A., Vogl D. T., Gavriatopoulou M. et al. 2019. *Oral Selinexor-Dexamethasone for Triple-Class Refractory Multiple Myeloma.* The New England journal of medicine 381 (8), S. 727–738.
17. Cho S.-F., Anderson K. C. und Tai Y.-T. 2018. *Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy.* Frontiers in immunology 9 (1821), S. 1-15.
18. Cohen A. D. 2018. *CAR T Cells and Other Cellular Therapies for Multiple Myeloma: 2018 Update.* American Society of Clinical Oncology educational book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting 2018 (38), S. e6-e15.
19. Colombo M., Giannandrea D., Lesma E. et al. 2019. *Extracellular Vesicles Enhance Multiple Myeloma Metastatic Dissemination.* International journal of molecular sciences 20 (13), S. 3236.
20. Cook G. und Campbell J. D. 1999. *Immune regulation in multiple myeloma: the host-tumour conflict.* Blood reviews 13 (3), S. 151–162.
21. D'Agostino M. und Raje N. 2020. *Anti-BCMA CAR T-cell therapy in multiple myeloma: can we do better?* Leukemia 34 (1), S. 21–34.
22. Delgado-Calle J., Bellido T. und Roodman G. D. 2014. *Role of osteocytes in multiple myeloma bone disease.* Current opinion in supportive and palliative care 8 (4), S. 407–413.
23. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) 2018. *Multiples Myelom*: *Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen*. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html, abgerufen am: 12.11.2021.
24. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2020. *Amyloidose (Leichtketten (AL) - Amyloidose)*: *Leitlinie*. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose/@@guideline/html/index.html, abgerufen am: 12.11.2021.
25. Dhanasiri S., Hollier-Hann G., Stothard C. et al. 2021. *Treatment Patterns and Outcomes in Triple-Class Exposed Patients With Relapsed and Refractory Multiple Myeloma: Findings From the Multinational ITEMISE Study.* Clinical therapeutics 2021 (November 2021), S. 1-17.
26. Dimopoulos M. A., Moreau P., Terpos E. et al. 2021. *Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up.* HemaSphere 5 (2), S. e528.

27. Dimopoulos M. A., Moulopoulos A., Smith T. et al. 1993. *Risk of disease progression in asymptomatic multiple myeloma.* The American journal of medicine 94 (1), S. 57–61.

28. Dimopoulos M. A., Orlowski R. Z., Facon T. et al. 2015a. *Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma.* Haematologica 100 (1), S. 100–106.

29. Dimopoulos M. A., Weisel K. C., Song K. W. et al. 2015b. *Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone.* Haematologica 100 (10), S. 1327–1333.

30. Dispenzieri A. und Kyle R. A. 2005. *Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders.* Best practice & research. Clinical haematology 18 (4), S. 673–688.

31. Durie B. G. 2001. *The epidemiology of multiple myeloma.* Seminars in hematology 38, S. 1–5.

32. Eby C. S. 2007. *Bleeding and thrombosis risks in plasma cell dyscrasias.* Hematology. American Society of Hematology. Education Program -, S. 158–164.

33. Engelhardt M., Ihorst G., Singh M. et al. 2020. *Real-World Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Myeloma From Germany.* Clinical lymphoma, myeloma & leukemia 21 (2), S. e160-e175.

34. European Medicines Agency (EMA) 2021. *Nexpovio : EPAR - Product information*: *ANNEX I SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC)*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/nexpovio-epar-medicine-overview_en-1.pdf, abgerufen am: 12.11.2021.

35. Fonseca R., Abouzaid S., Bonafede M. et al. 2017. *Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000-2014.* Leukemia 31 (9), S. 1915–1921.

36. Gandhi U. H., Cornell R. F., Lakshman A. et al. 2019. *Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy.* Leukemia 33 (9), S. 2266–2275.

37. Gerecke C., Fuhrmann S., Strifler S. et al. 2016. *The Diagnosis and Treatment of Multiple Myeloma.* Deutsches Arzteblatt international 113 (27-28), S. 470–476.

38. GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK) 2021. *Fachinformation BLENREP 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung*: *Stand Juni 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.11.2021.

39. Goldschmidt H., Ashcroft J., Szabo Z. et al. 2019. *Navigating the treatment landscape in multiple myeloma: which combinations to use and when?* Annals of hematology 98 (1), S. 1–18.

40. Goldschmidt H., Raab M.-S., Neben K. et al. 2014. *Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom.* Der Onkologe 20 (3), S. 250–256.

41. Greipp P. R., San Miguel J., Durie B. G. M. et al. 2005. *International staging system for multiple myeloma.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 23 (15), S. 3412–3420.

42. Hajek R. 2013. *Strategies for the Treatment of Multiple Myeloma in 2013: Moving Toward the Cure*, in: Hajek R. (Hrsg.), *Multiple Myeloma - A Quick Reflection on the Fast Progress*. InTech, n.a.

43. Hájek R., Masszi T., Petrucci M. T. et al. 2017. *A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS).* Leukemia 31 (1), S. 107–114.

44. Horny H. P., Sotlar K., Straka C. et al. 2017. *Kapitel: Formenkreis der Plasmazellneoplasien, S. 23-29, in: Tumorzentrum München (Hrsg.), MANUAL Multiples Myelom - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge,* 5. Aufl. W. Zuckschwerdt Verlag, München.

45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2015. *IQWiG Berichte - Nr. 351, Pomalidomid - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*: *Stand 23.12.2015*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A16-07_Pomalidomid_Addendum-zum-Auftrag-A15-42.pdf, abgerufen am: 15.11.2021.

46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016a. *IQWiG Berichte - Nr. 367, Carfilzomib - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V*: *Stand 25.02.2016*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/G15-16_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf, abgerufen am: 15.11.2021.

47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2016b. *IQWiG Berichte - Nr. 452, Carfilzomib (Multiples Myelom, Kombination mit Dexamethason allein) - Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V*: *Stand 27.10.2016*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/G16-11_Carfilzomib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf, abgerufen am: 15.11.2021.

48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2018. *IQWiG Berichte - Nr. 698, Daratumumab (multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*: *Stand 20.12.2018*. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A18-66_Daratumumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf, abgerufen am: 15.11.2021.

49. Jagannath S., Lin Y., Goldschmidt H. et al. 2021. *KarMMa-RW: comparison of idecabtagene vicleucel with real-world outcomes in relapsed and refractory multiple myeloma.* Blood cancer journal 11 (6), S. 116.

50. Jia Y., Chng W.-J. und Zhou J. 2019. *Super-enhancers: critical roles and therapeutic targets in hematologic malignancies.* Journal of hematology & oncology 12 (1), S. 77.

51. Kortüm K. M., Mai E. K., Hanafiah N. H. et al. 2016. *Targeted sequencing of refractory myeloma reveals a high incidence of mutations in CRBN and Ras pathway genes.* Blood 128 (9), S. 1226–1233.

52. Kristinsson S. Y., Holmberg E. und Blimark C. 2013. *Treatment for high-risk smoldering myeloma.* The New England journal of medicine 369 (18), S. 1762–1763.

53. Kumar S., Paiva B., Anderson K. C. et al. 2016. *International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma.* The Lancet Oncology 17 (8), S. e328-e346.

54. Kumar S. K., Dimopoulos M. A., Kastritis E. et al. 2017. *Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study.* Leukemia 31 (11), S. 2443–2448.

55. Kumar S. K., Dispenzieri A., Lacy M. Q. et al. 2014. *Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients.* Leukemia 28 (5), S. 1122–1128.

56. Kumar S. K., Lee J. H., Lahuerta J. J. et al. 2012. *Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study.* Leukemia 26 (1), S. 149–157.

57. Kumar S. K., Rajkumar S. V., Dispenzieri A. et al. 2008. *Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies.* Blood 111 (5), S. 2516–2520.

58. Kumar S. K., Therneau T. M., Gertz M. A. et al. 2004. *Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma.* Mayo Clinic proceedings 79 (7), S. 867–874.

59. Kyle R. A., Remstein E. D., Therneau T. M. et al. 2007. *Clinical Course and Prognosis of Smoldering (Asymptomatic) Multiple Myeloma.* New England Journal of Medicine 356 (25), S. 2582–2590.

60. Lakshman A., Rajkumar S. V., Buadi F. K. et al. 2018. *Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria.* Blood cancer journal 8 (6), S. 59.

61. Lancman G., Tremblay D., Barley K. et al. 2017. *The effect of novel therapies in high-molecular-risk multiple myeloma.* Clinical advances in hematology & oncology : H&O 15 (11), S. 870–879.

62. Landgren O. und Iskander K. 2017. *Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes.* Journal of internal medicine 281 (4), S. 365–382.

63. Larocca A., Mina R., Gay F. et al. 2017. *Emerging drugs and combinations to treat multiple myeloma.* Oncotarget 8 (36), S. 60656–60672.

64. Lonial S., Lee H. C., Badros A. et al. 2020. *Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study.* The Lancet Oncology 21 (2), S. 207–221.

65. Lonial S., Weiss B. M., Usmani S. Z. et al. 2016. *Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial.* Lancet (London, England) 387 (10027), S. 1551–1560.

66. Meadows J. P. und Mark T. M. 2013. *Management of double-refractory multiple myeloma.* Current hematologic malignancy reports 8 (4), S. 253–260.

67. Mikhael J. 2020. *Treatment Options for Triple-class Refractory Multiple Myeloma.* Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia 20 (1), S. 1–7.

68. Mikulasova A., Wardell C. P., Murison A. et al. 2017. *The spectrum of somatic mutations in monoclonal gammopathy of undetermined significance indicates a less complex genomic landscape than that in multiple myeloma.* Haematologica 102 (9), S. 1617–1625.

69. Mitchell J. S., Li N., Weinhold N. et al. 2016. *Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for multiple myeloma.* Nature communications 7, S. 12050.

70. Mithraprabhu S., Khong T., Ramachandran M. et al. 2017. *Circulating tumour DNA analysis demonstrates spatial mutational heterogeneity that coincides with disease relapse in myeloma.* Leukemia 31 (8), S. 1695–1705.

71. Moreau P., Cavo M., Sonneveld P. et al. 2014. *Combination of international scoring system 3, high lactate dehydrogenase, and t(4;14) and/or del(17p) identifies patients with multiple myeloma (MM) treated with front-line autologous stem-cell transplantation at high risk of early MM progression-related death.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 32 (20), S. 2173–2180.

72. Morgan G. J., Walker B. A. und Davies F. E. 2012. *The genetic architecture of multiple myeloma.* Nature reviews. Cancer 12 (5), S. 335–348.

73. Munshi N. C., Anderson L. D., Shah N. et al. 2021. *Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma.* The New England journal of medicine 384 (8), S. 705–716.

74. Munshi N. C., Avet-Loiseau H., Rawstron A. C. et al. 2017. *Association of Minimal Residual Disease With Superior Survival Outcomes in Patients With Multiple Myeloma: A Meta-analysis.* JAMA oncology 3 (1), S. 28–35.

75. Noonan K. und Borrello I. 2011. *The immune microenvironment of myeloma.* Cancer microenvironment : official journal of the International Cancer Microenvironment Society 4 (3), S. 313–323.

76. Oncology Information Service 2020. *TherapieMonitor: Multiples Myelom*. Vertraulich.

77. Palumbo A., Avet-Loiseau H., Oliva S. et al. 2015. *Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 33 (26), S. 2863–2869.

78. Palumbo A., Rajkumar S. V., San Miguel J. F. et al. 2014. *International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation.* Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 32 (6), S. 587–600.

79. Pratt G., Goodyear O. und Moss P. 2007. *Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma.* British journal of haematology 138 (5), S. 563–579.

80. Raje N., Berdeja J., Lin Y. et al. 2019. *Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma.* The New England journal of medicine 380 (18), S. 1726–1737.

81. Rajkumar S. V. 2016. *Myeloma today: Disease definitions and treatment advances.* American journal of hematology 91 (1), S. 90–100.

82. Rajkumar S. V. 2020. *Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management.* American journal of hematology 95 (5), S. 548–567.

83. Rajkumar S. V., Dimopoulos M. A., Palumbo A. et al. 2014. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma.* The Lancet Oncology 15 (12), S. e538-e548.

84. Rajkumar S. V., Harousseau J.-L., Durie B. et al. 2011. *Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1.* Blood 117 (18), S. 4691–4695.

85. Rasche L., Chavan S. S., Stephens O. W. et al. 2017. *Spatial genomic heterogeneity in multiple myeloma revealed by multi-region sequencing.* Nature communications 8 (1), S. 268.

86. Rasche L. und Weinhold N. 2019. *Pathogenese des Multiplen Myeloms.* Der Internist 60 (1), S. 3–9.

87. Ravindran A., Bartley A. C., Holton S. J. et al. 2016. *Prevalence, incidence and survival of smoldering multiple myeloma in the United States.* Blood cancer journal 6 (10), S. e486.

88. Richardson P. G., Delforge M., Beksac M. et al. 2012. *Management of treatment-emergent peripheral neuropathy in multiple myeloma.* Leukemia 26 (4), S. 595–608.

89. Robak P., Drozdz I., Szemraj J. et al. 2018. *Drug resistance in multiple myeloma.* Cancer treatment reviews 70, S. 199–208.

90. Robert Koch-Institut (RKI) 2019. *Krebs in Deutschland für 2015/2016*. 12. Ausgabe. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile, abgerufen am: 12.11.2021.

91. Schmidmaier R., Bassermann F. und Lamerz R. 2017. *Kapitel: Klinisch relevante Grundzüge zur Pathogenese, in*: *Tumorzentrum München (Hrsg.), MANUAL Multiples Myelom - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge,* 5. Aufl. W. Zuckschwerdt Verlag, München.

92. Schütt P., Brandhorst D., Stellberg W. et al. 2006. *Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections.* Leukemia & lymphoma 47 (8), S. 1570–1582.

93. Seckinger A., Delgado J. A., Moser S. et al. 2017. *Target Expression, Generation, Preclinical Activity, and Pharmacokinetics of the BCMA-T Cell Bispecific Antibody EM801 for Multiple Myeloma Treatment.* Cancer cell 31 (3), S. 396–410.

94. Shah N., Rochlani Y., Pothineni N. V. et al. 2016. *Burden of arrhythmias in patients with multiple myeloma.* International journal of cardiology 2016 (203), S. 305–306.

95. Short K. D., Rajkumar S. V., Larson D. et al. 2011. *Incidence of extramedullary disease in patients with multiple myeloma in the era of novel therapy, and the activity of pomalidomide on extramedullary myeloma.* Leukemia 25 (6), S. 906–908.

96. Siegel D. S. 2012. *Relapsed/Refractory multiple myeloma: defining refractory disease and identifying strategies to overcome resistance.* Seminars in hematology 49 Suppl 1, S. S3-15.

97. Sonneveld P. und Broijl A. 2016. *Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma.* Haematologica 101 (4), S. 396–406.

98. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2021. *Bevölkerungsstand. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit-2020.html?view=main[Print], abgerufen am: 12.11.2021.

99. Straka C., Oduncu F. S. und Dietzfelbinger H. 2017. *Kapitel: Therapeutisches Konzept, S. 91-93, in: Tumorzentrum München (Hrsg.) MANUAL Multiples Myelom - Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge,* 5. Aufl. W. Zuckschwerdt Verlag, München.

100. Terpos E., Christoulas D., Gavriatopoulou M. et al. 2017. *Mechanisms of bone destruction in multiple myeloma.* European journal of cancer care 26 (6), S. e12761.

101. Terpos E., Kleber M., Engelhardt M. et al. 2015. *European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications.* Haematologica 100 (10), S. 1254–1266.

102. Usmani S., Ahmadi T., Ng Y. et al. 2016a. *Analysis of Real-World Data on Overall Survival in Multiple Myeloma Patients With ≥3 Prior Lines of Therapy Including a Proteasome Inhibitor (PI) and an Immunomodulatory Drug (IMiD), or Double Refractory to a PI and an IMiD.* The oncologist 21 (11), S. 1355–1361.

103. Usmani S. Z., Heuck C., Mitchell A. et al. 2012. *Extramedullary disease portends poor prognosis in multiple myeloma and is over-represented in high-risk disease even in the era of novel agents.* Haematologica 97 (11), S. 1761–1767.

104. Usmani S. Z., Weiss B. M., Plesner T. et al. 2016b. *Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma.* Blood 128 (1), S. 37–44.

105. Watson J. C. und Dyck P. J. B. 2015. *Peripheral Neuropathy: A Practical Approach to Diagnosis and Symptom Management.* Mayo Clinic proceedings 90 (7), S. 940–951.

106. Yang W.-C. und Lin S.-F. 2015. *Mechanisms of Drug Resistance in Relapse and Refractory Multiple Myeloma.* BioMed research international 2015, S. 341430.

107. Yong K., Delforge M., Driessen C. et al. 2016. *Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice.* British journal of haematology 175 (2), S. 252–264.

108. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) 2021. *Datenbankabfrage Multiples Myelom (ICD-10 C90)*. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de, abgerufen am: 12.11.2021.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient ***pro Jahr****, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage* ***pro Jahr*** *an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung

grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-13: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ide-Cel				
Idecabtagen vicleucel (Abecma)	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.	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von 420 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen innerhalb eines Bereichs von 260 x 10^6 – 500 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen.	1 (Einmalige Infusion)	1 (Einmalige Infusion)
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; ggf.: Gegebenenfalls; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel Quelle: BMS 2021b				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zum Behandlungsmodus, zur Dauer der Anwendung als auch das Dosierungsschema von Ide-Cel, wie in Tabelle 3-13 und Tabelle 3-14 dargestellt, richten sich nach der Fachinformation von Abecma zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung (BMS 2021b).

Ide-Cel 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 (BMS 2021b).

Ide-Cel ist eine genetisch modifizierte, autologe Immuntherapie, bestehend aus humanen T-Zellen, die mit einem lentiviralen Vektor (LVV) transduziert wurden, der für einen chimären Antigenrezeptor (CAR) kodiert, welcher das B-Zell-Reifungsantigen erkennt. Die Gabe von Ide-Cel erfolgt als einmalige Infusion.

In der Fachinformation ist eine patientenspezifisch hergestellte, einmalige Infusion mit einer Zieldosis von 420 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen innerhalb eines Bereichs von 260 x 10^6 bis 500 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen angegeben.

Aufgrund der einmaligen Infusion ergibt sich pro Patient eine Behandlung bzw. ein Behandlungstag im ersten Behandlungsjahr. Es erfolgen keine weiteren Gaben in den Folgejahren.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-13). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behandlungsmodus**	**Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ide-Cel			
Idecabtagen vicleucel (Abecma)	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.	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von 420 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen innerhalb eines Bereichs von 260 x 10^6 – 500 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen.	1 (Einmalige Infusion im 1. Behandlungsjahr)
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; ggf.: Gegebenenfalls; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel Quelle: BMS 2021b			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Behand-lungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)**	**Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)**	**Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne)** **(gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen An-wendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ide-Cel				
Idecabtagen vicleucel (Abecma, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA), PZN 16848643	Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasom-inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheits-progression gezeigt haben.	1 (Einmalige Infusion im 1. Behand-lungsjahr)	Eine patienten-spezifische Infusion mit einer Zieldosis von 420 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen innerhalb eines Bereichs von 260 x 10^6 – 500 x 10^6 lebens-fähigen CAR-positiven T-Zellen.	Eine patientenspezifische Infusion mit einer Zieldosis von 420 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen innerhalb eines Bereichs von 260 x 10^6 – 500 x 10^6 lebensfähigen CAR-positive T-Zellen. (≙ eine patientenspezifische Einzeldosis zur Infusion enthält eine Dispersion von lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen in einer chargenabhängigen Konzentration in einem oder mehreren Infusionsbeuteln.)

Abkürzungen: CAR: Chimärer Antigenrezeptor (Chimeric Antigen Receptor); CD: Cluster of Differentiation; Co.: Compagnie; ggf.: Gegebenenfalls; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; KGaA: Kommanditgesellschaft auf Aktien; PZN: Pharmazentralnummer

Quelle: BMS 2021b

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des Jahresverbrauchs in Tabelle 3-15 basiert auf den Angaben in der Fachinformation von Ide-Cel und auf den daraus abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr (siehe Tabelle 3-14).

Der Jahresverbrauch pro Patient wird in per Infusion verabreichten lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen angegeben.

Gemäß Fachinformation erfolgt die Gabe von Ide-Cel als patientenspezifische einmalige Infusion mit einer Zieldosis von 420 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen innerhalb eines Bereichs von 260 x 10^6 bis 500 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen. Aufgrund der einmaligen Infusion ergibt sich pro Patient ein entsprechender Jahresverbrauch von einer patientenspezifischen Infusion mit 420 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen als Zieldosis, wobei ein Bereich von 260 x 10^6 bis 500 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen als einmalige Infusion im ersten Behandlungsjahr möglich ist.

Eine patientenspezifische Einzeldosis zur Infusion besteht aus einer Dispersion von lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen in einem oder mehreren Infusionsbeuteln.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-16: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Kosten pro Packung (z. B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)**	**Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel		
Ide-Cel		
Idecabtagen vicleucel (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA), PZN 16848643, Infusionsdispersion	350.000,00 € [a] für eine patientenspezifische Infusion (Idecabtagen vicleucel 260 – 500 Mio. Zellen Infusionsdispersion, 1 St)	350.000,00 € [b] für eine patientenspezifische Infusion
a: Ide-Cel ist ausschließlich als Klinikpackung verfügbar. Es wird der Klinik-Einkaufspreis in Höhe von 350.000,00 € dargestellt. Ide-Cel ist von der Umsatzsteuer befreit und es fällt kein Großhandelszuschlag an, da Ide-Cel nicht über den Großhandel vertrieben wird. b: Für Ide-Cel fallen kein gesetzlicher Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V und kein Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % für patentgeschützte nicht festbetragsgebundene Produkte des pharmazeutischen Unternehmers an. Abkürzungen: Co.: Compagnie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; KGaA: Kommanditgesellschaft auf Aktien; Mio.: Millionen; PZN: Pharmazentralnummer; St: Stück; z. B.: Zum Beispiel Quelle: Lauer-Fischer 2021		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-16 sind die Arzneimittelkosten für Ide-Cel dargestellt, im Folgenden als GKV-Kosten bezeichnet. Die Angaben entsprechen den Arzneimittelpreisen der Lauer-Taxe mit Stand 15.11.2021 (Lauer-Fischer 2021).

Die Ermittlung der Jahrestherapiekosten von Ide-Cel erfolgt auf Basis von Klinikpackungen, da die Infusionsdispersion ausschließlich als Klinikpackung verfügbar ist. Entsprechend wird in Tabelle 3-16 der Klinik-Einkaufspreis dargestellt.

Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Ide-Cel wird Abecma mit einer Infusionsdispersion mit einer Zieldosis von 420 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen innerhalb eines Bereichs von 260 x 10^6 bis 500 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen in einem oder mehreren Infusionsbeuteln herangezogen.

Ide-Cel wird nicht über den Großhandel vertrieben, somit fällt kein Großhandelszuschlag an. Die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V, d. h. der Apothekenabschlag in Höhe von 1,77 € sowie der Herstellerrabatt in Höhe von 7 % des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmers, fallen für Ide-Cel nicht an. Weiterhin ist Ide-Cel von der Umsatzsteuer befreit. Für die weitere Berechnung der Jahrestherapiekosten wird daher gemäß den Angaben der Lauer-Taxe der Klinik-Einkaufspreis in Höhe von 350.000,00 € herangezogen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.**	**Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr**
Zu bewertendes Arzneimittel				
Ide-Cel				
Idecabtagen vicleucel (Abecma, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA), PZN 16848643, Infusionsdispersion	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.	*Zusätzliche GKV-Leistung:* Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid 300 mg/m² KOF i.v.	3 x vor Infusion mit Ide-Cel	3
		Zusätzliche GKV-Leistung: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin 30 mg/m² KOF i.v.	3 x vor Infusion mit Ide-Cel	3
		Zusätzliche GKV-Leistung: Prämedikation[a]: Paracetamol 500 mg – 1.000 mg p. o.	Einmalig vor Infusion mit Ide-Cel	Einmalig vor Infusion
		Zusätzliche GKV-Leistung: Prämedikation[a]: H1-Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) 12,5 mg i.v. oder 25 mg – 50 mg p. o.	Einmalig vor Infusion mit Ide-Cel	Einmalig vor Infusion
		Sonstige GKV-Leistung: Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	1 x vor jeder Infusion mit Cyclophosphamid (3 x vor Infusion mit Ide-Cel)	3
			1 x vor jeder Infusion mit Fludarabin (3 x vor Infusion mit Ide-Cel)	3

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Anmerkung zu KOF: Das Statistische Bundesamt legt auf Basis des Mikrozensus 2013 – 2017 für Erwachsene ein mittleres KG von 77 kg zugrunde. Hieraus lässt sich anhand der Dubois-Formel eine durchschnittliche KOF von 1,9 m² berechnen. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von KOF wurden diese durchschnittlichen Körpermaße angenommen (Destatis 2019; Du Bois 1989). a: Ide-Cel ist ausschließlich als Klinikpackung verfügbar. Folglich wird im Weiteren eine stationäre Anwendung angenommen. Die Kosten für die vor der Administration von Ide-Cel empfohlene Prämedikation sind im Rahmen der anfallenden Kosten für einen Aufenthalt zur stationären Infusion von Ide-Cel abgegolten und werden deshalb nicht bei der weiteren Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie der Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patienten für Ide-Cel dargestellt. Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; Co.: Compagnie; etc.: Et cetera; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel, i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; KGaA: Kommanditgesellschaft auf Aktien; KOF: Körperoberfläche; m^2: Quadratmeter; mg: Milligramm; p. o.: Peroral; PZN: Pharmazentralnummer Quellen: Accord Healthcare GmbH 2017; Baxter Oncology 2015; BMS 2021b				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

In Tabelle 3-17 werden alle zusätzlich notwendigen sowie sonstigen GKV-Leistungen, die im Rahmen der Behandlungen mit Ide-Cel gemäß der Fachinformationen nötig sind, dargestellt. Im Folgenden werden diese zusätzlich notwendigen sowie sonstigen GKV-Leistungen näher erläutert.

Es werden nur Kosten für zusätzlich notwendige und/oder sonstige GKV-Leistungen, die unmittelbar mit der Anwendung des Arzneimittels in Zusammenhang stehen, berücksichtigt. Nicht berücksichtigt werden ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse/Infusionsbesteck), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs/des Krankheitsverlaufs und Leistungen ohne regelhafte Unterschiede zwischen einzelnen Wirkstoffen und ihren Kombinationspartnern wie insbesondere die hämatologische, onkologische Zusatzpauschale.

Das Statistische Bundesamt legt auf Basis des Mikrozensus 2017 für Erwachsene ein mittleres Körpergewicht (KG) von 77 kg zugrunde. Hieraus lässt sich anhand der Dubois-Formel eine durchschnittliche Körperoberfläche (KOF) von 1,9 m² berechnen. Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körperoberfläche werden für die weiteren Berechnungen des Verbrauchs pro Gabe diese durchschnittlichen Körpermaße angenommen (Destatis 2019; Du Bois 1989).

Gemäß der Fachinformation von Abecma sind im Zusammenhang mit der Anwendung von Ide-Cel eine Leukapherese sowie eine Chemotherapie zur Lymphozytendepletion (Lymphodepleting Chemotherapy, LDC) bestehend aus Cyclophosphamid und Fludarabin notwendig. Zudem sollte vor der Infusion der CAR-T-Zellen eine Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin oder einem H1-Antihistaminikum gegeben werden (BMS 2021b).

In den jüngsten Beschlüssen des G-BA zu den Nutzenbewertungsverfahren der CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel, Axicabtagen-Ciloleucel und autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen, bei denen ebenso eine Leukapherese und eine LDC notwendig ist, als auch eine Prämedikation vor der Infusion der CAR-T-Zellen empfohlen wird, wurden ausschließlich die Arzneimittelkosten von Fludarabin und Cyclophosphamid für die LDC sowie die gemäß Hilfstaxe anfallenden Zuschläge für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung als zusätzlich notwendige bzw. sonstige GKV-Leistungen veranschlagt (G-BA 2019, 2020, 2021a). Diesem Vorgehen wird zur Berechnung der zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen sowie zur weiteren Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient für Ide-Cel gefolgt.

Leukapherese:

Vor der Herstellung von Ide-Cel erfolgt eine Leukapherese zur Entnahme von mononukleären Zellen des peripheren Blutes (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMC) des Patienten. Im Rahmen der Nutzenbewertungsverfahren der CAR-T-Zelltherapien Tisagenlecleucel und Axicabtagen-Ciloleucel hat der G-BA beschlossen, dass die Leukapherese Teil der Herstellung des Arzneimittels nach § 4 Abs. 14 Arzneimittelgesetz (AMG) ist und daher diesbezüglich keine weiteren Kosten für das zu bewertende Arzneimittel zu berücksichtigen sind (G-BA 2019, 2020). Aus diesem Grund werden die Kosten der Leukapherese bei der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie der weiteren Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patienten für Ide-Cel nicht dargestellt.

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion:

Vor der Infusion mit Ide-Cel sollte gemäß Fachinformation von Abecma eine LDC durchgeführt werden. Das empfohlene Therapieschema umfasst die intravenöse (i.v.) Gabe von Cyclophosphamid 300 mg/m^2 KOF sowie von Fludarabin 30 mg/m^2 KOF jeweils über drei Tage (BMS 2021b). Neben den Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid und Fludarabin sind bei jeder Applikation von Fludarabin sowie Cyclophosphamid sonstige GKV-Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung, die der Hilfstaxe entnommen werden können, zu berücksichtigen (Accord Healthcare GmbH 2017; Baxter Oncology 2015; GKV-Spitzenverband 2021).

Prämedikation:

Gemäß Fachinformation sollte vor der Infusion mit Ide-Cel eine Prämedikation mit Paracetamol (500 mg bis 1.000 mg peroral (p. o.)) und Diphenhydramin (12,5 mg i.v. oder 25 mg bis 50 mg p. o.) oder einem anderen H1-Antihistaminikum erfolgen (BMS 2021b).

Die Kosten für die vor der Administration von Ide-Cel empfohlene Prämedikation (Paracetamol und Diphenhydramin oder ein alternatives H1-Antihistaminikum) sind von der Diagnosis Related Group (DRG)-Fallpauschale für die Behandlung im qualifizierten Behandlungszentrum umfasst und werden deshalb nicht bei der weiteren Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie der Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patienten für Ide-Cel-dargestellt.

DRG-Fallpauschalen:

Der DRG-Fallpauschalenkatalog bildet die Behandlung mit einer CAR-T-Zelltherapie bzw. die Behandlung mit Ide-Cel bisher nicht mit einer spezifischen DRG ab. Somit ist nicht explizit definiert, über welche DRG diese Leistungen im vorliegenden Anwendungsgebiet abgerechnet werden. Die anfallenden DRG-Kosten pro Patient können daher variieren. Zudem decken etwaige DRG-Kosten ggf. nicht nur die Therapie mit Ide-Cel, sondern auch aller weiteren Prozeduren ab, die für die jeweilige DRG kodiert werden (IQWiG 2019). Insgesamt sind daher die stationär anfallenden Kosten für die Therapie mit Ide-Cel nicht bewertbar. Sie werden deshalb nicht in der Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie der weiteren Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patient für Ide-Cel dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-17 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro** [c]
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	
Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid 300 mg/m² KOF i.v. (ENDOXAN, Baxter Deutschland GmbH Medication Delivery), PZN 00334480, AVP: 60,98 € (200 mg Cyclophosphamid, 10 St, Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung), GKV-Kosten pro Packung: 56,44 € [1,77 € [a]; 2,77 € [b]]	16,92 €

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	**Kosten pro Leistung in Euro** [c]
Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin 30 mg/m² KOF i.v. (FLUDARABIN ACCORD, Accord Healthcare GmbH), PZN 11123929 AVP: 118,26 € (50 mg Fludarabinphosphat), 1 St, Konzentrat zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung), GKV-Kosten pro Packung: 111,40 € [1,77 € [a]; 5,09 € [b]]	222,80 €
Sonstige GKV-Leistungen	
Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	81,00 €
a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € pro Packung für verschreibungspflichtige Präparate) b: Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % für patentgeschützte nicht festbetragsgebundene Produkte des pharmazeutischen Unternehmers (6 % für patentfreie, wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Arzneimittel), ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % für nicht festbetragsgebundene generische Arzneimittel) c: Handelt es sich bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen um ein Arzneimittel, werden in Tabelle 3-18 zwar die Kosten pro GKV-Leistung dargestellt, für die weiteren Berechnungen der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20 wird hingegen die benötigte Anzahl an Packungen, die zur Deckung des Jahresverbrauchs nötig ist, einbezogen. Abkürzungen: AVP: Apothekenverkaufspreis; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; i.v.: Intravenös, KOF: Körperoberfläche; m²: Quadratmeter; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer; St: Stück Quellen: GKV-Spitzenverband 2021; Lauer-Fischer 2021	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-18 werden die Kosten pro Leistung für die zusätzlich notwendigen sowie wie für sonstigen GKV-Leistungen dargestellt. Handelt es sich bei den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen um ein Arzneimittel für die LDC im Rahmen einer CAR-T-Zelltherapie mit Ide-Cel, werden in Tabelle 3-18 zwar die Kosten pro GKV-Leistung dargestellt, für die weiteren Berechnungen der Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20 wird hingegen die benötigte Anzahl an Packungen, die zur Deckung des Jahresverbrauchs nötig ist, einbezogen.

Zur Kostenermittlung der Arzneimittel werden die aktuellen Produkt- und Preisdaten der Lauer-Taxe mit Stand 15.11.2021 herangezogen (Lauer-Fischer 2021). In Tabelle 3-18 sind die Apothekenverkaufspreise (AVP) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V dargestellt. Importarzneimittel, Musterpackungen, Klinikpackungen und Packungen, die außer Vertrieb gemeldet sind, werden an dieser Stelle nicht berücksichtigt.

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 Arzneimittelpreisverordnung), Anlage 3 Preisbildung für parentale Lösungen, Teil 2) wird zur Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Kosten von Arzneimitteln nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise erfolgt die Kostendarstellung auf Basis der in der Lauer-Taxe gelisteten AVP. 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 Hilfstaxe. Der G-BA nennt dieses Vorgehen eine geeignete Grundlage für eine standardisierte Berechnung, auch wenn damit nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten erfolgt (G-BA 2021b).

Vom jeweiligen AVP werden die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte gemäß §§ 130 und 130a SGB V abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 1,77 € für verschreibungspflichtige Präparate

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 7 % für patentgeschützte nicht festbetragsgebundene Produkte des pharmazeutischen Unternehmers (6 % für patentfreie, wirkstoffgleiche nicht festbetragsgebundene Arzneimittel); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % für nicht festbetragsgebundene generische Arzneimittel)

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)

- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %)

Sofern Festbeträge nach § 35 SGB V vorhanden sind, werden diese herangezogen.

Bei Präparaten, die keiner Festbetragsregelung unterliegen, wird das jeweils verordnungsfähige zweckmäßigste und wirtschaftlichste Arzneimittel verwendet, das zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Jahresverbrauchs geeignet ist.

Ergibt sich bei einer ambulanten Behandlung und aufgrund der nötigen Wirkstoffmenge pro Jahr keine ganze Anzahl an Packungen pro Jahr, wird der Verbrauch stets auf ganze Packungen aufgerundet. Der Verwurf wird in der Berechnung der Jahrestherapiekosten berücksichtigt.

Die sonstigen GKV-Kosten für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung sowie die sonstigen GKV-Kosten für die Herstellung einer Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern werden der Hilfstaxe entnommen (GKV-Spitzenverband 2021). Für die Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung ist gemäß Teil 2 Ziffer 8 der Anlage 3 pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 81,00 € abrechnungsfähig (GKV-Spitzenverband 2021).

Im Rahmen des Behandlungsmodus von Ide-Cel werden ausschließlich die Arzneimittelkosten von Fludarabin und Cyclophosphamid für die LDC sowie die gemäß Hilfstaxe anfallenden Zuschläge für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung als zusätzlich notwendige bzw. sonstige GKV-Leistungen veranschlagt. Die Kosten für die empfohlene Prämedikation (Paracetamol und Diphenhydramin) sind hingegen im Rahmen der anfallenden Kosten für einen Aufenthalt zur stationären Infusion von Ide-Cel abgegolten.

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid

Cyclophosphamid zur intravenösen Anwendung ist auf dem deutschen Markt in mehreren Packungsgrößen und Wirkstärken verfügbar. Die benötigte Wirkstärke von 570 mg i.v. (300 mg/m² KOF; Annahme der oben beschriebenen durchschnittlichen KOF von 1,9 m^2) pro Gabe kann mit der verordnungsfähigen Packung ENDOXAN mit 3 Durchstechflaschen à 200 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates zweckmäßig und wirtschaftlich abgedeckt werden. Der Verwurf beträgt pro Gabe 30 mg. Insgesamt sind in einer Packung ENDOXAN 10 Durchstechflaschen enthalten. Bei GKV-Kosten in Höhe von 56,44 € pro Packung, verursacht eine Durchstechflasche à 200 mg GKV-Kosten in Höhe von 5,64 €. Pro Anwendung sind 570 mg erforderlich. Unter Berücksichtigung des Verwurfs werden somit 3 Durchstechflaschen à 200 mg benötigt. Folglich belaufen sich die Kosten pro Leistung auf 16,92 €.

Im Rahmen des Behandlungsmodus von Ide-Cel werden 9 Durchstechflaschen, also eine Packung ENDOXAN® 10 x 200 mg benötigt.

- 570 mg Verbrauch pro Gabe / 200 mg pro Durchstechflasche = 3 Durchstechflaschen à 200 mg pro Gabe

- (3 Behandlungstage x 3 Durchstechflaschen à 200 mg) / 10 Durchstechflaschen à 200 mg pro Packung ≙ 1 Packung

Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin

Fludarabin zur intravenösen Anwendung ist auf dem deutschen Markt in mehreren Packungsgrößen und Wirkstärken verfügbar. Die benötigte Wirkstärke von 57,0 mg (30 mg/m² KOF; Annahme der oben beschriebenen durchschnittlichen KOF von 1,9 m^2) pro Gabe kann mit der verordnungsfähigen Packung FLUDARABIN ACCORD mit zwei Durchstechflaschen à 50 mg Fludarabinphosphat Infusionslösungskonzentrat zweckmäßig und wirtschaftlich abgedeckt werden. Der Verwurf beträgt pro Gabe 43 mg. Insgesamt ist in einer Packung FLUDARABIN ACCORD eine Durchstechflasche enthalten. Bei GKV-Kosten in Höhe von 111,40 € pro Packung, verursacht eine Durchstechflasche à 50 mg GKV-Kosten in Höhe von 111,40 €. Pro Anwendung sind 57 mg erforderlich. Unter Berücksichtigung des Verwurfs werden somit 2 Durchstechflaschen à 50 mg benötigt. Folglich belaufen sich die Kosten pro Leistung auf 222,80 €.

Im Rahmen des Behandlungsmodus von Ide-Cel werden 6 Durchstechflaschen, also 6 Packungen FLUDARABIN ACCORD 50 mg benötigt.

- 57 mg Verbrauch pro Gabe / 50 mg pro Durchstechflasche = 2 Durchstechflaschen à 50 mg pro Gabe
- (3 Behandlungstage x 2 Durchstechflaschen à 50 mg) / 1 Durchstechflasche à 50 mg pro Packung ≙ 6 Packungen

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-17 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-18 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arznei-mittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe**	**Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung**	**Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel			
Ide-Cel			
Idecabtagen vicleucel (Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA), PZN 16848643, Infusionsdispersion	Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immun-modulators, eines Proteasom-inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	*Zusätzliche GKV-Leistung:* Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Cyclophosphamid 300 mg/m² KOF i.v.	56,44 €
		Zusätzliche GKV-Leistung: Chemotherapie zur Lymphozytendepletion: Fludarabin 30 mg/m² KOF i.v.	668,40 €
		Sonstige GKV-Leistung (Cyclophosphamid): Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	243,00 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
		Sonstige GKV-Leistung (Fludarabin): Herstellung einer parenteralen, zytostatikahaltigen Infusionslösung (Anlage 3 Teil 2 zur Hilfstaxe) pro Infusion	243,00 €

Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; Co: Compagnie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel, i.v.: Intravenös; KGaA: Kommanditgesellschaft auf Aktien; KOF: Körperoberfläche; m^2: Quadratmeter; mg: Milligramm; PZN: Pharmazentralnummer

Quellen: Accord Healthcare GmbH 2017; Baxter Oncology 2015; BMS 2021b; GKV-Spitzenverband 2021; Lauer-Fischer 2021

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-20 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	**Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe**	**Arznei-mittelkosten pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €**	**Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) pro Patient pro Jahr in €**	**Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro**
Zu bewertendes Arzneimittel					
Ide-Cel					
Idecabtagen vicleucel (Abecma, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA); PZN 16848643, Infusions-dispersion	Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei voraus-gegangene Therapien, einschließlich eines Immun-modulators, eines Proteasom-inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheits-progression gezeigt haben.	350.000,00 €	724,84 €	486,00 €	351.210,84 €

Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; Co.: Compagnie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GmbH: Gesellschaft mit beschränkter Haftung; Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel; KGaA: Kommanditgesellschaft auf Aktien PZN: Pharmazentralnummer

Quellen: GKV-Spitzenverband 2021; Lauer-Fischer 2021

Tabelle 3-20 zeigt die Jahrestherapiekosten pro Patient für Ide-Cel. Dabei werden sowohl die jährlich anfallenden Arzneimittelkosten als auch die Kosten für zusätzlich notwendige sowie sonstige GKV-Leistungen dargestellt. Die Berechnung erfolgte in Microsoft® Excel (BMS 2021a).

Basierend auf den in 3.3.2 ermittelten Angaben zum Jahresverbrauch belaufen sich die Arzneimittelkosten für Ide-Cel auf einmalig 350.000,00 € im ersten Behandlungsjahr. Zudem müssen im ersten Behandlungsjahr für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen Kosten in Höhe von 724,84 € pro Patient berücksichtigt werden. Für sonstige GKV-Leistungen fallen im ersten Behandlungsjahr pro Patient Kosten in Höhe von 486,00 € an.

Daraus ergeben sich für die Behandlung mit Ide-Cel einmalig GKV-Jahrestherapiekosten in Höhe von insgesamt 351.210,84 € pro Patient im ersten Behandlungsjahr. In den Folgejahren fallen keine weiteren Kosten an.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ide-Cel 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 (BMS 2021b). Die ermittelte GKV-Zielpopulation von Ide-Cel in diesem Anwendungsgebiet umfasst 1.029 bis 1.059 Patienten (siehe Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4).

Ide-Cel ist die erste zugelassene autologe CAR-T-Zelltherapie für die Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms und stellt somit einen völlig neuen zielgerichteten Behandlungsansatz für stark vorbehandelte Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom dar. Aufgrund der Neuheit des Therapieansatzes im rezidivierten und refraktären Multiplen Myelom, liegen keine Daten zu den Versorgungsanteilen in der GKV-Zielpopulation vor. Solange keine Kontraindikationen vorliegen, kommen grundsätzlich kommen alle Patienten in der GKV-Zielpopulation für eine Behandlung mit Ide-Cel in Frage. Es ist allerdings nicht davon auszugehen, dass alle Patienten im AWG mit Ide-Cel behandelt werden. Zudem ist Ide-Cel gemäß Fachinformation zur ausschließlichen Verwendung in qualifizierten Behandlungszentren bestimmt (BMS 2021b).

Kontraindikation

Gemäß Fachinformation von Ide-Cel ist als Kontraindikation eine mögliche Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder der sonstigen Inhaltsstoffe (Crystor CS10, Natriumchlorid, Natriumgluconat, Natriumacetat-Trihydrat, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid) zu berücksichtigen. Ebenfalls sind Kontraindikationen der LDC mit Fludarabin oder Cyclophosphamid zu berücksichtigen (BMS 2021b). Es liegen keine Daten zu den Anteilen an Patienten, für die eine Kontraindikation zu berücksichtigen ist, vor, weshalb die ermittelte GKV-Zielpopulation nicht durch Kontraindikationen eingeschränkt wird.

Therapieabbrüche

Da die Anwendung von Ide-Cel als einmalige Infusion erfolgt, sind Therapieabbrüche bei der Ermittlung der Versorgungsanteile nicht zu berücksichtigen.

Patientenpräferenzen

Zudem können Präferenzen des Patienten oder des Arztes bezüglich einer Therapieoption Einfluss auf die GKV-Versorgungsanteile haben. Da derzeit keine Daten zu Patienten- und Arztpräferenzen vorliegen, ist ein Einbezug dieser in die Berechnung der Versorgungsanteile nicht möglich.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aufgrund der Neuartigkeit des Behandlungsansatzes im Anwendungsgebiet ist keine belastbare Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Alle Angaben und Berechnungen basieren auf der zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung gültigen Fachinformation von Abecma. Alle verwendeten Preis- und Produktinformationen basieren auf den in der Lauer-Taxe verfügbaren Informationen mit Stand 15.11.2021. Als weitere Grundlagen für Preisinformationen wird die aktuelle Hilfstaxe des GKV-Spitzenverbandes herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Accord Healthcare GmbH 2017. *Fachinformation Fludarabin Accord 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/ Infusionslösung*: *Stand November 2017*. Verfügbar unter: https://www.accord-healthcare.de/sites/default/files/2018-06/FI_Fludarabine_Stand%20112017_bhso.pdf, abgerufen am: 15.11.2021.
2. Baxter Oncology GmbH (Baxter Oncology) 2015. *Fachinformation Endoxan®*: *Stand Januar 2015*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 15.11.2021.
3. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021a. *Excel-Datei: Berechnung der Jahrestherapiekosten von Ide-Cel*. Data on file.
4. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021b. *Fachinformation ABECMA® 260–500 x 10^6 Zellen Infusionsdispersion*: *Stand November 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 30.11.2021.
5. Du Bois D. und Du Bois E. F. 1989. *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known.* Nutrition 5 (5), S. 303-11; discussion 312-3.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Axicabtagen-Ciloleucel*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5741/2019-05-02_AM-RL-XII_Axicabtagen-Ciloleucel_D-406_D-416_TrG.pdf, abgerufen am: 15.11.2021.

7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Tisagenlecleucel Neubewertung nach Fristablauf: Diffus großzelliges B-Zell-Lymphom)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6853/2020-09-17_AM-RL-XII_Tisagenlecleucel_DLBCL_D-530_TrG.pdf, abgerufen am: 15.11.2021.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021a. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Autologe Anti-CD19-transduzierte CD3-positive Zellen (Mantelzell-Lymphom, vorbehandelte Patienten*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7740/2021-08-05_AM-RL-XII_Autologe-Anti-CD19-transduzierte-CD3-positive-Zellen_D-633_TrG.pdf, abgerufen am: 30.11.2021.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2021b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V*: *Isatuximab (Multiples Myelom, mind. 2 Vortherapien, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7999/2021-11-04_AM-RL-XII_Isatuximab_D-675_TrG.pdf, abgerufen am: 15.11.2021.
10. GKV-Spitzenverband 2021. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen*: *Stand 1. November 2021*. Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2021-11-01_Gesamtversion_der_Anlage_3_zur_Hilfstaxe.pdf, abgerufen am: 15.11.2021.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2019. *Axicabtagen-Ciloleucel (primär mediastinales großzelliges B-Zell-Lymphom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V Dossierbewertung 29.01.2019 1.0 Auftrag: G18-19 Version: Stand: I*: *IQWiG-Berichte - Nr. 716:*. Stand 29.01.2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2749/2018-11-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Axicabtagen-Ciloleucel-D-416.pdf, abgerufen am: 15.11.2021.
12. Lauer-Fischer 2021. *Lauer-Taxe*. Verfügbar unter: https://www.lauer-fischer.de/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx, abgerufen am: 15.11.2021.
13. Statistisches Bundesamt (Destatis) 2019. *Mikrozensus 2013 – 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung nach Alternsgruppen 2017*. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html, abgerufen am: 15.11.2021.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Information sind der Fachinformation von Ide-Cel (Abecma) entnommen (BMS 2021).

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des Weiteren medizinischen Personals

Die Abecma-Therapie sollte unter der Leitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal eingeleitet und überwacht werden, das Erfahrung in der Behandlung von hämatologischen Malignomen besitzt und das in der Anwendung von Abecma und im Management von Patienten, die mit Abecma behandelt werden, geschult ist.

Anforderungen an die Infrastruktur

Abecma muss in einem qualifizierten Behandlungszentrum angewendet werden.

Vor der Infusion von Abecma müssen mindestens eine Dosis Tocilizumab zur Anwendung bei Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS) sowie eine Notfallausrüstung verfügbar sein. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von acht Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Abecma ist nur zur autologen Anwendung bestimmt (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Herstellung und Freigabe von Abecma dauern üblicherweise etwa vier bis fünf Wochen.

Die Behandlung besteht aus einer Einzeldosis zur Infusion, welche eine Dispersion von lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen in einem oder mehreren Infusionsbeuteln umfasst. Die Zieldosis beträgt 420 x 10^6 lebensfähige CAR-positive T-Zellen innerhalb eines Bereichs von 260 bis 500 x 10^6 lebensfähigen CAR-positiven T-Zellen. Weitere Informationen zur Dosis enthält das beiliegende Infusionsfreigabe-Zertifikat (Release for infusion certificate, RfIC).

Vorbehandlung (Chemotherapie zur Lymphozytendepletion)

Die LDC, bestehend aus Cyclophosphamid 300 mg/m^2 i.v. und Fludarabin 30 mg/m^2 i.v., soll über drei Tage verabreicht werden. Für Informationen zur Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion siehe die Fachinformationen von Cyclophosphamid und Fludarabin.

Abecma ist zwei Tage bis maximal neun Tage nach Abschluss der LDC zu verabreichen. Die Verfügbarkeit von Abecma muss vor Beginn der LDC bestätigt sein. Bei einer Verzögerung von mehr als vier Wochen zwischen dem Abschluss der LDC und der Infusion sollte der Patient vor Erhalt von Abecma erneut mit einer LDC behandelt werden.

Prämedikation

Um das Risiko von Infusionsreaktionen zu minimieren, sollte der Patient etwa 30 bis 60 Minuten vor der Infusion von Abecma mit Paracetamol (500 mg bis 1.000 mg p. o.) und Diphenhydramin (12,5 mg i.v. oder 25 mg bis 50 mg p. o.) oder einem anderen H1-Antihistaminikum vorbehandelt werden.

Die prophylaktische Anwendung von systemischen Kortikosteroiden ist zu vermeiden, da die Anwendung die Aktivität von Abecma beeinträchtigen kann. Therapeutische Dosen von Kortikosteroiden sollten 72 Stunden vor Beginn der LDC und nach der Abecma-Infusion vermieden werden, außer zur Behandlung von CRS, neurologischen Toxizitäten und anderen lebensbedrohlichen Notfällen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Klinische Beurteilung vor der Infusion

Die Behandlung mit Abecma sollte bei gewissen Risikopatienten aufgeschoben werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Überwachung nach der Infusion

- Die Patienten sollten für die ersten 10 Tage nach der Infusion durch das qualifizierte Behandlungszentrum auf Anzeichen und Symptome eines CRS, neurologischer Ereignisse und anderer Toxizitäten überwacht werden.
- Im Anschluss an die ersten zehn Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden.
- Die Patienten sollten angewiesen werden, für mindestens vier Wochen nach der Infusion in der Nähe (bis zu zwei Stunden Anfahrt) des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit einer Infektion mit HIV, Hepatitis-B-Virus (HBV) und Hepatitis-C-Virus (HCV)

Es liegt keine klinische Erfahrung bei Patienten mit aktiver HIV-, HBV- oder HCV-Infektion vor. Ein Screening auf HBV-, aktive HIV- und aktive HCV-Infektionen muss vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung durchgeführt werden. Leukapherese-Material von Patienten mit aktiver HIV- oder aktiver HCV-Infektion wird für die Abecma-Herstellung nicht akzeptiert (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von über 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Abecma bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Abecma ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt.

Anwendung

- Verwenden Sie KEINEN leukozytendepletierenden Filter.
- Stellen Sie sicher, dass Tocilizumab und die Notfallausrüstung vor der Infusion und während der Erholungsphase zur Verfügung stehen.
- Ein zentralvenöser Zugang kann für die Infusion von Abecma verwendet werden und wird bei Patienten mit schlechtem peripherem Zugang empfohlen.
- Bestätigen Sie, dass die Identität des Patienten mit den Patientenidentifikatoren auf dem Abecma-Infusionsbeutel übereinstimmt.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen vor / bei der Handhabung bzw. vor / während der Anwendung des Arzneimittels

Abecma muss innerhalb des Behandlungszentrums in geschlossenen, bruch- und auslaufsicheren Behältnissen transportiert werden.

Dieses Arzneimittel enthält humane Blutzellen. Das medizinische Fachpersonal, das Abecma handhabt, sollte angemessene Vorsichtsmaßnahmen (Tragen von Handschuhen und Schutzbrille) treffen, um eine mögliche Übertragung von Infektionskrankheiten zu vermeiden.

Vorbereitung vor der Anwendung

Vor der Infusion von Abecma muss die Übereinstimmung der Identität des Patienten mit den Patientenidentifikatoren auf der/den Abecma-Kassette(n), dem/den Infusionsbeutel(n) und dem RfIC bestätigt werden. Der Abecma-Infusionsbeutel darf nicht aus der Kassette entnommen werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen. Das Unternehmen muss unverzüglich kontaktiert werden, falls es Abweichungen zwischen den Etiketten und den Patientenidentifikatoren gibt.

Wenn mehr als ein Infusionsbeutel für die Behandlung erhalten wurde, tauen Sie jeden Infusionsbeutel einzeln auf. Das Auftauen von Abecma und die Infusion sollten zeitlich aufeinander abgestimmt werden. Die Startzeit der Infusion sollte im Voraus bestätigt und mit dem Auftauen abgestimmt werden, damit Abecma für die Infusion zur Verfügung steht, wenn der Patient bereit ist.

Auftauen

- Entfernen Sie den Abecma-Infusionsbeutel aus der Kassette und überprüfen Sie vor dem Auftauen den Infusionsbeutel auf Beschädigungen des Behältnisses, wie Brüche oder Risse. Wenn der Infusionsbeutel beschädigt oder undicht zu sein scheint, darf der Inhalt nicht infundiert werden und muss gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Abfallmaterial humanen Ursprungs entsorgt werden.
- Legen Sie den Infusionsbeutel in einen zweiten sterilen Beutel.
- Tauen Sie Abecma bei etwa 37 °C auf, indem Sie ein zugelassenes Auftaugerät oder Wasserbad verwenden, bis im Infusionsbeutel kein Eis mehr sichtbar ist. Mischen Sie vorsichtig den Inhalt des Beutels, um Klumpen von Zellmaterial aufzulösen. Wenn noch sichtbare Zellklumpen vorhanden sind, fahren Sie fort, den Inhalt des Beutels vorsichtig zu mischen. Kleine Klumpen von Zellmaterial sollten sich durch vorsichtiges manuelles Mischen auflösen. Abecma darf vor der Infusion nicht gewaschen, abzentrifugiert und/oder in einem neuen Medium resuspendiert werden.

Abecma-Anwendung

- Füllen Sie vor der Infusion den Schlauch des Infusionssets mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %).
- Infundieren Sie Abecma innerhalb von einer Stunde nach Beginn des Auftauens per Schwerkraft mit der maximal tolerierbaren Geschwindigkeit.
- Nachdem der gesamte Inhalt des Infusionsbeutels infundiert wurde, spülen Sie den Schlauch mit Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) mit gleicher Infusionsrate, um sicherzustellen, dass das gesamte Produkt verabreicht wurde.
- Befolgen Sie das gleiche Verfahren für alle nachfolgenden Infusionsbeutel für den ausgewiesenen Patienten.

Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung des Arzneimittels

Nicht verwendetes Arzneimittel und alle Materialien, die mit Abecma in Kontakt gekommen sind (Fest- und Flüssigabfall), sind als potenziell infektiöser Abfall gemäß den lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Material humanen Ursprungs zu handhaben und zu entsorgen.

Versehentliche Exposition

Bei einer versehentlichen Exposition sind die lokal geltenden Bestimmungen zum Umgang mit Material humanen Ursprungs zu befolgen. Arbeitsflächen und Materialien, die möglicherweise mit Abecma in Kontakt gekommen sind, müssen mit einem geeigneten Desinfektionsmittel dekontaminiert werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Gegenanzeigen der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion müssen berücksichtigt werden.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Die Vorschriften zur Rückverfolgbarkeit eines zellbasierten Arzneimittels für neuartige Therapien müssen angewendet werden. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels, die Chargenbezeichnung und der Name des behandelten Patienten für einen Zeitraum von 30 Jahren nach dem Verfalldatum des Produktes aufbewahrt werden.

Gründe für einen Aufschub der Behandlung

Aufgrund der Risiken, die mit der Abecma-Behandlung verbunden sind, sollte die Infusion bis zu sieben Tage aufgeschoben werden, wenn einer der folgenden Befunde bei einem Patienten vorliegt:

- Nicht abgeklungene schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (insbesondere pulmonale Ereignisse, kardiale Ereignisse oder Hypotonie) einschließlich jener, die nach vorangegangener Chemotherapie aufgetreten sind
- Aktive Infektionen oder entzündliche Erkrankungen (einschließlich Pneumonitis, Myokarditis oder Hepatitis)
- Aktive Graft-versus-Host-Erkrankung (Graft-versus-Host-Disease, GvHD)

Autologe Anwendung

Abecma ist ausschließlich zur autologen Anwendung bestimmt und darf unter keinen Umständen bei anderen Patienten angewendet werden. Vor der Infusion muss bestätigt werden, dass die Identität des Patienten mit den Patientenidentifikatoren auf dem Abecma-Infusionsbeutel, der Abecma-Kassette und dem RfIC übereinstimmt. Abecma darf nicht angewendet werden, wenn die Angaben auf dem patientenspezifischen Etikett nicht mit dem vorgesehenen Patienten übereinstimmen.

Begleiterkrankung

Patienten mit aktiver Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS) oder unzureichender Nieren-, Leber-, Lungen- oder Herzfunktion sind wahrscheinlich anfälliger für die Folgen der nachstehend beschriebenen Nebenwirkungen und erfordern besondere Aufmerksamkeit.

Pathologie des zentralen Nervensystems

Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Abecma bei Patienten mit ZNS-Beteiligung beim Myelom oder anderen vorbestehenden, klinisch relevanten Pathologien des ZNS vor.

Vorherige allogene Stammzelltransplantation

Aufgrund des potenziellen Risikos, dass Abecma GvHD verschlechtert, wird nicht empfohlen, dass Patienten innerhalb von vier Monaten nach einer allogenen Stammzelltransplantation Abecma erhalten. Die Leukapherese für die Abecma-Herstellung sollte mindestens zwölf Wochen nach einer allogenen Stammzelltransplantation durchgeführt werden.

Vorherige Behandlung mit einer Anti-BCMA-Therapie

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit Abecma bei Patienten vor, die zuvor eine gegen BCMA gerichtete Therapie erhielten.

Es liegen begrenzte Erfahrungen mit einer erneuten Behandlung von Patienten mit einer zweiten Dosis Abecma vor. Das Ansprechen auf eine erneute Behandlung mit Abecma war unregelmäßig und von kürzerer Dauer im Vergleich zur ersten Behandlung. Bei erneut behandelten Patienten wurden darüber hinaus tödliche Verläufe beobachtet.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

CRS, einschließlich tödlicher oder lebensbedrohlicher Reaktionen, traten nach der Infusion von Abecma auf. Bei nahezu allen Patienten ist zu einem gewissen Schweregrad ein CRS aufgetreten. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des CRS betrug ein Tag (Bereich: ein bis zwölf Tage) (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Überwachung und Management des CRS

Ein CRS sollte anhand des klinischen Bildes identifiziert werden. Die Patienten sollten hinsichtlich anderer Ursachen für Fieber, Hypoxie und Hypotonie untersucht und behandelt werden. Es wurde berichtet, dass das CRS mit Befunden von hämophagozytischer Lymphohistiozytose/Makrophagen-Aktivierungssyndrom (HLH/MAS) assoziiert ist und die Physiologie der Syndrome sich überschneiden kann. MAS ist eine potenziell lebensbedrohliche Situation und die Patienten sind engmaschig auf Anzeichen von MAS zu überwachen. Die Behandlung von MAS sollte gemäß den Leitlinien der Behandlungseinrichtung angewendet werden.

Vor der Infusion von Abecma muss eine Dosis Tocilizumab pro Patient am Behandlungszentrum vorhanden sein und zur Verabreichung zur Verfügung stehen. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von acht Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben. Die Patienten sollten für die ersten zehn Tage nach der Infusion von Abecma durch das qualifizierte Behandlungszentrum auf Anzeichen und Symptome eines CRS überwacht werden. Im Anschluss an die ersten zehn Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden. Den Patienten sollte geraten werden, für mindestens vier Wochen nach der Infusion in der Nähe (bis zu zwei Stunden Anfahrt) des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben und unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen oder Symptome eines CRS auftreten sollten.

Bei ersten Anzeichen eines CRS sollte eine Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen, Tocilizumab oder Tocilizumab und Kortikosteroiden eingeleitet werden, wie in Tabelle 3-21 angegeben. Nach Gabe von Tocilizumab und Kortikosteroiden kann Abecma weiter expandieren und persistieren (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Bei Patienten, bei denen CRS auftritt, ist die Herz- und Organfunktion engmaschig zu überwachen, bis die Symptome abgeklungen sind. Bei einem schweren oder lebensbedrohlichen CRS sind eine intensivmedizinische Überwachung und eine supportive Therapie in Erwägung zu ziehen.

Wird bei einem CRS zusätzlich eine neurologische Toxizität vermutet, ist die neurologische Toxizität gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3-21 zu behandeln und die Intervention der beiden Reaktionen entsprechend den Tabelle 3-21 und Tabelle 3-22 aggressiver zu gestalten.

Eine frühzeitige Eskalation der Therapie (d. h. höhere Kortikosteroid-Dosis, alternative Anti-Zytokin-Wirkstoffe, Anti-T-Zelltherapien) ist bei Patienten mit refraktärem CRS innerhalb von 72 Stunden nach der Infusion von Abecma empfohlen, das durch anhaltendes Fieber, Endorgantoxizität (z. B. Hypoxie, Hypotonie) und/oder HLH/MAS gekennzeichnet ist und dessen Schweregrad sich innerhalb von 12 Stunden nach den Erstlinien-Interventionen nicht verbessert.

Tabelle 3-21: Einstufung und Behandlungsleitfaden bei CRS

CRS-Schweregrad[a]	Tocilizumab	Kortikosteroide
Schweregrad 1 Symptome erfordern nur eine symptomatische Behandlung (z. B. Fieber, Übelkeit, Ermüdung, Kopfschmerzen, Myalgie, Unwohlsein).	Bei Auftreten der Symptome nach mindestens 72 Stunden nach der Infusion symptomatisch behandeln. Wenn die Symptome in weniger als 72 Stunden nach der Infusion einsetzen und nicht durch unterstützende Maßnahmen allein kontrolliert werden können, Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde in Betracht ziehen (nicht mehr als 800 mg).	-
Schweregrad 2 Symptome erfordern eine moderate Intervention und sprechen auf diese an. Sauerstoffbedarf unter 40 % FiO_2 oder Hypotonie, die auf Flüssigkeiten oder einen Vasopressor in geringer Dosis anspricht, oder Organtoxizität Grad 2.	Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde verabreichen (nicht mehr als 800 mg).	Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 bis 24 Stunden in Betracht ziehen.

CRS-Schweregrad[a]	Tocilizumab	Kortikosteroide
Schweregrad 3 Symptome erfordern eine aggressive Intervention und sprechen auf diese an. Fieber, Sauerstoffbedarf größer oder gleich 40 % FiO_2 oder Hypotonie, die einen hochdosierten oder mehrere Vasopressoren erfordert, oder Organtoxizität Grad 3 oder Transaminasenanstieg Grad 4.	Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde verabreichen (nicht mehr als 800 mg).	Dexamethason (z. B. 10 mg i.v. alle 12 Stunden) verabreichen.
Für Schweregrad 2 und 3: Bei ausbleibender Besserung innerhalb von 24 Stunden oder bei schneller Progression, wiederholen Sie die Anwendung von Tocilizumab und eskalieren die Dosis und Häufigkeit von Dexamethason (20 mg i.v. alle 6 bis 12 Stunden). Tritt innerhalb von 24 Stunden keine Besserung ein oder ist die Progression weiterhin rasch, wechseln Sie zu Methylprednisolon 2 mg/kg, gefolgt von 2 mg/kg aufgeteilt auf 4 Mal pro Tag. Wenn Steroide eingeleitet werden, setzen Sie die Steroide für mindestens 3 Dosen fort und schleichen diese über maximal 7 Tage aus. Nach 2 Dosen Tocilizumab ziehen Sie alternative Anti-Zytokin-Wirkstoffe in Betracht. Überschreiten Sie nicht mehr als 3 Dosen Tocilizumab innerhalb von 24 Stunden oder 4 Dosen insgesamt.		
Schweregrad 4 Lebensbedrohliche Symptome. Maschinelle Beatmung, kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (CVVHD) erforderlich oder Organtoxizität Grad 4 (ausgenommen Transaminasenanstieg).	Tocilizumab 8 mg/kg i.v. über 1 Stunde verabreichen (nicht mehr als 800 mg).	Dexamethason 20 mg i.v. alle 6 Stunden verabreichen.
Für Schweregrad 4: Nach 2 Dosen Tocilizumab ziehen Sie alternative Anti-Zytokin-Wirkstoffe in Betracht. Überschreiten Sie nicht 3 Dosen Tocilizumab innerhalb von 24 Stunden oder 4 Dosen insgesamt. Tritt innerhalb von 24 Stunden keine Besserung ein, ziehen Sie Methylprednisolon (1 bis 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen gemäß klinischer Indikation) oder Anti-T-Zelltherapien wie Cyclophosphamid 1,5 g/m^2 oder andere in Betracht.		
a: Lee 2014 Abkürzungen: CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrom); CVVHD: Kontinuierliche venovenöse Hämodialyse (Continuous veno-venous hemodialysis); FiO_2: Inspiratorische Sauerstofffraktion (Fraction of inspired oxygen); g: Gramm; i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; m^2: Quadratmeter; mg: Milligramm, z. B.: Zum Beispiel		

Neurologische Nebenwirkungen

Nach der Behandlung mit Abecma traten neurologische Toxizitäten, wie Aphasie und Enzephalopathie, die möglicherweise schwerwiegend oder lebensbedrohlich sein können, auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses von Neurotoxizität betrug zwei Tage (Bereich: 1 bis 10 Tage). Eine neurologische Toxizität kann gleichzeitig mit CRS, nach dem Abklingen von CRS oder ohne CRS auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Überwachung und Behandlung von neurologischen Toxizitäten

Die Patienten sollten für die ersten zehn Tage nach der Infusion von Abecma durch das qualifizierte Behandlungszentrum auf Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizitäten überwacht werden. Im Anschluss an die ersten zehn Tage nach der Infusion sollte der Patient nach Ermessen des Arztes überwacht werden. Den Patienten sollte geraten werden, für mindestens vier Wochen nach der Infusion in der Nähe (bis zu zwei Stunden Anfahrt) des qualifizierten Behandlungszentrums zu bleiben und unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn zu irgendeinem Zeitpunkt Anzeichen und Symptome neurologischer Toxizitäten auftreten sollten.

Wenn eine neurologische Toxizität vermutet wird, ist diese gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3-22 zu behandeln. Andere Ursachen von neurologischen Symptomen müssen ausgeschlossen werden. Eine intensivmedizinische supportive Therapie sollte für schwere oder lebensbedrohliche neurologische Toxizitäten bereitgestellt werden.

Wird bei einer neurologischen Toxizität zusätzlich ein CRS vermutet, sollte dieses gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3-21 behandelt und die Intervention der beiden Reaktionen entsprechend den Empfehlungen in Tabelle 3-21 und Tabelle 3-22 aggressiver gestaltet werden.

Tabelle 3-22: Einstufung und Behandlungsleitfaden für neurologische Toxizitäten

Schweregrad der neurologischen Toxizität[a]	**Kortikosteroide und Antikonvulsiva**
Schweregrad 1 Leicht oder asymptomatisch.	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Wenn diese mindestens 72 Stunden nach der Infusion auftreten, den Patienten beobachten. Wenn diese in weniger als 72 Stunden nach der Infusion auftreten und die Symptome durch unterstützende Maßnahmen allein nicht kontrolliert werden können, Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 bis 24 Stunden für 2 bis 3 Tagen in Betracht ziehen.

Schweregrad der neurologischen Toxizität[a]	**Kortikosteroide und Antikonvulsiva**
Schweregrad 2 Moderat.	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Dexamethason 10 mg i.v. alle 12 Stunden für 2 bis 3 Tage oder länger bei anhaltenden Symptomen initiieren. Bei einer gesamten Steroidexposition von mehr als 3 Tagen Ausschleichen in Betracht ziehen. Steroide werden bei isolierten Kopfschmerzen Grad 2 nicht empfohlen. Wenn nach 24 Stunden keine Verbesserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlechtert, die Dosis und/oder Häufigkeit von Dexamethason auf bis zu maximal 20 mg i.v. alle 6 Stunden erhöhen.
Schweregrad 3 Schwer oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder Verlängerung des Aufenthalts; invalidisierend.	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Dexamethason 10 bis 20 mg i.v. alle 8 bis 12 Stunden initiieren. Steroide werden bei isolierten Kopfschmerzen Grad 3 nicht empfohlen. Wenn nach 24 Stunden keine Verbesserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlechtert, auf Methylprednisolon eskalieren (2 mg/kg Initialaufsättigungsdosis, gefolgt von 2 mg/kg aufgeteilt auf 4 Mal täglich; Ausschleichen innerhalb von 7 Tagen). Wenn ein zerebrales Ödem vermutet wird, Hyperventilation und hyperosmolare Therapie in Betracht ziehen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 bis 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen gemäß klinischer Indikation) und Cyclophosphamid 1,5 g/m^2 verabreichen.
Schweregrad 4 Lebensbedrohlich.	Nicht sedierende Antikonvulsiva (z. B. Levetiracetam) zur Vorbeugung von Krampfanfällen initiieren. Dexamethason 20 mg i.v. alle 6 Stunden initiieren. Wenn nach 24 Stunden keine Verbesserung eintritt oder wenn sich die neurologische Toxizität verschlechtert, auf hochdosiertes Methylprednisolon eskalieren (1 bis 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen gemäß klinischer Indikation). Cyclophosphamid 1,5 g/m^2 in Betracht ziehen. Wenn ein zerebrales Ödem vermutet wird, Hyperventilation und hyperosmolare Therapie in Betracht ziehen. Hochdosiertes Methylprednisolon (1 bis 2 g, Wiederholung alle 24 Stunden, wenn erforderlich; Ausschleichen gemäß klinischer Indikation) und Cyclophosphamid 1,5 g/m^2 verabreichen.
a: Kriterien der National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V.4 zur Einstufung der neurologischen Toxizitäten. Abkürzungen: g: Gramm; i.v.: Intravenös; kg: Kilogramm; m^2: Quadratmeter; mg: Milligramm, z. B.: Zum Beispiel	

Länger anhaltende Zytopenien

Bei den Patienten können länger anhaltende Zytopenien für mehrere Wochen nach der Chemotherapie zur Lymphozytendepletion und der Infusion von Abecma auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Das Blutbild sollte vor und nach der Infusion von Abecma überwacht werden. Zytopenien sollten mit einem myeloischen Wachstumsfaktor und Bluttransfusionen gemäß den Leitlinien der Behandlungseinrichtung behandelt werden.

Infektionen und febrile Neutropenie

Abecma darf nicht bei Patienten mit aktiven Infektionen oder entzündlichen Erkrankungen verabreicht werden. Schwere Infektionen, einschließlich lebensbedrohlicher oder tödlicher Infektionen, traten bei Patienten nach Gabe von Abecma auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Patienten sollten vor und nach der Infusion von Abecma auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Prophylaktische, vorbeugende und/oder therapeutische Antimikrobiotika sollten gemäß den Leitlinien der Behandlungseinrichtung verabreicht werden.

Bei Patienten wurde nach der Infusion von Abecma eine febrile Neutropenie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation), die mit einem CRS einhergehen kann. Bei einer febrilen Neutropenie sollte die Infektion untersucht und je nach medizinischer Indikation mit Breitbandantibiotika, Flüssigkeitszufuhr und anderen unterstützenden Maßnahmen behandelt werden.

Virusreaktivierung

Nach Anwendung von Abecma trat eine Zytomegalievirus (CMV)-Infektion auf, die Pneumonie und Tod zur Folge hatte (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten auf CMV-Infektion überwacht und gemäß klinischen Leitlinien behandelt werden.

Eine HBV-Reaktivierung, die in einigen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberinsuffizienz und Tod führte, kann bei Patienten auftreten, die mit gegen Plasmazellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Ein Screening auf eine CMV-, HBV-, aktive HIV- und aktive HCV-Infektion muss vor der Entnahme der Zellen für die Herstellung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten, die mit Abecma behandelt werden, können eine Plasmazellaplasie und Hypogammaglobulinämie auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Immunglobulinspiegel sollten nach der Behandlung mit Abecma überwacht und gemäß den Leitlinien der Behandlungseinrichtung behandelt werden, einschließlich Vorkehrungen gegen Infektionen, Antibiotika- oder antivirale Prophylaxe und Immunglobulin-Substitutionstherapie.

Sekundäre Malignome

Patienten, die mit Abecma behandelt werden, können sekundäre Malignome entwickeln. Die Patienten sollten lebenslang auf sekundäre Malignome überwacht werden. Für den Fall, dass ein sekundäres Malignom mit T-Zell-Ursprung auftritt, sollte das Unternehmen für Anweisungen zur Entnahme von Patientenproben zu Untersuchungszwecken kontaktiert werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei der Infusion von Abecma können allergische Reaktionen auftreten. Schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie, können möglicherweise auf Dimethylsulfoxid (DMSO), einen Bestandteil von Abecma, zurückzuführen sein. Patienten, die vorher noch nicht DMSO ausgesetzt waren, sollten engmaschig überwacht werden. Die Vitalwerte (Blutdruck, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung) und das Auftreten etwaiger Symptome müssen vor Infusionsbeginn, etwa alle zehn Minuten während der Infusion und stündlich in den drei Stunden nach der Infusion überwacht werden.

Wechselwirkungen mit serologischen Tests

Der zur Herstellung von Abecma verwendete LVV und HIV weisen wenige und kurze Abschnitte an identischem Erbmaterial (Ribonukleinsäure, Ribonucleic Acid, RNA) auf. Daher können einige kommerziell erhältliche, zum Nachweis von HIV verwendete Nukleinsäuretests bei Patienten, die Abecma erhalten haben, zu falsch positiven Ergebnissen führen.

Blut-, Organ-, Gewebe- und Zellspende

Mit Abecma behandelte Patienten sollen kein Blut, keine Organe, kein Gewebe und keine Zellen zur Transplantation spenden.

Langzeitnachbeobachtung

Es wird erwartet, dass die Patienten in ein Register aufgenommen werden und innerhalb des Registers an einer Nachbeobachtung teilnehmen, um weitere Erkenntnisse über die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit von Abecma zu ermöglichen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 33 mmol (752 mg) Natrium pro Dosis, entsprechend 37,6 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme von 2 g.

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 7 mmol (274 mg) Kalium pro Dosis. Dies sollte bei Patienten berücksichtigt werden, die an eingeschränkter Nierenfunktion leiden oder eine kontrollierte Kalium-Diät (Diät mit niedrigem Kaliumgehalt) einhalten müssen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, die die T-Zell-Funktion hemmen, wurde nicht explizit untersucht. Die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen, die die T-Zell-Funktion stimulieren, wurde nicht untersucht und die Wirkungen sind nicht bekannt.

Anwendung von Tocilizumab und Kortikosteroiden

Einige Patienten benötigten Tocilizumab und/oder Kortikosteroide für die Behandlung von CRS (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Die Anwendung von Tocilizumab und/oder Steroiden zur Behandlung von CRS trat häufiger bei Patienten mit größerer zellulärer Expansion auf.

Patienten mit CRS, die mit Tocilizumab behandelt wurden, hatten höhere zelluläre Abecma-Expansionswerte, was anhand eines 1,4-fach und 1,6-fach höheren medianen C_{max} (N = 66) bzw. Fläche unter der Kurve (Area under the Curve, AUC)$_{Tag\ 0–28}$ (N = 65) im Vergleich zu Patienten, die Tocilizumab nicht erhielten (N = 61 für C_{max} und N = 60 für $AUC_{Tag\ 0–28}$), gemessen wurde. Gleichermaßen hatten Patienten mit CRS, die mit Kortikosteroiden behandelt wurden, höhere zelluläre Abecma-Expansionswerte, was anhand eines 1,7-fach und 2,2-fach höheren medianen C_{max} (N = 18) bzw. $AUC_{Tag\ 0–28}$ (N = 18) im Vergleich zu Patienten, die Kortikosteroide nicht erhielten (N = 109 für C_{max} und N = 107 für $AUC_{Tag\ 0–28}$), gemessen wurde.

Lebendimpfstoffe

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen während oder nach der Abecma-Behandlung wurde nicht untersucht. Impfungen mit Lebendimpfstoffen werden für mindestens sechs Wochen vor Beginn einer Chemotherapie zur Lymphozytendepletion, während der Abecma-Behandlung und bis zur Erholung des Immunsystems nach der Behandlung mit Abecma nicht empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Vor Beginn der Abecma-Therapie muss bei Frauen im gebärfähigen Alter der Schwangerschaftsstatus mithilfe eines Schwangerschaftstests erhoben werden.

Informationen über die Notwendigkeit für eine zuverlässige Empfängnisverhütung bei Patienten, die die Chemotherapie zur Lymphozytendepletion erhalten, sind in den Fachinformationen für Fludarabin und Cyclophosphamid enthalten.

Es gibt keine ausreichenden Daten zur Exposition, um eine Empfehlung bezüglich der Dauer der Empfängnisverhütung nach der Behandlung mit Abecma zu geben.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ide-Cel bei Schwangeren vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Ide-Cel durchgeführt, um zu beurteilen, ob die Anwendung bei einer Schwangeren schädlich für den Fötus sein kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Es ist nicht bekannt, ob Ide-Cel potenziell auf den Fötus übergehen kann. Falls die transduzierten Zellen die Plazenta passieren, können sie basierend auf dem Wirkmechanismus zu einer fötalen Schädigung führen, einschließlich einer Plasmazellaplasie und Hypogammaglobulinämie. Die Anwendung von Abecma während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Schwangere sollten hinsichtlich der potenziellen Risiken für den Fötus beraten werden. Eine Schwangerschaft nach der Abecma-Therapie ist mit dem behandelnden Arzt zu besprechen.

Bei Neugeborenen von mit Abecma behandelten Müttern sollte die Untersuchung der Immunglobulinspiegel in Erwägung gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Ide-Cel-Zellen in die Muttermilch oder auf das gestillte Kind übergehen. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Stillende Frauen sollten über das potenzielle Risiko für das gestillte Kind informiert werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Ide-Cel auf die Fertilität vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Untersuchung der Auswirkungen von Ide-Cel auf die männliche und weibliche Fertilität durchgeführt.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Abecma kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Aufgrund des Potenzials für neurologische Nebenwirkungen bei Abecma, einschließlich veränderter Geisteszustand oder Krampfanfälle, sollten Patienten, die Abecma erhalten, nach der Infusion von Abecma für mindestens acht Wochen oder bis zum Abklingen neurologischer Nebenwirkungen vom Führen eines Fahrzeugs oder dem Bedienen schwerer oder potenziell gefährlicher Maschinen absehen.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Dampfphase von Flüssigstickstoff (≤ −130 °C) tiefgekühlt lagern und transportieren. Das Arzneimittel muss tiefgekühlt bleiben, bis der Patient für die Behandlung bereit ist, um zu gewährleisten, dass dem Patienten lebensfähige lebende autologe Zellen verabreicht werden. Das Produkt darf nach dem Auftauen NICHT noch einmal eingefroren werden.

Aufbewahrungsbedingungen nach Auftauen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es handelt sich bei Ide-Cel um ein Arzneimittel, das einer eingeschränkten ärztlichen Verschreibung unterliegt (EMA 2021c).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EPAR enthält keinen Anhang IV (EMA 2021a). Es bestehen somit keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities"), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In der im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlichten Zusammenfassung des Risk-Management-Plans (RMP) werden folgende Sicherheitsbedenken beschrieben (EMA 2021b):

- Als wichtige identifizierte Risiken werden das Zytokin-Freisetzungssyndrom, die neurologische Toxizität, Zytopenien, Hypogammaglobulinämie und Infektionen benannt.
- Als wichtige potenzielle Risiken werden sekundäre Malignome, das Tumor-Lyse-Syndrom, Verschlechterung der GvHD, Erzeugung eines replikationskompetenten Lentivirus und Immunogenität benannt.
- In der Rubrik fehlende Informationen werden die Auswirkungen auf Schwangerschaft und Laktation, Langzeitsicherheit und Sicherheit bei älteren Patienten (≥ 75 Jahre) genannt.

Tabelle 3-23 zeigt die im EPAR veröffentlichte Zusammenfassung des RMP beschriebenen Maßnahmen zur Risikominimierung (EMA 2021b).

Tabelle 3-23: Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheits-bedenken	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
Wichtige identifizierte Risiken		
Zytokin-Freisetzungssyndrom	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:** Aufnahme in die Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 3: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 4: Auflistung als Nebenwirkung Ide-Cel wird von einem Angehörigen der Heilberufe verabreicht.	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:** Schulungsprogramm für Angehörige der Heilberufe und Patienten Programm für die kontrollierte Distribution **Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen:** Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (BB2121-MM-006)
Neurologische Toxizität	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:** Aufnahme in die Fachinformation Abschnitte 4.2, 4.4 und 4.7 sowie Aufnahme in die Gebrauchsanweisung Abschnitt 2: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 4: Auflistung als Nebenwirkung Ide-Cel wird von einem Angehörigen der Heilberufe verabreicht.	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:** Schulungsprogramm für Angehörige der Heilberufe und Patienten Programm für die kontrollierte Distribution **Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen:** Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (BB2121-MM-006)
Zytopenien	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:** Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.4 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitte 2 und 4: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 4: Auflistung als Nebenwirkung Ide-Cel wird von einem Angehörigen der Heilberufe verabreicht.	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen:** Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (BB2121-MM-006)

Sicherheits-bedenken	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
Hypogamma-globulinämie	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:** Aufnahme in die Fachinformation Abschnitte 4.4 und 4.6: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 4: Auflistung als Nebenwirkung Ide-Cel wird von einem Angehörigen der Heilberufe verabreicht.	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen:** Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (BB2121-MM-006)
Infektionen	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:** Aufnahme in die Fachinformation Abschnitte 4.2 und 4.4 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitte 2, 3 und 4: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 4: Auflistung als Nebenwirkung Ide-Cel wird von einem Angehörigen der Heilberufe verabreicht.	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:** Schulungsprogramm für Angehörige der Heilberufe (Koordinierung des Auftauvorgang sowie der Infusion von Ide-Cel) Programm für die kontrollierte Distribution **Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen:** Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (BB2121-MM-006)
Wichtige potenzielle Risiken		
Sekundäre Malignome	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:** Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.4: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen Ide-Cel wird von einem Angehörigen der Heilberufe verabreicht.	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen:** Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (BB2121-MM-006) Langzeitbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001) Transgene-Assay-Test-Service von sekundären Malignomen ggf. mit Analyse der Insertionsstelle
Tumorlysesyndrom	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:** Ide-Cel wird von einem Angehörigen der Heilberufe verabreicht.	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen:** Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (BB2121-MM-006)

Sicherheits-bedenken	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung**	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**
Verschlechterung der Graft-versus-Host-Erkrankung	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:** Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.4 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 2: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen Ide-Cel wird von einem Angehörigen der Heilberufe verabreicht.	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen:** In der Kategorie "andere unerwünschte Ereignisse, die in kausalem Zusammenhang mit der Ide-Cel-Behandlung stehen" in der nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (BB2121-MM-006) eingeschlossen.
Entstehung replikationsfähiger Lentiviren	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:** Keine	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen:** Langzeitbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001)
Immunogenität	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:** Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.2 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 3: Prämedikation mit Paracetamol und Diphenhydramin oder einem anderen H1-Antihistaminikum Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.8: Auflistung als Nebenwirkung	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen:** Keine
Fehlende Informationen		
Auswirkungen auf Schwangerschaft und Laktation	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:** Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.6 sowie Aufnahme in die Gebrauchsinformation Abschnitt 2: Beschreibung von Warnhinweisen, Empfehlungen und Maßnahmen Ide-Cel wird von einem Angehörigen der Heilberufe verabreicht.	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen:** Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (BB2121-MM-006) zu Schwangerschaftsereignissen

Sicherheits-bedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Langzeitsicherheit	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:** Aufnahme in die Fachinformation Anhang II: Langzeitregister beschrieben Ide-Cel wird von einem Angehörigen der Heilberufe verabreicht.	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen:** Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsprüfung nach der Zulassung (BB2121-MM-006) Langzeitbeobachtungsstudie (GC-LTFU-001)
Sicherheit in älteren Patienten (≥ 75 Jahre)	**Routinemaßnahmen zur Risikominimierung:** Aufnahme in die Fachinformation Abschnitt 4.2: Keine Dosisanpassung erforderlich. Ide-Cel wird von einem Angehörigen der Heilberufe verabreicht.	**Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:** Keine **Zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahmen:** Keine
Abkürzungen: Ide-Cel: Idecabtagen vicleucel Quelle: EMA 2021b		

Als zusätzliche Pharmakovigilanzmaßnahme wird der Zulassungsinhaber die Ergebnisse einer prospektiven Studie auf der Grundlage von Daten eines Registers nach einem vereinbarten Protokoll durchführen und vorlegen. Ziel ist die weitere Charakterisierung der langfristigen Wirksamkeit und Sicherheit von Abecma bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens drei vorangegangene Therapien erhalten haben, einschließlich eines immunmodulatorischen Wirkstoffs, eines Proteasom-Inhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, und bei denen die Krankheit unter der letzten Therapie fortgeschritten ist (EMA 2021a).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Verfügbarkeit von Tocilizumab und Qualifizierung des Behandlungszentrums gemäß dem Programm für die kontrollierte Distribution

Der Zulassungsinhaber muss sicherstellen, dass die Krankenhäuser und ihre zugehörigen Einrichtungen, die Abecma abgeben, gemäß dem vereinbarten Programm zur kontrollierten Distribution qualifiziert sind, indem:

- vor der Infusion von Abecma der unmittelbare Zugang am Zentrum zu einer Dosis Tocilizumab pro Patient gewährleistet wird. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von acht Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben.

- die an der Behandlung eines Patienten beteiligten Angehörigen der Heilberufe das Schulungsprogramm abgeschlossen haben.

Schulungsprogramm

Vor der Markteinführung von Abecma in jedem Mitgliedstaat muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den Inhalt und das Format der Schulungsmaterialien mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen.

Schulungsprogramm für Angehörige der Heilberufe

Sämtliche Angehörige der Heilberufe, die voraussichtlich Abecma verschreiben, abgeben und verabreichen, sollen einen Leitfaden für Angehörige der Heilberufe erhalten, welcher Informationen enthält über:

- die Identifizierung des CRS und schwerwiegenden neurologischen Nebenwirkungen;
- die Behandlung des CRS und schwerwiegenden neurologischen Nebenwirkungen;
- die angemessene Überwachung des CRS und schwerwiegenden neurologischen Nebenwirkungen;
- die Bereitstellung aller relevanten Informationen für Patienten;
- die Sicherstellung des unmittelbaren Zugangs am Zentrum vor der Infusion von Abecma zu einer Dosis Tocilizumab pro Patient. Das Behandlungszentrum muss innerhalb von acht Stunden nach jeder vorangegangenen Dosis Zugang zu einer weiteren Dosis Tocilizumab haben;
- die Kontaktdaten für die Untersuchung von Tumorproben nach Entwicklung eines sekundären Malignoms mit T-Zell-Ursprung;
- die Bereitstellung von Informationen über die Langzeitnachbeobachtungs-Studie zu Sicherheit und Wirksamkeit und die Wichtigkeit zu einer solchen Studie beizutragen;
- die Sicherstellung, dass Nebenwirkungen angemessen und ordnungsgemäß berichtet werden;
- die Sicherstellung, dass detaillierte Anweisungen zum Auftauvorgang bereitgestellt werden.

Schulungsprogramm für Patienten

Alle Patienten, die Abecma bekommen, sollen eine Patientenkarte erhalten, die die folgenden Kernaussagen enthält:

- die Risiken von CRS und schwerwiegenden neurologischen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Abecma;
- die Notwendigkeit, Symptome eines vermuteten CRS und Neurotoxizität (NT) unverzüglich ihrem behandelnden Arzt zu berichten;

- die Notwendigkeit, für mindestens 4 Wochen nach der Infusion von Abecma in der Nähe des Ortes zu bleiben, wo Abecma verabreicht wurde;

- die Notwendigkeit, die Patientenkarte jederzeit bei sich zu tragen;

- eine Erinnerung an die Patienten, die Patientenkarte jedem Angehörigen der Heilberufe zu zeigen, einschließlich in Notfallsituationen, und eine Nachricht an Angehörigen der Heilberufe, dass der Patient Abecma erhalten hat;

- Felder, um die Kontaktdaten des Verschreibers und die Chargenbezeichnung zu erfassen.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	**Fällig am**
Zur Untersuchung der Langzeit-Wirksamkeit und der Sicherheit von Abecma bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, 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, soll der Zulassungsinhaber die Ergebnisse einer prospektiven Studie basierend auf Registerdaten nach einem abgestimmten Protokoll durchführen und einreichen.	Zwischenberichte gemäß dem RMP einzureichen. Abschlussbericht: Q3 2042
Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; Q: Quartal; RMP: Risk-Management-Plan	

Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „besonderen Bedingungen“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Abecma bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien erhalten haben, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Nachbeobachtungs-Daten 24 Monate nach Abecma-Infusion (in der eingeschlossenen und behandelten Population) der pivotalen Studie KarMMa (MM-001) vorlegen.	Dezember 2021
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Abecma bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens drei vorausgegangene Therapien erhalten haben, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Phase III-Studie KarMMa-3 (MM-003) vorlegen, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Abecma vs. Standard-Triplett-Therapien bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom vergleicht.	Juni 2023

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Über die in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.3 aufgeführten Informationen ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Fachinformation, der Produktinformation und dem EPAR von Ide-Cel entnommen (BMS 2021; EMA 2021a, 2021c).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS) 2021. *Fachinformation ABECMA® 260–500 x 10^6 Zellen Infusionsdispersion*: *Stand November 2021*. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 30.11.2021.
2. European Medicines Agency (EMA) 2021a. *EPAR Assessment Report - Abecma*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abecma-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 15.11.2021.
3. European Medicines Agency (EMA) 2021b. *EPAR Assessment Report - Abecma Part VI: Summary of the risk management plan*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/abecma-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf, abgerufen am: 12.11.2021.
4. European Medicines Agency (EMA) 2021c. *EPAR Product Information - Abecma*: *ANHANG I - ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abecma-epar-product-information_de.pdf, abgerufen am: 09.12.2021.
5. Lee D. W., Gardner R., Porter D. L. et al. 2014. *Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome.* Blood 124 (2), S. 188–195.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-24 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend, da Ide-Cel ausschließlich im stationären Bereich angewendet wird und alle ärztlichen Leistungen über DRG-Fallpauschalen abgegolten sind.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-24, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-24 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.