

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elranatamab (ELREXFIO®)

PFIZER PHARMA GmbH
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers
Pfizer Europe MA EEIG

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 15.01.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/ Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalog
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCMA	B-Zell-Reifungsantigen (<i>B-Cell Maturation Antigen</i>)
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
COVID	Coronavirus-Krankheit (<i>Coronavirus Disease</i>)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (<i>Cytokine Release Syndrome</i>)
CYP	Cytochrome P450
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie (<i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>)
dl	Deziliter
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EORTC	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30</i>
EORTC QLQ-CIPN 20	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Live Questionnaire – Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy</i>
EORTC QLQ-MY20	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Multiple Myeloma Module 20</i>
EQ-5D VAS	<i>European Quality of Live Group 5 Dimensions</i> Visuelle Analogskala
FLC	Freie Leichtketten (<i>Free Light Chains</i>)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	<i>German Modification</i>
ICANS	Immuneffektorzellassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (<i>Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome</i>)
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) 10. Revision
ID	Identifikationsnummer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
IgG	Immunglobulin G
IMiD	Immunmodulatorischer Wirkstoff (<i>Immunomodulatory Imide Drug</i>)
IVIG	Intravenös verabreichte Immunglobuline
m	Meter
mg	Milligramm
ml	Milliliter
MRD	Minimale Resterkrankung (<i>Minimal Residual Disease</i>)
ORR	Objektive Ansprechrage (<i>Objective Response Rate</i>)
OR	Objektives Ansprechen (<i>Objective Response</i>)
OS	Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>)
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>)
PGI-C	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PGI-S	<i>Patient Global Impression of Severity</i>
PI	Proteasom-Inhibitor
PML	Progressive multifokale Leukoencephalopathie
PS	<i>Propensity Score</i>
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	<i>Risk-Management-Plan</i>
sIPTW	<i>Stabilized Inverse Probability of Treatment Weighting</i>
SOC	Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TM-MM	TherapieMonitor Multiples Myelom
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visuelle Analogskala
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Friedrichstraße 110 10117 Berlin Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Europe MA EEIG	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG
Anschrift:	Boulevard de la Plaine 17 1050 Brüssel Belgien	Friedrichstraße 110 10117 Berlin Deutschland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Elranatamab
Handelsname:	ELREXFIO®
ATC-Code:	<i>noch nicht zugewiesen</i>
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	51628
Pharmazentralnummer (PZN)	18651583 18651608
ICD-10-GM-Code	C90.00 (Multiples Myelom: Ohne Angabe einer kompletten Remission) C90.01 (Multiples Myelom: In kompletter Remission)
Alpha-ID	I21328 C90.00 I31059 C90.01
ASK: Arzneistoffkatalog; ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; GM: German Modification; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>), 10. Revision; ID: Identifikationsnummer; PZN: Pharmazentralnummer	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
ELREXFIO wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	07.12.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. CD: Cluster of Differentiation		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der vom G-BA benannten Behandlungsoptionen (siehe unten) und unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>CD: <i>Cluster of Differentiation</i>; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff (<i>Immunomodulatory Imide Drug</i>); PI: Proteasom-Inhibitor</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 14.04.2023 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) statt (Vorgangsnummer 2023-B-026). In diesem Beratungsgespräch legte der G-BA die folgende zVT fest:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von

- Bortezomib Monotherapie,
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

Der pharmazeutische Unternehmer ist in Bezug auf die Bestimmung der zVT anderer Ansicht als der G-BA, setzt aber dennoch die vom G-BA bestimmte zVT gemäß Vorgaben um und zieht diese im vorliegenden Dossier zur Darlegung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens für die Anwendung von Elranatamab als Monotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet heran.

In diesem Zusammenhang sind insbesondere die Wirkstoffe Idecabtagen vicleucel (Abecma[®]), Ciltacabtagen autoleucel (Carvykti[®]), Melphalanflufenamid (Pepaxti[®]), Teclistamab (Tecvayli[®]) sowie Talquetamab (Talvey[®]) zu nennen, die im identischen Anwendungsgebiet eine Zulassung besitzen und im Versorgungsalltag zur Behandlung von Patient:innen mit multiplem Myelom genutzt werden können. Die Kombinationstherapie bestehend aus den Wirkstoffen Selinexor (Nexpovio[®]), Bortezomib und Dexamethason konnte ebenfalls als mögliche Therapieoption identifiziert werden. Diese Kombination ist therapielinienübergreifend für die Behandlung des multiplen Myeloms zugelassen und kann somit ebenfalls im vorliegenden Anwendungsgebiet eingesetzt werden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Elranatamab gegenüber der zVT einer patientenindividuellen Therapie erfolgte anhand der offenen, multizentrischen, nicht-randomisierten Phase-II-Zulassungsstudie MagnetisMM-3 unter der Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse der Studie MagnetisMM-3 zu den patientenrelevanten Endpunkten

Nutzendimension	Endpunkte
Mortalität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität (<i>Overall Survival, OS</i>)
Morbidität	<ul style="list-style-type: none"> • Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival, PFS</i>) • Ansprechen (ORR, MRD-Negativitätsrate) • Patientenberichtete Symptomatik (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-CIPN20, PGI-S und PGI-C) • Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	<ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) • Krankheitsspezifische Lebensqualität (EORTC QLQ-MY20)
Verträglichkeit	<ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrads • Schwere UE • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) • UE, die zum Therapieabbruch führten • UE, die zum Tod führten • UE von besonderem Interesse
<p>EORTC QLQ-C30: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30</i>; EORTC QLQ-CIPN20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Chemotherapy-induced Peripheral Neuropathy</i>; EORTC QLQ-MY20: <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life – Multiple Myeloma Module 20</i>; EQ-5D VAS: <i>European Quality of Life Group 5 Dimensions Visuelle Analogskala</i>; MRD: <i>Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)</i>; ORR: <i>Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate)</i>; OS: <i>Gesamtüberleben (Overall Survival)</i>; PFS: <i>Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)</i>; PGI-C: <i>Patient Global Impression of Change</i>; PGI-S: <i>Patient Global Impression of Severity</i>; SUE: <i>Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</i>; UE: <i>Unerwünschtes Ereignis</i></p>	

begründen das Ausmaß des Zusatznutzens von Elranatamab im zu bewertenden Anwendungsgebiet.

Bis zum aktuellen Datenschnitt zum 16.04.2023 verstarben knapp 50 % der Patient:innen der Studie MagnetisMM-3. Die Wahrscheinlichkeit nach 24 Monaten keine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben, lag bei 42 %. Bei Patient:innen, die naiv gegenüber einer gegen B-Zell-Reifungsantigen (*B-Cell Maturation Antigen, BCMA*)-gerichteten Therapie waren (Kohorte A), konnte nach 24 Monaten sogar eine Überlebenschancenwahrscheinlichkeit von 53 % und eine Wahrscheinlichkeit keine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu versterben von 50 % erreicht werden.

Unter der Behandlung mit Elranatamab erreichten 52 % der Patient:innen ein objektives Ansprechen (*Objective Response, OR*). Die Minimale Resterkrankung (*Minimal Residual Disease, MRD*)-Negativitätsrate betrug 69 %. Bei Patient:innen der Kohorte A konnte sogar eine Objektive Ansprechrates (*Objective Response Rate, ORR*) von 61 % und eine MRD-Negativitätsrate von 73 % erreicht werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Verlaufskurven der Symptom- und Funktionsskalen der *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC)-Fragebögen zeigen zu Studienbeginn eher eine Verschlechterung gegenüber *Baseline*, die jedoch nicht dauerhaft war. In den Symptomskalen Schmerzen und Schlaflosigkeit und der Funktionsskalen emotionale Funktion und kognitive Funktion des *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30* (EORTC-QLQ C30) wurden bereits nach Behandlungsbeginn Verbesserungen berichtet. Im weiteren Studienverlauf berichteten Patient:innen weiterhin Verbesserungen ihrer krankheitsbedingten Symptomatik auf der Grundlage der *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ)-Fragebögen sowie des *Patient Global Impression of Severity* (PGI-S) und *Patient Global Impression of Change* (PGI-C) und ihres allgemeinen Gesundheitszustandes basierend auf dem *European Quality of Live Group 5 Dimensions* Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS). Hervorzuheben ist, dass 60 % der Patient:innen eine Verbesserung ihres Gesundheitszustandes anhand des PGI-S und 55 % der Patient:innen anhand des PGI-C berichteten. Dabei trat die erstmalige Verbesserung deutlich schneller als die erstmalige Verschlechterung ein (PGI-S in Kohorte A: mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung: 1,87 Monate vs. mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung: 10,32 Monate; PGI-C in Kohorte A: mediane Zeit bis zur ersten Verbesserung: 3,68 Monate vs. mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung: 12,62 Monate).

Bis zum aktuellen Datenschnitt traten unter der Behandlung mit Elranatamab bei allen Patient:innen unerwünschte Ereignisse (UE) jeglichen Schweregrads auf. Bei rund 90 % der Patient:innen traten schwere UE und bei etwa 75 % der Patient:innen traten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auf. Aufgrund von UE brachen 22 % der Patient:innen die Behandlung mit Elranatamab ab. Das häufig mit der Behandlung mit Elranatamab assoziierte Zytokin-Freisetzungssyndrom trat bei 59 % der Patient:innen mindestens einmal auf, wobei überwiegend milde oder moderate Ereignisse beobachtet wurden. UE aus der Systemorganklasse (*System Organ Class, SOC*) Infektionen und parasitäre Erkrankungen wurden in der Studie MagnetisMM-3 bei 71 % der Patient:innen beobachtet. Schwere UE aus dieser SOC traten bei 45 % der Patient:innen und SUE aus dieser SOC bei 48 % der Patient:innen auf. Bei insgesamt 8 % der Patient:innen führten Infektionen und parasitäre Erkrankungen wie z.B. septischer Schock (ca. 2 %), Coronavirus-Krankheit (*Coronavirus Disease, COVID*)-19-Lungenentzündung (ca. 1 %) oder Sepsis (ca. 1 %) zum Therapieabbruch.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	ja
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. CD: <i>Cluster of Differentiation</i>; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff (<i>Immunomodulatory Imide Drug</i>); PI: Proteasom-Inhibitor</p>		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Elranatamab ist eine zielgerichtete Therapie mit neuartigem immuntherapeutischem Wirkmechanismus. Durch die Zulassung von Elranatamab steht für erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff (*Immunomodulatory Imide Drug*, IMiD), einen Proteasom-Inhibitor (PI) und einen Anti-*Cluster of Differentiation* (CD)38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, eine wirksame und nachhaltige Behandlungsoption zur Verfügung.

Aufgrund des einarmigen Designs war auf Basis der Zulassungsstudie MagnetisMM-3 von Elranatamab kein direkter Vergleich gegenüber der zVT einer patientenindividuellen Therapie möglich. Um dennoch einen Vergleich gegenüber der zVT darstellen zu können, wurde ein indirekter Vergleich anhand von *Propensity Score* (PS)-basierten Verfahren gegenüber einem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

externen Kontrollarm aus der deutschen TherapieMonitor multiples Myelom (TM-MM)-Datenbank durchgeführt.

Durch eine Gewichtung mittels *Stabilized Inverse Probability of Treatment Weighting* (sIPTW) konnte in den relevanten *Confoundern* keine hinreichende Balance zwischen Kohorte A aus der Studie MagnetisMM-3 und der Kohorte aus der TM-MM-Datenbank erreicht werden. In der Folge unterscheidet sich die Verteilung der PS der beiden Kohorten deutlich. Daher wurden die Daten der TM-MM als nicht geeignet für einen validen Vergleich von Elranatamab gegenüber der zVT eingestuft und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Auf Basis der einarmigen Zulassungsstudie MagnetisMM-3 von Elranatamab konnte jedoch gezeigt werden, dass durch die Behandlung mit Elranatamab ein tiefes und anhaltendes Ansprechen erreicht werden kann. Die Überlebenswahrscheinlichkeit unter Behandlung mit Elranatamab betrug nach 24 Monaten 49 %. Bei Patient:innen, die naiv gegenüber einer gegen BCMA-gerichteten Therapie sind, konnte sogar eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 53 % erreicht werden. Insbesondere vor dem Hintergrund, dass in die Studie MagnetisMM-3 ein sehr stark vorbehandeltes Patientenkollektiv eingeschlossen wurde, sind die unter der Behandlung mit Elranatamab beobachteten Überlebenswahrscheinlichkeiten und Ansprechraten als klinisch bedeutsam einzuordnen.

Bei den patientenberichteten Endpunkten EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20, EORTC QLQ-CIPN20, PGI-S, PGI-C und EQ-5D VAS zeigt sich in der Gesamtschau der Symptomatik sowie gesundheits- und krankheitsbezogenen Lebensqualität ein ausgeglichenes Bild mit Verbesserungen und Verschlechterungen gegenüber Baseline, wobei die erste Verbesserung im Median deutlich früher als die erste Verschlechterung aufgetreten ist. Die Verschlechterungen waren in der Regel nicht dauerhaft und vergleichbar zu anderen Therapieoptionen.

Das Verträglichkeitsprofil von Elranatamab ist ebenfalls vergleichbar mit dem anderer im Anwendungsgebiet zugelassener Therapieoptionen. Insgesamt waren die in der Studie MagnetisMM-3 aufgetretenen UE gut handhabbar. Entsprechende Maßnahmen zur Vermeidung und Kontrolle von UE sind im *Risk-Management-Plan* (RMP) beschrieben.

Elranatamab zeichnet sich durch eine schnelle und nachhaltige Wirksamkeit bei insgesamt vorhersehbarem und beherrschbarem Verträglichkeitsprofil aus. Auf Basis der verfügbaren Evidenz lässt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elranatamab ableiten, der jedoch nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von Elranatamab in dem zugelassenen Anwendungsgebiet sind erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Das multiple Myelom ist eine maligne Erkrankung des blutbildenden Systems. Der Ursprung der Erkrankung sind die Plasmazellen - eine Untergruppe von Leukozyten. Plasmazellen sind für die Produktion von Antikörpern verantwortlich und spielen somit eine wichtige Rolle in der Immunabwehr des Körpers. Das multiple Myelom ist gekennzeichnet durch die Produktion und unkontrollierte Expansion von malignen, klonalen Plasmazellen (sogenannten Myelom-Zellen) im Knochenmark. Myelom-Zellen produzieren genau wie gesunde Plasmazellen große Mengen von Antikörpern und Fragmente (freie Leichtketten [*Free Light Chains*, FLC] oder Schwereketten), die allerdings funktionslos sind und keine immunologische Schutzwirkung aufweisen. Die klinische Manifestation des multiplen Myeloms wird primär durch die Produktion der sogenannten Para- oder monoklonalen Proteine geprägt. Durch ihre Akkumulation im Knochenmark und Blut vertreiben sie gesunde Plasmazellen und andere blutbildende Zellen und verhindern so eine gesunde Hämatopoese. Folglich werden zunehmend weniger gesunde Antikörper produziert, was eine Schwächung des Immunsystems bewirkt. Die monoklonalen Proteine lagern sich außerdem in den inneren Organen ab und beeinträchtigen, insbesondere im späteren Krankheitsverlauf, ihre Funktion. Auch der Knochenaufbau und -abbau wird durch die Expansion der Myelom-Zellen gestört.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Behandlung von Patient:innen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom stellt eine große Herausforderung dar. Ziele einer effektiven Behandlung umfassen u. a. den Erhalt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

oder die Verbesserung der Lebensqualität, die Symptomkontrolle, das Erreichen einer Remission sowie die Verlängerung der Lebenszeit.

Die Entwicklung und Zulassung neuer Wirkstoffe und deren Kombinationen führte in den vergangenen Jahren zu einer deutlichen Verbesserung der Therapieoptionen und der Prognose. Trotz dieser Fortschritte ist die Erkrankung unheilbar und die Prognose ungünstig. Es ist demnach davon auszugehen, dass die meisten Patient:innen ein Rezidiv erleiden und eine erneute Therapie notwendig wird.

Die meisten Patient:innen erhalten bereits in frühen Behandlungslinien eine Dreifach- oder Vierfachtherapie mit Arzneimitteln aus den 3 Hauptwirkstoffgruppen der PI, IMiD und der monoklonalen Antikörper. Kommt es zum Rezidiv, bestehen die meisten Therapieoptionen aus der Kombination von Wirkstoffen aus diesen 3 Hauptgruppen. Da die überwiegende Mehrheit der Patient:innen mit Myelom mehrere Rückfälle erleidet, sind viele Patient:innen bereits früh im Behandlungsverlauf refraktär oder resistent gegenüber diesen klassischen Wirkstoffen oder Wirkstoffgruppen. Dies erschwert die weitere Behandlung. Es mangelt an wirksamen, gut verträglichen Optionen für mehrfach vorbehandelte Patient:innen.

Der therapeutische Bedarf der Erkrankung ergibt sich demnach aus dem bereits stark belasteten Allgemeinzustand der Patient:innen und der daraus resultierenden hohen Krankheitslast und zum anderen aus den limitierten Therapieoptionen, die für die individuellen Patient:innen zur Verfügung stehen.

Elranatamab (ELREXFIO[®]) ist ein humanisierter, bispezifischer gegen BCMA- und CD3-gerichteter Antikörper, der sich in seinem Wirkmechanismus von bisher vorhandenen Therapieoptionen maßgeblich unterscheidet. Im Gegensatz zu vorhandenen Therapien besteht Elranatamab aus Teilen von 2 Antikörpern und ist somit ein Vertreter eines neuartigen, zielgerichteten immuntherapeutischen Ansatzes. Elranatamab stellt daher für die Patient:innen in der Zielpopulation, die stark vorbehandelt und gegenüber einigen Wirkstoffgruppen refraktär sind, eine alternative Behandlungsmöglichkeit dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	1.249-1.342
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CD: <i>Cluster of Differentiation</i>; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff (<i>Immunomodulatory Imide Drug</i>); PI: Proteasom-Inhibitor</p>		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	nicht quantifizierbar	1.249-1.342
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CD: <i>Cluster of Differentiation</i>; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff (<i>Immunomodulatory Imide Drug</i>); PI: Proteasom-Inhibitor</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 284.939,10 €
		<u>Folgejahre:</u> 194.119,68 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. CD: Cluster of Differentiation; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff (<i>Immunomodulatory Imide Drug</i>); PI: Proteasom-Inhibitor		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/ Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population/ Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	Patientenindividuelle Therapie unter Auswahl der vom G-BA benannten Behandlungsoptionen (siehe Abschnitt 1.4) und unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>CD: <i>Cluster of Differentiation</i>; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff (<i>Immunomodulatory Imide Drug</i>); PI: Proteasom-Inhibitor</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risiko-Management-Plan von Elranatamab beschrieben.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung soll von Ärzt:innen mit Erfahrung in der Behandlung des multiplen Myeloms eingeleitet und überwacht werden.

ELREXFIO® soll als subkutane Injektion von Ärzt:innen mit entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal und mit geeigneter medizinischer Ausrüstung verabreicht werden, um schwere Reaktionen zu behandeln, einschließlich des Zytokin-Freisetzungssyndroms (*Cytokine Release Syndrome, CRS*) und des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (*Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS*).

Vor Beginn der Behandlung sollte ein großes Blutbild erstellt werden. Jede Möglichkeit einer aktiven Infektion und/oder Schwangerschaft bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte ausgeschlossen werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 12 mg an Tag 1 mit stufenweiser Erhöhung (*Step-up*-Dosierung) auf 32 mg an Tag 4, gefolgt von der vollständigen Behandlungsdosis von 76 mg wöchentlich von Woche 2 bis Woche 24.

Bei Patient:innen, die mindestens 24 Wochen lang behandelt wurden und auf die Behandlung angesprochen haben, soll das Dosierungsintervall auf ein 2-wöchentliches Behandlungsschema umgestellt werden.

Dosisänderungen basierend auf der Toxizität

Eine Verringerung der Dosis von ELREXFIO® wird nicht empfohlen. Zur Behandlung von Toxizitäten können Dosisverzögerungen erforderlich sein.

Empfohlene Maßnahmen beim Auftreten des CRS, neurologischen Toxizitäten wie des ICANS sowie hämatologischen und anderen Nebenwirkungen von Grad 3 und 4 sind in den Tabellen 3-25 bis 3-27 in Modulabschnitt 3.4 aufgeführt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patient:innen

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Für Patient:innen mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate [*Estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR] > 30 ml/min./1,73 m². Es liegen nur begrenzte Daten von Patient:innen mit starker Nierenfunktionsstörung vor).

Leberfunktionseinschränkung

Für Patient:innen mit leichter Leberfunktionseinschränkung wird keine Dosisanpassung empfohlen (Gesamtbilirubin > 1 bis 1,5 x *Upper Limit of Normal* [ULN] und jegliche Aspartat-Aminotransferase [AST] oder Gesamtbilirubin ≤ ULN und AST > ULN).

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine relevante Anwendung von ELREXFIO[®] zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Kindern und Jugendlichen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen sonstigen Bestandteil (Dinatriumedetat, L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Saccharose).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS)

Bei Patient:innen, die ELREXFIO[®] erhalten, kann ein CRS, einschließlich lebensbedrohlicher oder tödlicher Reaktionen, auftreten. Klinische Anzeichen und Symptome eines CRS können u. a. Fieber, Hypoxie, Schüttelfrost, Hypotonie, Tachykardie, Kopfschmerzen und erhöhte Leberenzyme sein.

Die Behandlung soll gemäß dem Step-up-Dosierungsschema eingeleitet werden, um das Risiko für ein CRS zu verringern. Außerdem sollten die Patient:innen nach der Verabreichung von ELREXFIO[®] entsprechend überwacht werden. Vor den ersten 3 Dosen sollten folgende Arzneimittel zur Vorbehandlung angewendet werden, um das Risiko für ein CRS zu verringern: Paracetamol 500 mg peroral (oder Äquivalent), Dexamethason 20 mg peroral oder intravenös (oder Äquivalent), Diphenhydramin 25 mg peroral (oder Äquivalent). Prophylaktische Antibiotika und Virostatika sollten entsprechend den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien in Betracht gezogen werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Patient:innen sind anzuweisen, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen eines CRS dringend einen Arzt/eine Ärztin aufzusuchen. Ein CRS sollte anhand der klinischen Präsentation identifiziert werden. Die Patient:innen sollten auf andere Ursachen für Fieber, Hypoxie und Hypotonie untersucht und behandelt werden. Bei Bedarf sollte eine geeignete unterstützende Therapie bei CRS verabreicht werden.

Bei den ersten Anzeichen eines CRS sollten die Behandlung mit ELREXFIO[®] ausgesetzt und die Patient:innen umgehend in Bezug auf eine stationäre Krankenhausaufnahme beurteilt werden. Ein CRS sollte gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3-25 in Modulabschnitt 3.4 dieses Nutzendossiers behandelt werden, und es sollten weitere Maßnahmen gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien in Betracht gezogen werden. Je nach Bedarf sind unterstützende Maßnahmen zur Behandlung des CRS (einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Antipyretika, intravenöse Flüssigkeitszufuhr, Vasopressoren, IL-6- oder IL-6-Rezeptor-Inhibitoren, zusätzliche Sauerstoffgabe usw.) zu ergreifen. Laboruntersuchungen zur Überwachung auf disseminierte intravasale Koagulopathie (*Disseminated Intravascular Coagulation*, DIC), der hämatologischen Parameter sowie der Lungen-, Herz-, Nieren- und Leberfunktion sollten in Betracht gezogen werden.

Neurologische Toxizitäten, einschließlich ICANS

Nach der Behandlung mit ELREXFIO[®] können schwerwiegende oder lebensbedrohliche neurologische Toxizitäten, einschließlich ICANS, auftreten. Die Patient:innen sollten während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome neurologischer Toxizitäten überwacht werden (z. B. Trübung des Bewusstseinszustands, Krampfanfälle und/oder motorische Schwäche).

Die Patient:innen sind anzuweisen, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer neurologischen Toxizität dringend einen Arzt/ eine Ärztin aufzusuchen. Andere Ursachen für neurologische Symptome sollten ausgeschlossen werden. Die Patient:innen sollten umgehend untersucht und entsprechend dem Schweregrad behandelt werden. Bei den ersten Anzeichen einer neurologischen Toxizität, einschließlich eines ICANS, sollte ELREXFIO[®] ausgesetzt und eine neurologische Beurteilung in Betracht gezogen werden. Die allgemeine Behandlung bei neurologischer Toxizität (z. B. ICANS) ist in Tabelle 3-26 in Modulabschnitt 3.4 zusammengefasst.

Bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten muss eine unterstützende Therapie, möglicherweise einschließlich einer intensivmedizinischen Versorgung, bereitgestellt werden. Patient:innen, bei denen ein ICANS Grad 2 oder höher mit der vorherigen Dosis von ELREXFIO[®] auftritt, sollten angewiesen werden, sich in der Nähe einer medizinischen Einrichtung aufzuhalten, und nach der nächsten Dosis über einen Zeitraum von 48 Stunden täglich auf Anzeichen und Symptome überwacht werden.

Aufgrund der Möglichkeit für das Auftreten eines ICANS sollten Patient:innen darauf hingewiesen werden, während des *Step-up*-Dosierungsschemas und jeweils in den 48 Stunden nach Beendigung der 2 *Step-up*-Dosen sowie beim erstmaligen Auftreten neuer neurologischer Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen.

Infektionen

Bei Patient:innen, die ELREXFIO® erhielten, wurden schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen berichtet. Während der Therapie mit ELREXFIO® traten neue Virusinfektionen oder Reaktivierungen von Virusinfektionen auf. Auch eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) trat während der Therapie mit ELREXFIO® auf.

Eine Behandlung sollte bei Patient:innen mit aktiver Infektion nicht eingeleitet werden. Die Patient:innen sollten vor und während der Behandlung mit ELREXFIO® auf Anzeichen oder Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Je nach Schweregrad der Infektion sollte ELREXFIO®, wie in Tabelle 3-27 in Modulabschnitt 3.4 für andere nicht-hämatologische Nebenwirkungen angegeben, ausgesetzt werden.

Prophylaktische Antibiotika (z. B. zur Vorbeugung von Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie) und Virostatika (z. B. zur Vorbeugung der Reaktivierung von Herpes zoster) sollten entsprechend den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien gegeben werden.

Neutropenie

Bei Patient:innen, die ELREXFIO® erhielten, wurden Neutropenie und febrile Neutropenie berichtet.

Das große Blutbild sollte zu Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung kontrolliert werden. Die Behandlung mit ELREXFIO® sollte, wie in Tabelle 3-27 in Modulabschnitt 3.4 angegeben, ausgesetzt werden. Patient:innen mit Neutropenie sollten auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden. Es sollte eine unterstützende Therapie gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien eingeleitet werden.

Hypogammaglobulinämie

Bei Patient:innen, die ELREXFIO® erhalten, wurde Hypogammaglobulinämie berichtet.

Der Immunglobulinspiegel sollte während der Behandlung überwacht werden. Wenn die Immunglobulin G (IgG)-Spiegel unter 400 mg/dl fallen, sollte eine Therapie mit subkutan oder intravenös verabreichtem Immunglobulin (IVIG) in Betracht gezogen werden, und die Patient:innen sollten gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien behandelt werden, dazu gehören u. a. Infektionsschutzmaßnahmen und antibiotische Prophylaxe.

Gleichzeitige Anwendung von Lebendvirusimpfstoffen

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendvirusimpfstoffen während oder nach der Behandlung mit ELREXFIO® wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit Lebendvirusimpfstoffen wird für mindestens 4 Wochen vor der ersten Dosis, während der Behandlung und für mindestens 4 Wochen nach der Behandlung nicht empfohlen.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit ELREXFIO® durchgeführt.

Die anfängliche Freisetzung von Zytokinen im Zusammenhang mit dem Beginn der Behandlung mit ELREXFIO® könnte Cytochrom P450(CYP)-Enzyme unterdrücken. Das höchste Risiko für Wechselwirkungen ist während des und bis zu 14 Tage nach dem *Step-up*-Dosierungsschema sowie während und bis zu 14 Tage nach einem CRS zu erwarten. Während dieses Zeitraums sollten Patient:innen, die gleichzeitig empfindliche CYP-Substrate mit enger therapeutischer Breite (z. B. Ciclosporin, Phenytoin, Sirolimus und Warfarin) erhalten, auf Toxizität oder Arzneimittelakkumulation überwacht werden. Die Dosis der Begleitmedikation sollte bei Bedarf angepasst werden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***Frauen im gebärfähigen Alter/ Verhütung***

Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung mit ELREXFIO® abgeklärt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit ELREXFIO® und für 6 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten bei Schwangeren oder tierexperimentelle Daten zur Bewertung des Risikos von Elranatamab während der Schwangerschaft vor. Humanes IgG passiert bekanntlich die Plazenta nach dem 1. Trimester der Schwangerschaft. Basierend auf dem Wirkmechanismus könnte Elranatamab dem Fetus schaden, wenn es Schwangeren verabreicht wird. Die Anwendung von ELREXFIO® während der Schwangerschaft wird deshalb nicht empfohlen.

ELREXFIO® ist mit einer Hypogammaglobulinämie assoziiert, daher sollte die Bestimmung des Immunglobulinspiegels bei Neugeborenen von Müttern, die mit ELREXFIO® behandelt werden, in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Elranatamab beim Menschen oder beim Tier in die Muttermilch übergeht, Auswirkungen auf gestillte Neugeborene hat oder die Milchbildung beeinträchtigt. Humanes IgG geht bekanntlich in die Muttermilch über. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Daher wird das Stillen während der Behandlung mit ELREXFIO® und für 6 Monate nach der letzten Dosis nicht empfohlen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Elranatamab auf die Fertilität beim Menschen vor. Die Auswirkungen von Elranatamab auf die männliche und weibliche Fertilität wurden in tierexperimentellen Studien nicht untersucht.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

ELREXFIO® hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Aufgrund des Potenzials für das Auftreten eines ICANS besteht bei Patient:innen, die ELREXFIO® erhalten, das Risiko einer Bewusstseinsstrübung. Die Patient:innen sollten angewiesen werden, während und in einem Zeitraum von 48 Stunden nach Beendigung jeder der beiden *Step-up*-Dosen sowie beim erstmaligen Auftreten einer neuen neurologischen Toxizität kein Fahrzeug zu führen und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen.