

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elranatamab (ELREXFIO®)

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

Modul 3 A

Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

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

Stand: 15.01.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	14
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	15
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	15
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	28
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	42
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	44
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	59
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	64
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	67
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	67
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	80
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	80
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	82
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	83
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	83
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	83
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	84
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	86

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: SLiM-CRAB-Kriterien für die Diagnostik des multiplen Myeloms nach IMWG 2014	19
Tabelle 3-2: Diagnostische Kriterien für das multiple Myelom, die MGUS und das SMM ...	20
Tabelle 3-3: R-ISS-Stadieneinteilung des multiplen Myeloms nach IMWG 2015	21
Tabelle 3-4: Prognose nach dem R-ISS nach IMWG 2015	22
Tabelle 3-5: Responsekriterien beim multiplen Myelom nach IMWG 2016.....	23
Tabelle 3-6: Definition von Rezidiv und Krankheitsprogress nach IMWG 2016	26
Tabelle 3-7: Übersicht über die epidemiologischen Kennziffern zur Inzidenz des multiplen Myeloms (ICD-10 C90) für die Jahre 2015-2019 sowie Prognose für 2022.....	32
Tabelle 3-8: Übersicht über die epidemiologischen Kennziffern zur Prävalenz des multiplen Myeloms (ICD-10 C90) für die Jahre 2015-2019 (47).....	33
Tabelle 3-9: Fortschreibung der Inzidenz und Prävalenz des multiplen Myeloms (ICD-10 C90) bis 2028	35
Tabelle 3-10: Zu berücksichtigende Unsicherheiten bezüglich der epidemiologischen Kennzahlen und deren Fortschreibung.....	36
Tabelle 3-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-12: Herleitungsschritte zur Berechnung der GKV-Zielpopulation von Elranatamab.....	38
Tabelle 3-13: Anteil der Patient:innen mit der Diagnose C90.0 (Herleitungsschritt 2).....	39
Tabelle 3-14: Zu berücksichtigende Unsicherheiten bezüglich der Herleitungsschritte zur Quantifizierung der Zielpopulation.....	41
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	42
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	58
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	61
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	62

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	63
Tabelle 3-24: Dosierungsschema für ELREXFIO®	68
Tabelle 3-25: Empfohlene Maßnahmen bei CRS	69
Tabelle 3-26: Empfohlene Maßnahmen bei ICANS	71
Tabelle 3-27: Empfohlene Maßnahmen bei anderen Nebenwirkungen.....	74
Tabelle 3-28: Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung mit ELREXFIO® nach Dosisverzögerung.....	75
Tabelle 3-29: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	85

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C90, Deutschland 2017 – 2018 je 100.000 Einwohner:innen	33
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
®	Eingetragene Handelsmarke (<i>Registered Trademark</i>)
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
ASCT	Autologe Stammzellentransplantation (<i>Autologous Stem Cell Transplant</i>)
ASTCT	<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCMA	B-Zell-Reifungsantigen (<i>B-Cell Maturation Antigen</i>)
BiPAP	Bilevel-positiver Atemwegsdruck (<i>Bilevel Positive Airway Pressure</i>)
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BRD	Bundesrepublik Deutschland
bzw.	Beziehungsweise
ca.	Circa
CAR-T	Chimärer Antigen-Rezeptor-T
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i>)
cm	Zentimeter
COVID	Coronavirus-Krankheit (<i>Coronavirus Disease</i>)
CPAP	Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>)
CR	Komplettes Ansprechen (<i>Complete Response</i>)
CRAB	Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenbeteiligung (<i>Hypercalcaemia, Renal Dysfunction, Anemia, Bone Lesions</i>)
CRS	Zytokin-Freisetzungssyndrom (<i>Cytokine Release Syndrome</i>)
CT	Computertomographie
CYP	Cytochrom P450

d. h.	Das heißt
DCO	<i>Death Certificate Only</i>
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIC	Disseminierte intravasale Koagulopathie (<i>Disseminated Intravascular Coagulation</i>)
dl	Deziliter
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EEG	Elektroenzephalogramm
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
et al.	Und andere
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
FLC	Freie Leichtketten (<i>Free Light Chains</i>)
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOP	Gebührenordnungsposition
GPRC5D	G-Protein-gekoppelter Rezeptor C, Gruppe 5, Mitglied D (<i>G Protein–Coupled Receptor, Class C, Group 5, Member D</i>)
h	Stunde
HDAC	Histon-Deacetylase
ICANS	Immuneffektorzell-assoziiertes 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

ICE	Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie (<i>Immune Effector Cell Encephalopathy</i>)
IgG	Immunglobulin G
IL-6	Interleukin 6
IMiD	Immunmodulatorischer Wirkstoff (<i>Immunomodulatory Imide Drug</i>)
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	Internationale Stadieneinteilung (<i>International Staging System</i>)
IU	<i>International Unit</i>
IVIG	Intravenös verabreichte Immunglobuline
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (<i>Marketing Authorization Holder</i>)
mg	Milligramm
MGUS	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (<i>Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance</i>)
min	Minute
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
M-Protein	Monoklonales Paraprotein
MRD	Minimale Resterkrankung (<i>Minimal Residual Disease</i>)
MRT	Magnetresonanztomografie
NCI-CTCAE	Amerikanisches Krebsinstitut - Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (<i>National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
NDMM	Neu diagnostiziertes multiples Myelom
Nr.	Nummer
o. g.	Oben genannt

PD	Progrediente Erkrankung (<i>Progressive Disease</i>)
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben (<i>Progression-Free Survival</i>)
PI	Proteasom-Inhibitor
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
PR	Partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
R-ISS	Überarbeitete Internationale Stadieneinteilung (<i>Revised International Staging System</i>)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	<i>Risk-Management-Plan</i>
S.	Seite
s.c.	Subkutan (<i>Subcutaneous</i>)
sCR	Stringentes komplettes Ansprechen (<i>Stringent Complete Response</i>)
SD	Stabile Erkrankung (<i>Stable Disease</i>)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLiM	60% klonale Plasmazellen im Knochenmark, Leichtketten- Quotient, Magnetresonanztomografie (<i>Sixty Percent Bone Marrow Plasma Cells, Light Chain Ratio, Magnetic Resonance Imaging</i>)
SMM	Schwelendes multiples Myelom (<i>Smouldering Multiple Myeloma</i>)
TCE	Dreifach exponiert (<i>Triple-Class Exposed</i>)
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	<i>Upper Limit of Normal</i>
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (<i>United States of America</i>)
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (<i>Very Good Partial Response</i>)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (<i>World Health Organization</i>)
XPO-1	Exportin 1
z. B.	Zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

Elranatamab (ELREXFIO®) ist gemäß Fachinformation indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 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 (1).

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Elranatamab als Monotherapie benannt: „Eine patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bortezomib Monotherapie
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Bortezomib + Dexamethason
- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib + Dexamethason
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason

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

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.“ (2)

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 gemäß §8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wurde in Anspruch genommen und fand am 17.04.2023 statt (Vorgangsnummer 2023-B-026). Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der Niederschrift vom 17.05.2023 übermittelt (2).

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) 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.

Der pU weist darüber hinaus darauf hin, dass weitere Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen in Deutschland zugelassen sind, die in der Versorgung des multiplen Myeloms sowie im vorliegenden Anwendungsgebiet von Elranatamab eine Rolle spielen und folglich Bestandteil der zVT sein sollten.

In diesem Zusammenhang sind insbesondere die Chimäre Antigen-Rezeptor (CAR)-T-Zell-Therapie mit den Wirkstoffen Idecabtagen vicleucel (Abecma[®]) und Ciltacabtagen autoleucel (Carvykti[®]) sowie das Zytostatikum Melphalanflufenamid (Pepaxti[®]) in Kombination mit Dexamethason zu nennen, die im identischen Anwendungsgebiet eine Zulassung besitzen und im Versorgungsalltag zur Behandlung von multiplen Myelom-Patient:innen genutzt werden können (3). Auch Teclistamab (Tecvayli[®]), ein gegen *Cluster of Differentiation 3* (CD3) und das B-Zell-Reifungsantigen (*B-Cell Maturation Antigen*, BCMA) gerichteter bispezifischer Antikörper, ist im identischen Anwendungsgebiet zugelassen (3). Zudem wurde Talquetamab (Talvey[®]), ein auf CD3 und den G-Protein-gekoppelten Rezeptor C, Gruppe 5, Mitglied D (*G Protein-Coupled Receptor, Class C, Group 5, Member D, GPRC5D*) gerichteter bispezifischer Antikörper, im identischen Anwendungsgebiet zugelassen (3). 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 (3, 4).

Die Gabe von Idecabtagen vicleucel wird in der aktuell gültigen S3-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) für Patient:innen mit multiplen Myelom mit mehr als 3 Rezidiven bereits als Therapieoption benannt. Die Zulassung von Idecabtagen vicleucel besteht allerdings bereits bei 3 Vortherapien (5). Auch Selinexor wird in der Leitlinie als eine von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (*European Medicines Agency*, EMA) für das multiple Myelom zugelassene Therapieoption für Patient:innen, die mindestens 4 Vortherapien erhalten haben, erwähnt (5). Das aktuelle Anwendungsgebiet von Selinexor umfasst jedoch zusätzlich Patient:innen mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. Diese therapieübergreifende Indikation wurde in der aktuellen Leitlinie noch nicht berücksichtigt, da

das Anwendungsgebiet erst nach der letzten Aktualisierung der Leitlinie (Stand: Februar 2022) erweitert wurde (4, 5). Auch in der Leitlinie der *European Society for Medical Oncology* (ESMO) wird Selinexor in Kombination mit Dexamethason für dreifach refraktäre Patient:innen als geeignete Therapieoptionen benannt (6). Die Wirkstoffe Ciltacabtagen autoleucel und Melphalanflufenamid sind ebenfalls bislang nicht in den Empfehlungen der AWMF-Leitlinie enthalten, da ihre Zulassung erst nach der letzten Aktualisierung der S3-Leitlinie durch die EMA erfolgte (7, 8).

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.

Für die Erstellung der Abschnitte 3.1.1 und 3.1.2 wurden die Niederschrift zu dem Beratungsgespräch mit dem G-BA sowie die aktuell gültige Fachinformation von ELREXFIO® herangezogen (1, 2).

Des Weiteren wurden alle Wirkstoffe, die im Anwendungsgebiet eine Zulassung besitzen, identifiziert. Die Recherche erfolgte auf der EMA-Webseite, sowie über die Gelbe Liste und Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) (3, 9, 10).

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. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation ELREXFIO® 40 mg/ml Injektionslösung: Stand: Dezember 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/024235/ELREXFIO%C2%AE%2040%20mg%2Fml%20Injektionsl%C3%B6sung>. [Zugriff am: 02.01.2024].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-026 - Elranatamab zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären Multiples Myelom 2023.
3. European Medicines Agency (EMA). Medicines. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/search_api_aggregation_ema_therapeutic_area_name/Multiple%20Myeloma. [Zugriff am: 24.11.2023].
4. European Medicines Agency (EMA). Nexpovio. 2023. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nexpovio>. [Zugriff am: 24.11.2023].
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik: Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom. 2022. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OL1_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf. [Zugriff am: 06.12.2023].
6. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2021; 32(3):309–22. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.014.
7. European Medicines Agency (EMA). Carvykti. 2023. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/carvykti>. [Zugriff am: 24.11.2023].
8. European Medicines Agency (EMA). Pepaxti. 2023. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/pepaxti>. [Zugriff am: 24.11.2023].
9. Gelbe Liste Pharmindex. Wirkstoffe von A bis Z. 2023. Verfügbar unter: <https://www.gelbe-liste.de/wirkstoffe>. [Zugriff am: 07.07.2023].
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2023. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/83-691-805/AM-RL-VI-Off-label-2023-06-24.pdf>. [Zugriff am: 07.07.2023].

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.

Krankheitsbeschreibung und Pathophysiologie

Das multiple Myelom ist eine maligne Erkrankung des blutbildenden Systems, welche nach dem Klassifikationssystem der hämatolymphoiden Tumoren der Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization*, WHO) der Gruppe der Plasmazellneoplasien zuzuordnen ist (1, 2). Die Erkrankung tritt mit einem Anteil von etwa 1 % an allen Krebserkrankungen vergleichsweise selten auf, stellt aber dennoch die zweithäufigste hämatologische Malignität dar (3, 4).

Der Ursprung der Erkrankung sind die Plasmazellen, eine Untergruppe von Leukozyten, die sich aus B-Lymphozyten entwickeln und hauptsächlich im Knochenmark angesiedelt sind. Plasmazellen sind für die Produktion von Antikörpern verantwortlich und spielen somit eine wichtige Rolle in der Immunabwehr des Körpers (5, 6). Die Plasmazellen machen in der Regel etwa 2-3 % aller Zellen im Knochenmark aus (7).

Das multiple Myelom ist gekennzeichnet durch die Produktion und unkontrollierte Expansion von malignen, klonalen Plasmazellen (sogenannten Myelom-Zellen) im Knochenmark (6, 8, 9). Die Myelom-Zellen machen bei Vorliegen eines multiplen Myeloms mindestens 10 % der Zellen im Knochenmark aus. Genau wie gesunde Plasmazellen produzieren auch Myelom-Zellen große Mengen von Antikörpern und Fragmente (freie Leichtketten [*Free Light Chains*, FLC] oder Schwereketten), die allerdings funktionslos sind und keine immunologische Schutzwirkung aufweisen (9). Die klinische Manifestation des multiplen Myeloms wird primär durch die Produktion der sogenannten Para- oder monoklonalen Proteine geprägt (1, 8). 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 (9). 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 (9). Die Erkrankung wird als multipel bezeichnet, da sie sich im Knochenmark entwickelt und daraufhin meist mehrere intra- und extramedulläre Erkrankungsherde ausbildet (4).

Das multiple Myelom durchläuft einen mehrstufigen Entwicklungsprozess (1). Die

Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (*Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*, MGUS) und das schwelende multiple Myelom (*Smouldering Multiple Myeloma*, SMM) sind nicht maligne Präkanzerosen, welche dem multiplen Myelom regelhaft vorausgehen (10, 11).

Die MGUS ist durch ähnliche pathologische Mechanismen wie beim multiplen Myelom gekennzeichnet, jedoch liegt bei dieser eine geringere Konzentration von monoklonalen Proteinen im Serum bzw. klonalen Plasmazellen im Knochenmark vor (12). Eine MGUS verläuft zumeist asymptomatisch und hat grundsätzlich keinen Krankheitswert (10, 12). Die Diagnose einer MGUS ist daher schwierig und kommt eher als Zufallsbefund in der Routinediagnostik vor (12). Das Progressionsrisiko von MGUS zum multiplen Myelom liegt etwa zwischen 0,3 und 1,5 % pro Jahr (12).

Aus der Progression einer MGUS entwickelt sich meist das SMM, welches als asymptomatisches Zwischenstadium zwischen MGUS und multiplen Myelom anzusehen ist. Beim SMM sind bereits deutlich erhöhte Mengen von monoklonalen Proteinen im Serum bzw. klonale Plasmazellen im Knochenmark identifizierbar, während noch kein Anzeichen für einen Endorganschaden zu erkennen ist (13). Das Progressionsrisiko vom SMM zum multiplen Myelom liegt bei etwa 10 % pro Jahr (13).

Klinische Symptomatik

Das klinische Bild des multiplen Myeloms ist heterogen und abhängig vom Stadium der Erkrankung sowie von Vorerkrankungen der Patient:innen (9, 14). Frühe Symptome wie Müdigkeit, Schlapheit, Abnahme in Leistung und Gewicht sowie Fieber sind von allgemeiner Natur und erlauben in der Regel keinen eindeutigen Rückschluss auf die Erkrankung (14). Der Mangel an charakteristischen Symptomen im frühen Krankheitsverlauf bedingt außerdem, dass es häufig zur Verzögerung der Diagnosestellung kommt und der Großteil der Patient:innen bei Diagnosestellung bereits im fortgeschrittenen symptomatischen Stadium ist. 25 % der Patient:innen erleben bei der Diagnosestellung keine Symptome (15–18).

Die Symptome des multiplen Myeloms gestalten sich vielfältig und sind durch die pathophysiologischen Vorgänge bedingt. Hierbei spielen insbesondere die hämatologischen Veränderungen und die daraus resultierende Schädigung der Endorgane eine Rolle (9, 19, 20).

Die krankheitsdefinierenden und gleichzeitig häufigsten Symptome des multiplen Myeloms stellen die Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie und Knochenläsionen dar (1, 6).

Im Laufe der Krankheitsprogression verdrängen die mutierten Plasmazellen zunehmend funktionsfähiges Knochenmark, was zu einer verminderten Hämatopoese und Veränderungen im Blut führen kann. Hierzu zählen die Anämie sowie die Zunahme an Viskosität des Blutes, welche sich in Müdigkeit, Fatigue, Verwirrung, Schwäche, Schläfrigkeit, Kopfschmerz, Kurzatmigkeit und Symptomen, die einem Schlaganfall ähneln, äußern. Ferner kommt es in 10-15 % der Fälle zur Thrombozytopenie und Leukopenie die mit vermehrten, wiederkehrenden Infekten der Patient:innen und einer Immunschwäche einhergehen (14, 21). Die letzteren hämatologischen Veränderungen resultieren aus dem Funktionsverlust der

Plasmazellen, welche als Produzenten der Antikörper normalerweise eine entscheidende Rolle in der adaptiven Immunantwort darstellen.

Die erhöhte Produktion von Myelom-Proteinen und die anschließende pathologische Ablagerung dieser Proteine in der Niere, beeinträchtigt zudem die Organfunktion, was in einer Hyperkalzämie resultiert. Diese äußert sich durch Gewichtsverlust, Obstipation, Dehydratation, extremen Durst und Harndrang, abdominalen Schmerzen sowie Somnolenz, Schläfrigkeit und Verwirrung (14). Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es zum Nierenversagen kommen. Als weitere renale Symptome sind Juckreiz und Ödeme sowie die Cast-Nephropathie, das Fanconi-Syndrom und die Leichtketten-Amyloidose zu nennen (14, 18, 22).

Durch die Expansion der Myelom-Zellen im Knochenmark kommt es bei Patient:innen mit multiplen Myelom zu neurologischen Symptomen in Form von Rückenmarkskompressionen, welche mit Rückenschmerzen, Taubheit und Muskelschwäche einhergehen, sowie zu Nervenschäden und peripheren Neuropathien (21).

Als knochenbezogene Symptome, welche durch die Vermehrung von Myelom-Zellen im Knochenmark entstehen, sind Knochenschmerzen, Knochenverlust, Osteoporose, Frakturen, Wirbelsäulenkompressionen zu nennen (5, 9, 14)

Da Symptome sich meist im Verlauf der Krankheit entwickeln, sind vor allem Patient:innen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom von den Symptomen der Krankheit betroffen: 93 % der Patient:innen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom erleben Symptome, während 70 % mindestens ein moderates bis schweres Symptom während der Behandlung aufweisen (23).

Risikofaktoren

Zu den Ursachen des multiplen Myeloms ist aktuell noch wenig bekannt (9).

Ein anerkannt höheres Erkrankungsrisiko besteht für Personen afrikanischer Abstammung und für Personen mit einer familiären Vorerkrankung mit dem multiplen Myelom (4, 9). Des Weiteren wird diskutiert, ob die Exposition gegenüber ionisierender Strahlung, Umweltgiften und Chemikalien wie z.B. industriellen und landwirtschaftlich genutzten Toxinen, Entzündungen, Infektionen, bestimmte Lebensgewohnheiten, Übergewicht und Immundefekte die Krankheitsentstehung begünstigen können. Ein sicherer Zusammenhang zwischen diesen Faktoren und der Entstehung des multiplen Myeloms ist jedoch noch nicht belegt (4, 6, 8).

Es ist außerdem zu beobachten, dass Männer deutlich häufiger vom multiplen Myelom betroffen sind als Frauen, weshalb das Geschlecht als Risikofaktor zu nennen ist (4, 9, 24). Auch das Alter stellt einen Risikofaktor dar, da das Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Alter ansteigt (4). Das verstärkte Auftreten des multiplen Myeloms bei Männern und mit zunehmendem Alter ist in den Darstellungen in Abschnitt 3.2.3 erkennbar.

Diagnostik und Verlaufskontrolle

Die Untersuchungen im Rahmen der Diagnostik des multiplen Myeloms umfassen eine umfangreiche Anamnese der medizinischen und familiären Vorgeschichte, körperliche Untersuchungen, Blut- und Urin-Tests, Röntgenuntersuchungen, bildgebender Diagnostik und Knochenmarkpunktion (8, 9, 21). Als Leitfaden für die Diagnose des multiplen Myeloms dienen dabei die Kriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG).

Nach der IMWG werden zur Diagnostik des multiplen Myeloms folgende Kriterien definiert:

- 1) ≥ 10 % klonale Plasmazellen im Knochenmark
- 2) Der Nachweis von monoklonalen Proteinen im Serum und/oder Urin
- 3) Der Nachweis eines Endorganschadens, definiert durch die sogenannten CRAB-Kriterien: Hyperkalzämie (*Hypercalcaemia* [C]), Niereninsuffizienz (*Renal Dysfunction* [R]), Anämie (*Anemia* [A]) und Knochenbeteiligung (*Bone Lesions* [B]) (9)
- 4) Abnormaler FLC-Quotient (betroffen/nicht betroffen) > 100 und betroffene Leichtkette ≥ 100 mg/l
- 5) >1 Herdbefund in der Magnetresonanztomografie (MRT)

Für eine Diagnose des multiplen Myeloms müssen entweder Kriterium 1) und/oder Kriterium 2) und 3) vorliegen oder eine Konzentration von ≥ 60 % klonaler Plasmazellen im Knochenmark oder Kriterium 4) oder 5) nachgewiesen werden (9, 21).

Die CRAB-Kriterien umfassen 4 Parameter der klinischen Symptomatik des multiplen Myeloms, die mit dessen Pathophysiologie einhergehen (9, 22) (siehe Tabelle 3-1). Die Kriterien werden bei der Diagnostik erhoben, um den Schweregrad und das Progressionsrisiko zu definieren und das existierende Ausmaß von Organschädigungen zu erkennen (22). Die CRAB-Kriterien werden ebenfalls zur Einleitung einer Therapie herangezogen. Basierend auf diesen ist eine Therapie indiziert, sobald eine Diagnose des symptomatischen multiplen Myeloms basierend auf den o. g. Kriterien erfolgt ist und mindestens eines der CRAB-Kriterien erfüllt ist (9, 21, 22).

Die 60% klonale Plasmazellen im Knochenmark, Leichtketten-Quotient, Magnetresonanztomografie (*Sixty Percent Bone Marrow Plasma Cells, Light Chain Ratio, Magnetic Resonance Imaging, SLiM*)-Kriterien beschreiben zusätzlich Myelom-definierende Biomarker, die Risikofaktoren für einen Endorganschaden und daher ebenfalls eine Therapieindikation darstellen. Sie umfassen weitere 3 Parameter: Ein Anteil von mehr als 60 % (*Sixty* [S]) von klonalen Plasmazellen im Knochenmark, ein freier Leichtkettenquotient im Serum > 100 (*Light Chain* [Li]) und mehr als eine fokale Läsion in der MRT-Bildgebung (*MRI* [M]). Die SLiM-Kriterien wurden nach erfolgreicher Validierung dieser Biomarker erweiternd von der IMWG im Jahre 2014 zu den CRAB-Kriterien zur hinzugefügt. Sie erlauben die Identifikation von Patient:innen mit einem Hochrisiko-SMM, die ebenfalls als

behandlungsbedürftig anzusehen sind. Hintergrund hierfür ist, dass bei Patient:innen mit Hochrisiko-SMM bei einem frühen Therapiebeginn ein Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt werden konnte (8, 12, 21) (siehe Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: SLiM-CRAB-Kriterien für die Diagnostik des multiplen Myeloms nach IMWG 2014

Kriterium	Definition
CRAB	
Hyperkalzämie (C)	Serumkalziumspiegel > 2,75 mmol/l (> 10,5 mg/dl) oder > 0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes
Niereninsuffizienz (R)	Serum-Kreatinin > 2,0 mg/dl (> 173 mmol/l) oder Glomeruläre Filtrationsrate < 40 ml/min
Anämie (A)	Hämoglobin < 10,0 g/dl (< 6,21 mmol/l) oder $\geq 2,0$ g/l (> 1,24 mmol/l) unterhalb des unteren Normwertes
Knochenbeteiligung (B)	Nachweis ≥ 1 ossäre Läsion (mittels Röntgen, CT oder PET)
SLiM	
Knochenmarkinfiltration (S)	Klonaler Plasmazellgehalt im Knochenmark > 60 % (zytologisch und histologisch)
Freie Leichtketten (Li)	Freier Leichtkettenquotient im Serum > 100 (betroffene/nicht betroffene Leichtketten)
Fokale Läsionen im MRT (M)	> 1 fokale Läsion in der MRT-Bildgebung (jede Läsion muss mindestens eine Größe von > 1 cm aufweisen)
Quelle: (9) Cm: Zentimeter; CRAB: Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenbeteiligung (<i>Hypercalcaemia, Renal Dysfunction, Anemia, Bone Lesions</i>); CT: Computertomographie; dl: Deziliter; g: Gramm; IMWG: <i>International Myeloma Working Group</i> ; l: Liter; mg: Milligramm; min: Minute; ml: Milliliter; mm: Millimeter; mmol: Millimol; MRT: Magnetresonanztomographie; PET: Positronenemissionstomographie; SLiM: <i>Sixty Percent Bone Marrow Plasma Cells, Light Chain Ratio, Magnetic Resonance Imaging</i>	

Die Abgrenzung des multiplen Myeloms von der MGUS und dem SMM kann ebenfalls anhand der diagnostischen Kriterien erfolgen. Charakteristisch für MGUS und SMM ist, dass keines der CRAB-Kriterien erfüllt ist (siehe Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Diagnostische Kriterien für das multiple Myelom, die MGUS und das SMM

Diagnose	MGUS ^b	SMM ^c	Symptomatisches multiples Myelom ^d	
			≥ 10 %	≥ 60 %
Klonale Plasmazellen im Knochenmark	< 10 %	≥ 10-60 %	≥ 10 %	≥ 60 %
	und	und/oder	und/oder	oder
Monoklonales Protein im Serum	< 30 g/l	≥ 30 g/l	Nachweisbar	
	und	und/oder	und/oder	
Monoklonales Protein im Urin	< 500 mg / 24 h ^e	≥ 500 mg / 24 h ^e	Nachweisbar	
	und	Und	und	
Endorganschaden ^a	Nicht nachweisbar	Nicht nachweisbar	Nachweisbar	
	und			
Weitere Kriterien	Abnormaler FLC-Quotient ^e			Abnormaler FLC-Quotient > 100 und betroffene Leichtkette ≥ 100 mg/l oder > 1 Herdbefund im MRT

Quelle: (9)

a: Erfasst durch die CRAB-Kriterien.

b: Die Diagnose liegt nur dann vor, wenn alle Kriterien sicher vorliegen.

c: Für eine Diagnose muss mindestens das Kriterium zum Endorganschaden sicher vorliegen.

d: Für eine Diagnose des multiplen Myeloms müssen nicht alle genannten Kriterien vorliegen. Notwendig für die Diagnose ist die Erfüllung des Kriteriums zum Endorganschaden. Liegt ein Anteil von ≥ 60 % klonaler Plasmazellen im Knochenmark vor oder ist eines der weiteren Kriterien erfüllt, ist eine Diagnose ebenfalls gegeben.

e: Gilt nur für den Leichtketten-Typ.

CRAB: Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenbeteiligung (*Hypercalcaemia, Renal Dysfunction, Anemia, Bone Lesions*); FLC: Freie Leichtketten (*Free Light Chains*); g: Gramm; h: Stunde; l: Liter; mg: Milligramm; MGUS: Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (*Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*); MRT: Magnetresonanztomographie; SMM: Schwelendes Multiples Myelom (*Smoldering Multiple Myeloma*)

Sowohl das multiple Myelom als auch seine Vorstufen MGUS und SMM müssen engmaschig im Verlauf beobachtet werden, da die Präkanzerosen in einem absehbaren Teil der Patient:innen zu einem behandlungsbedürftigen multiplen Myelom fortschreiten (9, 21). Insbesondere beim symptomatischen multiplen Myelom ist eine frühzeitige Erkennung einer Progression von großer therapeutischer Bedeutung, da eine verzögerte Therapieeinleitung mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist.

Für das multiple Myelom wird eine Verlaufskontrolle alle 2-3 Monate inklusive Anamnese, körperlicher Untersuchung und Blutbild empfohlen. Zeichnet sich basierend auf den SLiM-

CRAB-Kriterien eine Progression ab, ist zusätzlich der Einsatz bildgebender Verfahren indiziert (21).

Stadieneinteilung und Prognose

Der gesicherten Diagnose des multiplen Myeloms folgt die Feststellung des Erkrankungsstadiums zur Abschätzung der Prognose der Patient:innen (25). Die Prognose und Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens sind beim multiplen Myelom von verschiedenen Faktoren abhängig, wie beispielsweise dem Alter, dem Allgemeinzustand der Patient:innen, dem zytogenetischen Status, der Refraktärität, der Anzahl der Vortherapien sowie dem Vorliegen von Nierenschädigung und extramedullären Plasmozytomen (26, 27).

Zur Stadieneinteilung wird die überarbeitete Internationale Stadieneinteilung (*Revised International Staging System*, R-ISS) der IMWG genutzt. Das R-ISS teilt Patient:innen mit multiplen Myelom in 3 Stadien ein, anhand denen die Prognose abgeschätzt werden kann (21, 27) (siehe Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: R-ISS-Stadieneinteilung des multiplen Myeloms nach IMWG 2015

Stadium	Kriterien
I	β_2 -Mikroglobulinspiegel < 3,5 mg/l und Albumin \geq 3,5 g/dl und Zytogenetik Standardrisiko und LDH \leq oberer Normwert
II	Weder Stadium I noch III
III	β_2 -Mikroglobulinspiegel \geq 5,5 mg/l und Hochrisiko-Zytogenetik oder LDH > oberer Normwert
Quelle: (9, 27) dl: Deziliter; g: Gramm; IMWG: <i>International Myeloma Working Group</i> ; l: Liter; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; R-ISS: <i>Revised International Staging System</i>	

Zur Klassifikation wird auf Konzentrationsmessungen von Albumin, β_2 -Mikroglobulin und Laktatdehydrogenase (LDH) im Blutserum zurückgegriffen (21, 27). Eine Erhöhung dieser Werte ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert (27).

Durch eine Einordnung in das R-ISS können Prognosen zum Überleben und zum progressionsfreien Überleben abgeleitet werden. Ein höheres R-ISS-Stadium ist hierbei mit einer schlechteren Prognose assoziiert (9). Für Patient:innen, die dem Stadium I zugeordnet werden, liegt die prognostizierte 5-Jahres-Überlebensrate bei 82 % und das 5-Jahres progressionsfreie Überleben (*Progression-Free Survival*, PFS) bei 55 %. Für Patient:innen, bei denen gemäß R-ISS ein Stadium II vorliegt, verschlechtert sich die Prognose im Hinblick auf die 5-Jahres-Überlebensrate auf 62 % und die 5-Jahres PFS-Rate auf 36 %. In Stadium III wird die 5-Jahres-Überlebensrate mit 40 % prognostiziert, während das 5-Jahres PFS bei 24 % liegt (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Prognose nach dem R-ISS nach IMWG 2015

Stadium	Überlebensrate (5 Jahre)	Progressionsfreie Überlebensrate (5 Jahre)
I	82 %	55 %
II	62 %	36 %
III	40 %	24 %
Quelle: (9) IMWG: <i>International Myeloma Working Group</i> ; R-ISS: <i>Revised International Staging System</i>		

Im Allgemeinen liegt die relative 5-Jahres-Überlebensrate bei etwa 54 % für Frauen und bei 56 % für Männer (4). Bei Hochrisikopatient:innen, z.B. multimorbiden Patient:innen im höheren Alter mit einer Hochrisiko-Zytogenetik, kann die 5-Jahres-Überlebensrate jedoch niedriger sein (28–30).

Neben den Biomarker-basierten Prognosen auf Grundlage des R-ISS spielt auch der Umfang und die Ausgestaltung der Therapie für die Prognose der Patient:innen eine entscheidende Rolle.

Therapie des multiplen Myeloms

Die Behandlung des multiplen Myeloms hat sich in den vergangenen Jahren stark entwickelt. Zum heutigen Zeitpunkt können viele Fälle des multiplen Myeloms durch Therapie über Jahre stabilisiert und ein Fortschreiten der Krankheit hinausgezögert werden (21). Nichtsdestotrotz ist das multiple Myelom nicht heilbar, schreitet mit der Zeit fort und führt letztendlich zum Tode der Patient:innen (8, 25, 29).

Der Krankheitsverlauf und die zugehörige Therapie sind stark patientenindividuell und im Verlauf von multiplen Phasen von Remission und Rezidiven geprägt (8, 29). Die Therapie ist deshalb in Therapielinien mit unterschiedlichen Behandlungsansätzen aufgebaut. Eine Therapielinie wird so lange weitergeführt, bis es zum Progress der Krankheit kommt oder die Patient:innen diese aufgrund schwerwiegender unerwünschter Ereignisse nicht fortführen können (21). Viele Patient:innen erhalten über den gesamten Krankheitsverlauf hinweg 5 oder mehr verschiedene Therapielinien über ihren Krankheitsverlauf, wobei die Qualität der Remission und die Dauer des Ansprechens aber mit zunehmenden Therapielinien abnimmt (1, 8, 25, 29).

Im klinischen Alltag werden zur Quantifizierung des Therapieansprechens die von der IMWG definierten Responsekriterien herangezogen (siehe Tabelle 3-5) (9, 21, 31).

Tabelle 3-5: Responsekriterien beim multiplen Myelom nach IMWG 2016

Kriterium Status	M-Protein Elektrophorese	M-Protein Immunfixation	FLC-Quotient	Weichteil-Manifestation	Plasmazellen im Knochenmark
sCR (alle Kriterien sind erfüllt)	-	nicht nachweisbar in Serum und Urin	normalisiert	nicht nachweisbar	≤ 5 %; keine klonalen Plasmazellen nachweisbar (Immunhistochemie)
CR (alle Kriterien sind erfüllt)	-	nicht nachweisbar in Serum und Urin	-	nicht nachweisbar	≤ 5 %
VGPR (alle Kriterien sind erfüllt)	≥ 90 % Reduktion im Serum und < 100 mg/24 h im Urin oder kein M Protein in Serum und Urin nachweisbar	nachweisbar	-	-	-
PR	≥ 50 % Reduktion im Serum und ≥ 90 % Reduktion im Urin oder < 200 mg/24 h im Urin	-	> 50 % Reduktion der Differenz, falls M-Protein nicht bestimmbar	> 50 % Reduktion (obligates Kriterium)	> 50 % Reduktion der Infiltration, falls Anteil vor Therapie > 30 % und falls M-Protein und FLC-Quotient nicht bestimmbar
SD	Weder Kriterien von sCR, CR, VGPR, PR noch PD erfüllt				
PD (mindestens ein Kriterium ist erfüllt, oder neue Symptome)	≥ 25 % Anstieg im Serum <u>und</u> absolut ≥ 0,5 g/dl und/oder ≥ 25 % Anstieg im Urin oder absolut ≥ 200 mg/24 h	/	≥ 25 % Anstieg der Differenz der FLC im Serum, absolut um mindestens 100 mg	Neuaufreten oder Progress	> 25 % Anstieg in Bezug auf den niedrigsten erreichten Infiltrationsgrad <u>und</u> absolut ≥ 10 %
Refraktärität (Ergänzung)	Fortschreiten der Erkrankung unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen nach Therapieende				
Quelle: (9, 31)					
CR: Komplettes Ansprechen (<i>Complete Response</i>); dl: Deziliter; FLC: Freie Leichtketten (<i>Free Light Chain</i>); g: Gramm; h: Stunde; IMWG: <i>International Myeloma Working Group</i> ; mg: Milligramm; M-Protein: Monoklonales Paraprotein; PD: Progrediente Erkrankung (<i>Progressive Disease</i>); PR: Partielles Ansprechen (<i>Partial Response</i>); sCR: Stringentes komplettes Ansprechen (<i>Stringent Complete Response</i>); SD: Stabile Erkrankung (<i>Stable Disease</i>); VGPR: Sehr gutes partielles Ansprechen (<i>Very Good Partial Response</i>)					

Ziel der Kriterien ist es, die Tiefe des Ansprechens der Patient:innen auf den gewählten Therapieansatz abzuschätzen. Des Weiteren findet sich in der Fachliteratur das Kriterium der minimalen Resterkrankung (*Minimal Residual Disease*, MRD), welches die während bzw. nach einer Behandlung weiterhin im Knochenmark verbleibenden malignen Plasmazellen

beschreibt. Moderne analytische Verfahren wie molekulargenetischen Methoden, Durchflusszytometrie, MRT oder Positronenemissionstomographie (PET) erlauben diesbezüglich eine Messung. Eine persistierende MRD ist mit einer schnelleren Krankheitsprogression sowie einer kürzeren Gesamtüberlebenszeit assoziiert. Trotz dieser prognostischen Relevanz ist eine Analyse der MRD im klinischen Alltag bisher noch nicht verbreitet (9).

Derzeitige Therapiemöglichkeiten des multiplen Myeloms

Der ausschlaggebende Punkt für die Einleitung einer Therapie ist das Vorliegen einer der CRAB-Kriterien (21, 22). Aus diesem Grund liegt für die Vorstufen des multiplen Myeloms in der Regel keine Indikation für eine Therapie vor, da diese die CRAB-Kriterien nicht erfüllen. Liegen SLiM-Kriterien vor, kann eine Therapieeinleitung bei Patient:innen mit Hochrisiko-SMM ebenfalls erfolgen. In der Regel werden die MGUS und das SMM aber nicht aktiv therapiert, sondern engmaschig beobachtet (*Watch and Wait*) (9, 25).

Das langfristige Ziel aller Therapien ist die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit sowie die Erreichung eines tiefen Therapieansprechens (9).

Diverse Arzneimittel wurden in den vergangenen Jahren zur Therapie des multiplen Myeloms zugelassen und haben sich als wirksam erwiesen (21, 32). Die derzeit von der EMA zugelassenen Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen sind (33):

- Zytostatika
- Steroide
- IMiD (Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid)
- PI (Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib)
- Histon-Deacetylase (HDAC)-Inhibitoren (Panobinostat)
- Exportin 1(XPO-1)-Inhibitoren (Selinexor)
- Monoklonale Antikörper (Daratumumab, Elotuzumab, Isatuximab, Teclistamab, Talquetamab)
- Antikörper-Wirkstoff-Konjugate (Belantamab-Mafodotin)
- Bisphosphonat (Pamidronat)
- CAR-T-Zellen (Idecabtagen vicleucel, Ciltacabtagene autoleucel)

Die meisten Patient:innen werden im Laufe der Therapie mit unterschiedlichen Wirkstoffklassen und Kombinationen behandelt (8, 21). Die Wahl des pharmakologischen Therapieregimes hängt dabei vom klinischen Bild, der Therapielinie bzw. der Anzahl und

Stärke von Rezidiven, dem Ansprechen auf ggf. vorliegende vorhergegangene Therapielinien, Resistenzen und patientenindividuellen Faktoren wie z. B. Komorbiditäten, Alter und Gebrechlichkeit ab. Dies erhöht die Komplexität der Therapiewahl und sollte stets patientenindividuell abgewogen werden (21, 32, 34).

Neu diagnostiziertes multiples Myelom

In der Erstlinientherapie bei neu diagnostizierten multiplen Myelom (NDMM) wird das Erreichen und die Kontrolle einer möglichst tiefen Remission angestrebt (8, 9). Aus diesem Grund ist eine wirksame Therapie mit schnellem Ansprechen erforderlich, um rasch Symptome zu lindern, Organschäden zu minimieren und weitere Begleiterkrankungen zu vermeiden, um letztlich die Lebensqualität der Patient:innen bestmöglich zu erhalten (8, 9).

Bei NDMM ist die Eignung für eine autologe Stammzellentransplantation (*Autologous Stem Cell Transplant*, ASCT) und für eine Hochdosistherapie entscheidend für die Therapiewahl (21, 25). Sind Patient:innen geeignet für eine Transplantation, wird diese meist im Rahmen der Erstlinientherapie durchgeführt (9, 21). Vor und nach einer Transplantation soll zur Therapieinduktion eine Hochdosistherapie mit einem PI durchgeführt werden. Eine Kombination mit IMiD und Steroiden ist ebenfalls möglich. Patient:innen ohne schwerwiegende Komorbiditäten sollen als Induktionstherapie eine Drei- oder Vierfachkombination erhalten (9, 21). Im Anschluss folgt eine Erhaltungstherapie mit Bortezomib oder Lenalidomid (9).

Sind Patient:innen nicht geeignet für eine ASCT, beruht die Therapie auf der Kombination von PI, Zytostatika, IMiD und Steroiden. Patient:innen ohne schwerwiegende Komorbiditäten sollen nach Induktionstherapie eine Drei- oder Vierfachkombination erhalten (9).

Rückfall und Refraktärität

Trotz der Existenz unterschiedlicher Therapieoptionen, mithilfe derer bei vorliegendem Therapieansprechen kurz- und mittelfristige Remissionen für Patient:innen mit multiplen Myelom erzielt werden können, ist bei nahezu allen Patient:innen sowohl unter einer Therapie als auch nach therapiefreier Zeit ein Rezidiv zu erwarten (8, 21, 25).

Ein Rezidiv bezeichnet das Wiederauftreten der Krankheit nach einem früheren Ansprechen auf die Behandlung. Ein rezidiviertes und refraktäres multiples Myelom ist demnach definiert als ein Fortschreiten der Erkrankung während der Behandlung oder innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Behandlung (35, 36). Ein Rezidiv geht in der Regel mit dem Wiederauftreten bzw. dem Auftreten von mindestens einem CRAB-Kriterium oder einem anhalten biochemischen Rückfall einher (36). Rezidive sollen im Rahmen von Verlaufskontrollen erkannt werden (21).

Nach den Empfehlungen der aktuell gültigen S3-Leitlinie werden im multiplen Myelom Rezidiv und Krankheitsprogress anhand von Kriterien auf Grundlage der Empfehlungen der IMWG identifiziert (siehe Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Definition von Rezidiv und Krankheitsprogress nach IMWG 2016

Art der Progression	Relevante Kriterien
Progrediente Erkrankung	<p>Anstieg einer oder mehrerer der folgenden Parameter um > 25 %:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Monoklonales Protein im Serum (absoluter Anstieg > 0,5g/dl) • Monoklonales Protein im Urin (absoluter Anstieg > 200mg/24h) • Die Differenz zwischen betroffener und nicht betroffener freier Leichtkette bei Patient:innen ohne messbares monoklonales Protein in Serum und Urin (Anstieg > 10mg/dl) • Anteil der Plasmazellen im Knochenmark (absoluter prozentualer Anteil > 10 %) • Entwicklung neuer Osteolysen oder Weichteilraumforderungen bzw. Größenprogress bestehender Osteolysen oder Weichteilraumforderungen • Entwicklung einer Hyperkalzämie, die sicher auf das multiple Myelom zurückzuführen ist (korrigiertes Serumkalzium > 2,65mmol/l)
Rezidiv aus einer kompletten Remission	<ul style="list-style-type: none"> • Wiederauftreten eines monoklonalen Proteins im Serum oder Urin nach Negativität in der Immunfixation oder Serumelektrophorese • Anstieg des Anteils der Plasmazellen im Knochenmark auf > 5 % • Weitere Hinweise für einen Progress im Sinne neuer Osteolysen, Raumforderungen oder Hyperkalzämie
Klinisches Rezidiv	<p>Fortschreiten der Krankheit und/oder der Organdysfunktion, die sicher auf das multiple Myelom zurückzuführen ist, gemessen anhand der CRAB-Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entwicklung neuer Osteolysen oder Weichteilraumforderungen bzw. Größenprogress bestehender Osteolysen oder Weichteilraumforderungen um 50 % (mindestens 1 cm) • Entwicklung einer Hyperkalzämie (korrigiertes Serumkalzium > 2,65 mmol/l) • Abnahme des Hämoglobin-Wertes ≥ 2g/dl • Anstieg des Serum-Kreatinins um 2 mg/dl oder mehr • Hyperviskosität im Zusammenhang mit Serum-Paraproteinen
<p>Quelle: (21, 31) cm: Zentimeter; CRAB: Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, Anämie, Knochenbeteiligung (<i>Hypercalcaemia, Renal Dysfunction, Anemia, Bone Lesions</i>); dl: Deziliter; g: Gramm; h: Stunde; l: Liter; mg: Milligramm; mmol: Millimol; IMWG: <i>International Myeloma Working Group</i></p>	

Liegt ein Rezidiv vor, sollte schnellstmöglich die Einleitung einer neuen Therapie geprüft werden (21).

Rezidiviertes und refraktäres multiples Myelom

Die deutsche S3-Leitlinie unterscheidet Empfehlungen zur Therapie des 1.-3. Rezidives und Empfehlungen bei mehr als 3 Rezidiven (9, 21). Alle Patient:innen mit symptomatischem Myelom-Rezidiv sollen zeitnah nach der Feststellung der Krankheitsprogression behandelt werden (9, 21). Hierbei ist das vorrangige Therapieziel die Verlängerung der Überlebenszeit (25).

Für Patient:innen ab der 2. Therapielinie bzw. mit 1-3 Rezidiven zählt zu den Therapieoptionen die allogene Stammzelltransplantation (9, 21). Diese ist allerdings nur für wenige, jüngere Patient:innen mit einer Hochrisikokonstellation verfügbar, wenn für diese passende Spender:innen verfügbar sind. Meist wird die allogene Stammzelltransplantation im Rahmen klinischer Studien durchgeführt (9, 21). Auch die autologe Stammzelltransplantation kann weiterhin eine Therapieoption für Patient:innen darstellen, wenn sie nach dem ersten Rezidiv noch transplantationsfähig sind.

Als pharmakologische Therapiemöglichkeiten besteht die Verabreichung von Wirkstoffkombinationen bestehend aus einem Steroid und neuen Wirkstoffen unter Auswahl von IMiD, PI, Antikörpern, HDAC-Inhibitoren, CAR-T-Zellen, XPO-1-Inhibitoren, HDAC-Inhibitoren, Antikörper-Wirkstoff-Konjugaten und Zytostatika. Diese sind für die Mehrheit der Patient:innen besonders relevant, für die keine Stammzelltransplantation in Frage kommt. Aufgrund der Vielzahl der Wirkstoffe sind vielfältige pharmakologische Kombinationstherapien möglich, wobei Dreifachkombinationen im Vergleich zu Zweifachkombinationen eine höhere Wirksamkeit zeigen (9, 21).

Insbesondere durch die Vortherapien und sich daraus möglicherweise ergebenden Resistenzen ist die Therapiewahl für die Behandlung des rezidierten multiplen Myeloms sehr komplex. Wesentliche Kriterien bei der Wahl der Therapie sind die Zusammensetzung und das Ansprechen auf die Erstlinien- bzw. Vortherapien im Sinne von Dauer und Tiefe der Remission, die Verträglichkeit, mögliche Toxizitäten, die Zulassungsbedingungen und Wünsche der Patient:innen. Bei geringer Wirksamkeit oder Nichtansprechen sollte die Substanzklasse geändert werden (9, 21). Das Therapiemfeld ist somit sehr dynamisch und die Auswahl der Therapie erfolgt auf patientenindividueller Basis.

Bei Patient:innen mit 4 oder mehr Vortherapien sollte geprüft werden, ob eine moderne Dreifachkombination nach der Verabreichung der individuellen Vortherapien möglich und sinnvoll ist. Derzeit gibt es keinen Therapiestandard für diese Patient:innen, weshalb die Therapie sich maßgeblich danach richtet, gegen welche Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen die Patient:innen noch nicht refraktär geworden sind (21). Grundsätzlich können auch bei Patient:innen mit mehr als 3 Rezidiven, die in früheren Therapielinien empfohlenen Dreifachkombinations-Therapien eingesetzt werden, sofern diese noch nicht ausgeschöpft wurden (9, 21). In den Leitlinien wird für Patient:innen mit mehr als 4 Vortherapien die Kombination von Chemotherapeutika mit neuen Substanzen sowie Polychemotherapien als Therapieoption benannt. Eine Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer oder allogener Stammzelltransplantation stellt für Patient:innen in den späteren Therapielinien in der Regel keine Option mehr dar, da diese vor allem in den frühen Therapielinien eingesetzt werden und diese Möglichkeit in der Regel schon ausgeschöpft oder ausgeschlossen wurde.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Elranatamab umfasst 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 (37).

Die betroffenen Patient:innen sind maßgeblich durch einen schlechten physischen und psychischen Allgemeinzustand charakterisiert. Grundsätzlich weisen Patient:innen mit einem multiplen Myelom ein hohes Alter auf und sind häufig multimorbide (4). Die Zielpopulation befindet sich darüber hinaus in einem späteren Stadium im Krankheitsverlauf, bei dem die Erkrankung trotz vorangegangener Therapie fortschreitet. Die Patient:innen in der Zielpopulation sind definiert als *Triple-Class Exposed* (TCE). TCE-Patient:innen sind alle Patient:innen mit einem multiplen Myelom, die einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper erhalten haben, aber nicht unbedingt refraktär gegenüber diesen Therapien sind (38). Therapieoptionen sind für TCE-Patient:innen in der Regel weitestgehend ausgeschöpft, da eine Refraktärität gegenüber einem oder mehreren Wirkstoffen oder Wirkstoffklassen vorliegt. Die Progression der Erkrankung geht mit der Zunahme der krankheitsbedingten Symptome und somit einer Verschlechterung der Lebensqualität einher (25). Zusätzlich kommt es durch die intensive Vorbehandlung der Patient:innen zur Zunahme von therapiebedingten Nebenwirkungen, Komorbiditäten und Toxizitäten (25).

Die Prognose der Patient:innen in der Zielpopulation ist aufgrund der stark eingeschränkten Therapieoptionen und der Vielzahl an vorangegangenen Therapielinien, die mit einem kürzeren Ansprechen einhergehen, als schlecht anzusehen (34, 39). Aus diesem Grund ist die Verfügbarkeit von neuen Therapiemöglichkeiten mit alternativen Wirkmechanismen für Patient:innen in der Zielpopulation essenziell, um die Prognose, das Ansprechen und das Überleben in diesem Krankheitsstadium zu verbessern.

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.

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

für Patient:innen mit multiplen Myelom (8, 34). Trotz dieser Fortschritte ist die Erkrankung unheilbar und die Prognose für betroffene Patient:innen ungünstig. Es ist demnach davon auszugehen, dass die meisten Patient:innen ein Rezidiv erleiden und eine erneute Therapie notwendig wird (8, 25, 29).

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 (9, 21). Kommt es zum Rezidiv, ist das Krankheitsmanagement aufgrund der biologischen Heterogenität der Krankheit komplex und herausfordernd. Auch in diesem Fall bestehen die meisten Therapieoptionen aus der Kombination von Wirkstoffen aus den Hauptgruppen (9, 40). Da die überwiegende Mehrheit der Myelom-Patient:innen mehrere Rückfälle erleidet, sind viele Patient:innen bereits früh im Behandlungsverlauf refraktär oder resistent gegenüber einigen klassischen Wirkstoffen oder Wirkstoffgruppen (25, 41). Dies erschwert die weitere Behandlung, da diese Therapien nur noch begrenzt wirksam für die Behandlung von neuen Rezidiven sind (8). Das Ansprechen auf die Behandlung und die Prognose nimmt mit zunehmenden Therapielinien ab, da die Myelom-Zellen Mutationen und Veränderungen ansammeln, die Therapieresistenzen bewirken (8, 20).

Verfügbare Kombinationsmöglichkeiten erreichen demnach im mehrfach rezidierten oder refraktären multiplen Myelom in den meisten Fällen keine Verlängerung der Remissions- und Überlebenszeit wie in früheren Behandlungslinien. Der Anteil der Patient:innen mit fortschreitender Erkrankung steigt mit jeder Behandlungslinie, ebenso wie der Anteil der Patient:innen, die keine weitere Behandlung erhalten sowie der Patient:innen, die vor einer weiteren Behandlung versterben. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit bei Patient:innen ab der 4. Therapielinie liegt nur bei wenigen Monaten (42). Dies deutet darauf hin, dass es weiterhin an wirksamen, gut verträglichen Optionen für mehrfach vorbehandelte Patient:innen mangelt und neue Wirkstoffe mit alternativen Wirkmechanismen benötigt werden, um die Ergebnisse und Möglichkeiten für 3-fach exponierte Patient:innen mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom zu verbessern und die Lebensqualität der Betroffenen zu erhöhen (43, 44).

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 Patient:innen individuell zur Verfügung stehen.

Deckung des Bedarfs durch Elranatamab

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. Der Wirkstoff ist als Monotherapie indiziert und wird als subkutane Injektion verabreicht (45).

Elranatamab stellt daher für die Patient:innen in der Zielpopulation, die stark vorbehandelt und

gegenüber einigen Wirkstoffgruppen refraktär sind, eine alternative Behandlungsmöglichkeit dar.

Aufgrund des unterschiedlichen Wirkmechanismus kann Elranatamab auch bei bereits bestehenden Mehrfachresistenzen wirken und schafft damit die Möglichkeit eines neuen Therapieregimes für TCE-Patient:innen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom. Elranatamab bietet demnach das Potenzial, das Überleben sowie die Dauer der Remission für die Patient:innen in der Zielpopulation zu erhöhen und die Lebensqualität dieser Patient:innen zu erhalten.

Das Potenzial und die Effektivität von Elranatamab in der Behandlung von TCE-Patient:innen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom wurde in den klinischen Studien MagnetisMM-1 und MagnetisMM-3 überprüft und bestätigt (siehe Modul 4 A).

Neben der Wirksamkeit von Elranatamab ergeben sich patientenrelevante Vorteile aus der subkutanen Applikation sowie der Anwendung als Monotherapie. Als Monotherapie werden durch Elranatamab unerwünschte Nebenwirkungen vermieden, die mit der Verabreichung von Steroiden wie beispielsweise Dexamethason einhergehen. Der subkutane Applikationsmechanismus von Elranatamab erlaubt außerdem eine höhere Flexibilität in der Therapie im Vergleich zu herkömmlichen intravenösen Applikationen. Elranatamab kann sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich angewendet werden. Infusionsbedingte Nebenwirkungen können ebenfalls durch die subkutane Gabe des Wirkstoffs reduziert werden. Zudem stellt die Einnahme von einer Tablette im Vergleich zu der vorangegangenen Zweifach- oder Dreifachkombination eine Erleichterung dar.

Die Anforderungen zur Deckung des therapeutischen Bedarfs in der Zielpopulation sind hoch, da eine möglichst tiefe, langanhaltende Remission erreicht werden soll und die Verbesserung der Lebenssituation und des Überlebens für die Patient:innen von hoher Relevanz sind. Durch den neuen Wirkmechanismus und die verträglichkeitsbezogenen Vorteile adressiert Elranatamab die hohen Anforderungen zur Deckung des therapeutischen Bedarfs im vorliegenden Anwendungsgebiet und stellt eine wirksame Alternative zu herkömmlichen 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 Deutschland gibt es keine bundesweiten epidemiologischen Daten zu rezidierten und refraktären multiplen Myelomen, 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. Die Angaben zu Inzidenz, Prävalenz und Mortalität beziehen sich deshalb allgemein auf das multiple Myelom.

Zur Schätzung der Prävalenz und Inzidenz des multiplen Myeloms werden Zahlen aus der aktuellen Publikation des Robert Koch-Instituts (RKI) „Krebs in Deutschland 2017/2018“ von 2021 und die zugrundeliegende Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI verwendet (4, 46, 47). Diese Quelle gilt als indikationsübergreifend anerkannt und wurde bereits in früheren Nutzenbewertungen in der Indikation des multiplen Myeloms verwendet und akzeptiert (48–50).

Die Datenbank des ZfKD ermöglicht eine interaktive Abfrage der Inzidenz und Prävalenz als Fallzahlen sowie als rohe und altersstandardisierte Rate pro 100.000 Einwohner;innen. Diese bevölkerungsbezogenen Daten des RKI basieren auf den Fallzahlen der epidemiologischen Landeskrebsregister der Bundesländer in Deutschland (47). Um ein möglichst aktuelles Bild der epidemiologischen Situation zu erhalten, werden primär die Daten zur Inzidenz bzw. Prävalenz des ZfKD herangezogen, da diese im Vergleich zum publizierten Bericht des RKI auch Fallzahlen des Jahres 2019 enthalten.

Die aufgeführte bundesweite Inzidenz ergibt sich aus der Summe der in den einzelnen Bundesländern registrierten Neuerkrankungen. Da nicht alle Register auf Landesebene den definierten Qualitätskriterien des RKI entsprechen (Erfassung seit mindestens 10 Jahren, geschätzte Vollzähligkeit über die letzten 5 Jahre $\geq 90\%$, jährlicher Anteil der *Death Certificate Only* [DCO]-Fälle $\leq 15\%$), wird ein Teil der Daten vom RKI mithilfe eines gemischten Poisson-Regressionsmodells geschätzt. Dementsprechend ist dieser Teil der gelisteten Fälle (4/16 Bundesländern) als Schätzung und nicht als Zählung anzusehen, wodurch eine Unsicherheit in der Belastbarkeit der Daten entsteht (51). Da es sich beim ZfKD jedoch um die zentrale Datensammelstelle onkologischer Diagnosen in Deutschland handelt, ist dennoch davon auszugehen, dass die Zahlen die verlässlichste Quelle zur Epidemiologie des multiplen Myeloms sind.

Die Daten des ZfKD umfassen die Prävalenz und Inzidenz des Diagnoseschlüssels C90 (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) nach der 10. Revision der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsproblemen (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*, ICD-10). Dieser umfasst neben dem multiplen Myelom (C90.0) auch die Diagnosen Plasmazelleukämie (C90.1), extramedulläres Plasmozytom (C90.2) und solitäres Plasmozytom (C90.3) (52). Das multiple Myelom macht innerhalb dieser Diagnosegruppe C90 mit 94,89 % den größten Anteil aus, weshalb die Zahlen der gesamten ICD-10 C90-Diagnosen eine adäquate Näherung der Inzidenz und Prävalenz des multiplen Myeloms darstellen (53).

Inzidenz des multiplen Myeloms

Nach den Daten des ZfKD wurde das multiple Myelom im Berichtsjahr 2019 bei insgesamt 6.690 Patient:innen (3.741 Männern und 2.949 Frauen) neu diagnostiziert. Diese Zahlen sind vergleichbar mit den Inzidenzen der Jahre 2018 (6.701 Neuerkrankungen) und 2017 (7.155 Neuerkrankungen). Seit 2017 zeichnet sich ein kontinuierlicher Rückgang der Inzidenz ab. In der aktuellen Version seines Berichts „Krebs in Deutschland 2017/2018“ aus dem Jahr 2021 prognostiziert das RKI deshalb eine rückläufige Zahl von 6.500 Neuerkrankungen für das Jahr 2022 (siehe Tabelle 3-7) (4, 47).

Den Fallzahlen und den Erkrankungsraten ist zu entnehmen, dass die Inzidenz bei Männern stets etwas höher ist als bei Frauen. Durchschnittlich entfielen in den Jahren 2015-2019 etwa 55,94 % aller Diagnosen des multiplen Myeloms in Deutschland auf Männer (siehe Tabelle 3-7). Diese unterschiedliche Verteilung der Diagnosen zwischen Männern und Frauen ist über Altersgruppen hinweg erkennbar (siehe Abbildung 3-1) (4).

Im Mittel sind Männer zum Zeitpunkt der Diagnosestellung etwa 72 Jahre alt, bei Frauen liegt das mittlere Diagnosealter bei 74 Jahren. Da sich die Krankheit vorwiegend im höheren Alter ausbildet, tritt sie vor dem 45. Lebensjahr nur in seltenen Fällen auf (siehe Abbildung 3-1) (4).

Tabelle 3-7: Übersicht über die epidemiologischen Kennziffern zur Inzidenz des multiplen Myeloms (ICD-10 C90) für die Jahre 2015-2019 sowie Prognose für 2022

Jahr	2015	2016	2017	2018	2019	2022 ^a
Inzidenz, Fallzahlen						
Männer	4.063	4.204	3.971	3.770	3.741	3.100
Frauen	3.290	3.204	3.184	2.931	2.949	3.400
Gesamt	7.353	7.408	7.155	6.701	6.690	6.500
Inzidenz, Rohe Rate^b						
Männer	10,1	10,4	9,7	9,2	9,1	7,6
Frauen	7,9	7,7	7,6	7	7,9	7,9
Gesamt	9,0	9,0	8,7	8,1	8,1	-
Inzidenz, Altersstandardisierte Rate^{b,c}						
Männer	6,5	6,5	6,1	5,7	5,6	4,6
Frauen	4,2	4	4,1	3,7	3,6	4,1
Gesamt	5,2	5,2	5,0	4,6	4,5	-
Quellen: (4, 47)						
a: Prognose des RKI (4)						
b: pro 100.000 Einwohner:innen						
c: Altersstandardisiert nach „Europastandard alt“ (47)						
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>), 10. Revision;						
RKI: Robert Koch-Institut						

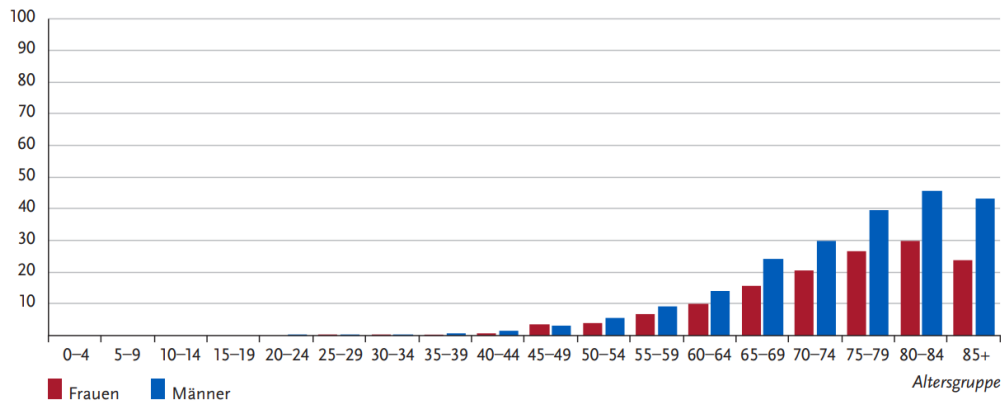


Abbildung 3-1: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10 C90, Deutschland 2017 – 2018 je 100.000 Einwohner:innen

Quelle: (4)

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

Prävalenz des multiplen Myeloms

Die ZfKD-Datenbank erlaubt die Abfrage der Prävalenz in einer 5- und 10-Jahres-Periode. Dabei ist die Prävalenz definiert als die Zahl derjenigen lebenden Patient:innen, die innerhalb dieses Zeitraums die Diagnose des multiplen Myeloms erhielten (54). Im Berichtsjahr 2019 lag die 5-Jahres-Prävalenz bei insgesamt 21.912 Patient:innen (12.383 Männer und 9.529 Frauen) und die 10-Jahres-Prävalenz bei insgesamt 32.160 Patient:innen (17.996 Männer und 14.164 Frauen) (siehe Tabelle 3-8) (47).

Tabelle 3-8: Übersicht über die epidemiologischen Kennziffern zur Prävalenz des multiplen Myeloms (ICD-10 C90) für die Jahre 2015-2019 (47)

Jahr	2015	2016	2017	2018	2019
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen					
Männer	11.944	12.333	12.384	12.480	12.383
Frauen	9.879	9.849	9.888	9.861	9.529
Gesamt	21.823	22.182	22.272	22.341	21.912
10-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen					
Männer	16.782	17.472	17.773	17.980	17.996
Frauen	13.770	14.032	14.318	14.386	14.164
Gesamt	30.552	31.504	32.091	32.366	32.160
5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate^a					
Männer	29,5	30,3	30,3	30,5	30,2
Frauen	23,7	23,5	23,6	23,4	22,6
Gesamt	26,6	26,9	26,9	26,9	26,3

10-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate^a					
Männer	41,4	42,9	43,5	43,9	43,9
Frauen	33,1	33,5	34,1	34,2	33,6
Gesamt	37,2	38,2	38,8	39,0	38,7
Quelle: (4, 47)					
a: pro 100.000 Einwohner:innen					
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>), 10. Revision					

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 dokumentierten Zahlen des ZfKD zur Inzidenz und Prävalenz des multiplen Myeloms wird die zukünftige Entwicklung der epidemiologischen Kennzahlen prognostiziert. Hierzu wird mittels der vorliegenden Fallzahlen der Prävalenz und Inzidenz eine mittlere jährliche Steigerungs- bzw. Minderungsrate gebildet, mit der anschließend die Fälle für die Jahre 2020-2028 extrapoliert werden. Für die Ermittlung der mittleren jährlichen Steigerungsrate werden die aktuellen Fallzahlen der letzten 5 Jahre (2015-2019) herangezogen. Die Berechnung erfolgt nach folgenden Formeln:

$$\text{Mittlere jährliche Steigerungs-/Minderungsrate} = \sqrt[5]{\frac{\text{Inzidenz 2019}}{\text{Inzidenz 2015}}} - 1 \text{ bzw. } \sqrt[5]{\frac{\text{Prävalenz 2019}}{\text{Prävalenz 2015}}} - 1$$

Die Prognosen der Folgejahre basieren unter der Annahme einer gleichbleibenden Steigerungsrate auf der Multiplikation der Inzidenz bzw. Prävalenz des jeweiligen Jahres mit der berechneten Steigerungs- bzw. Minderungsrate. Die Ergebnisse werden dabei auf ganze Zahlen ab- bzw. aufgerundet.

Tabelle 3-9: Fortschreibung der Inzidenz und Prävalenz des multiplen Myeloms (ICD-10 C90) bis 2028

Jahr	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Änderung	Inzidenz auf Basis des Jahres 2019 fortgeschrieben									
-1,872 %	6.690	6.565	6.442	6.321	6.203	6.087	5.973	5.861	5.751	5.644
Änderung	Inzidenz auf Basis der RKI-Prognose für 2022 fortgeschrieben									
-1,872 %	/	/	/	6.500	6.378	6.259	6.142	6.027	5.914	5.803
Änderung	5-Jahres-Prävalenz auf Basis des Jahres 2019 fortgeschrieben									
0,081 %	21.912	21.930	21.948	21.966	21.983	22.001	22.019	22.037	22.055	22.073
Änderung	10-Jahres-Prävalenz auf Basis des Jahres 2019 fortgeschrieben									
1,031 %	32.160	32.492	32.827	33.165	33.507	33.853	34.202	34.554	34.911	35.271
Quelle: Eigene Berechnung auf Grundlage von (4, 47)										
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>), 10. Revision;										
RKI: Robert Koch-Institut										
Jährliche Steigerungsrate Inzidenz (2015-2019)										
$= \sqrt[5]{\frac{\text{Inzidenz 2019}}{\text{Inzidenz 2015}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{6.690}{7.353}} - 1 = -0,01872 = -1,872 \%$										
Prognose Inzidenz (auf Basis des Jahres 2019) = $6.690 \times 0,98128^n$										
Prognose Inzidenz (auf Basis des Jahres 2022) = $6.500 \times 0,98128^n$										
Jährliche Steigerungsrate 5-Jahres-Prävalenz (2015-2019)										
$= \sqrt[5]{\frac{\text{5-Jahres-Prävalenz 2019}}{\text{5-Jahres-Prävalenz 2015}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{21.912}{21.823}} - 1 = 0,00081 = 0,081 \%$										
Prognose 5-Jahres-Prävalenz (auf Basis des Jahres 2019) = $21.912 \times 1,00081^n$										
Jährliche Steigerungsrate 10-Jahres-Prävalenz (2015-2019)										
$= \sqrt[5]{\frac{\text{10-Jahres-Prävalenz 2019}}{\text{10-Jahres-Prävalenz 2015}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{32.160}{30.552}} - 1 = 0,01031 = 1,031 \%$										
Prognose 10-Jahres-Prävalenz (auf Basis des Jahres 2019) = $32.160 \times 1,01031^n$										

Auf Basis der berichteten Zahlen des ZfKD ergibt sich für die Inzidenz eine jährliche Minderungsrate von -1,872 % sowie jährliche Steigerungsraten von 0,081 % für die 5-Jahres-Prävalenz und 1,031 % für die 10-Jahres-Prävalenz (siehe Tabelle 3-9).

Nach dieser Fortschreibung ist mit einer Inzidenz von 6.203 Neuerkrankungen in 2023 und 6.087 Neuerkrankungen in 2024 zu rechnen. Für das Jahr 2028 werden lediglich 5.645 Neuerkrankungen prognostiziert, was sich mit den rückläufigen Prognosen des RKI für 2022 deckt (4). Dient diese Prognose des RKI für das Jahr 2022 als Ausgangsbasis für die Berechnung, ergibt sich für das Jahr 2028 die leicht abweichende Zahl von 5.804 Neuerkrankungen (siehe Tabelle 3-9).

Die 5-Jahres-Prävalenz wird nach diesen Berechnungen 2028 mit voraussichtlich mit 22.070 Erkrankten ähnlich hoch wie 2019 und in den folgenden Jahren bleiben. Die 10-Jahres-Prävalenz hingegen wird mit schätzungsweise 35.271 prognostizierten Erkrankungen bis 2028 leicht ansteigen (siehe Tabelle 3-9).

Angaben zur Unsicherheit zu den Prognosen der Inzidenz und Prävalenz des multiplen Myeloms (ICD C90)

Da es sich bei den dargestellten Zahlen zur Prävalenz und Inzidenz um Prognosen bzw. Schätzungen handelt, sind die Ergebnisse mit Unsicherheiten behaftet, die es zu berücksichtigen gilt (siehe Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Zu berücksichtigende Unsicherheiten bezüglich der epidemiologischen Kennzahlen und deren Fortschreibung

Faktor	Zu berücksichtigende Unsicherheit
Inzidenz aus der ZfKD-Datenbank	<ul style="list-style-type: none"> • Es ist sowohl eine Unter- als auch Überschätzung möglich. • Aufgrund der unvollständigen Zahlen aus den Landesregistern werden Teile der Daten vom RKI geschätzt. Es handelt sich also nicht um eine tatsächliche Zählung, sondern eine Schätzung der Neuerkrankungen. • Die letzten verfügbaren Daten stammen aus dem Jahr 2019, weshalb eine Fortschreibung der Daten zum aktuellen Zeitpunkt notwendig ist. • Es handelt sich bei den dargestellten Daten um Fälle mit dem Diagnoseschlüssel C90. Genauere Angaben zum multiplen Myelom wären mit dem Schlüssel C90.0 möglich.
Prävalenz aus der ZfKD-Datenbank	<ul style="list-style-type: none"> • Die Angaben zur Prävalenz beruhen auf Inzidenzangaben. Es bestehen daher dieselben Unsicherheiten wie bei der Inzidenz.
Prognose der zukünftigen Inzidenz und Prävalenz	<ul style="list-style-type: none"> • Es ist sowohl eine Unter- als auch Überschätzung möglich. • Die Annahme einer gleichbleibenden Steigerungsrate stellt hinsichtlich der begrenzten Datenlage das bestmögliche Instrument zur Prognose der zukünftigen Fallzahlen dar.
RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten	

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 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 3-11: 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)
Elranatamab (ELREXFIO®)	1.430-1.537	1.249-1.342
Quelle: (55) GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 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 Elranatamab umfasst 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 (37).

Es liegt für dieses Anwendungsgebiet keine für den deutschen Versorgungskontext relevante Quelle oder Publikationen vor, die diese spezifische Zielpopulation quantifiziert. Aus diesem Grund wird die Zielpopulation von Elranatamab im Folgenden in mehreren Schritten hergeleitet. Die Herleitung erfolgt entsprechend der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und dem G-BA herangezogenen Berechnungen aus der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Idecabtagen vicleucel (D-779) im selben Anwendungsgebiet aus dem Jahr 2022 (49, 56). Diese Berechnungen wurden in diesem Nutzenbewertungsverfahren als bestmögliche Schätzung der aktuellen Zielpopulation mit den zurzeit zur Verfügung stehenden Daten benannt (49). Im vorliegenden Dossier werden daher die im IQWiG-Bericht genannten Berechnungsschritte genutzt und die zur Eingrenzung der Population genutzten Daten und Annahmen bestmöglich aktualisiert. Die Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation wird entsprechend des vorherigen Nutzenbewertungsverfahrens in 5 Schritten hergeleitet (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Herleitungsschritte zur Berechnung der GKV-Zielpopulation von Elranatamab

Herleitungsschritt	Anzahl der Patient:innen
1. Schritt	
Prognostizierte 10-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) für das Jahr 2024 ^a	33.853
2. Schritt	
Ausschluss von Patient:innen mit Diagnosen ICD-10 C90.1, C90.2 und C90.3 (5,11 %) ^b	32.123
3. Schritt	
Ausschluss der Patient:innen, die nicht für eine Therapie in Frage kommen bzw. SMM (8-14,4 %) ^c	27.498-29.553
4. Schritt	
Ausschluss der Patient:innen, die nicht bereits 3 Vortherapien, einschließlich eines IMiD, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten haben (94,8 %) ^d	1.430-1.537
5. Schritt	
Anteil der Patient:innen in der GKV (87,28 %) ^e	1.249-1.342
Anzahl der GKV-Patient:innen in der Zielpopulation	1.249-1.342
<p>Quelle: (55)</p> <p>a: Siehe Tabelle 3-9</p> <p>b: Inzidente Fälle aus den Datenbanken der Landeskrebsregister (53)</p> <p>c: Nutzenbewertungsverfahren zu Belantamab-Mafodotin (57)</p> <p>d: Auswertung von Patientenakten aus TherapieMonitor multiples Myelom des Oncology Information Service, Nutzenbewertungsverfahren zu Idecabtagen vicleuceel (49)</p> <p>e: Bevölkerung 2022: 84.358.845 (58); Durchschnittliche Anzahl von GKV-Versicherten 2022: 73.629.888 (59)</p> <p>CD: <i>Cluster of Differentiation</i>; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>), 10. Revision; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff (<i>Immunomodulatory Imide Drug</i>); PI: Proteasom-Inhibitor; SMM: Schwelendes multiples Myelom (<i>Smoldering Multiple Myeloma</i>)</p>	

Die Schritte zur Berechnung der Zielpopulation von Elranatamab als Monotherapie in der GKV in Deutschland werden im Folgenden beschreiben.

Schritt 1: Prognostizierte 10-Jahres-Prävalenz des Plasmozytoms und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90) für das Jahr 2024

Als Grundlage für die Herleitung wird die prognostizierte 10-Jahres-Prävalenz der Patient:innen mit der Diagnose ICD-10 C90 für das Jahr 2024 verwendet. Die Berechnung dieser Prognose erfolgt durch eine Extrapolation der Zahlen des ZfKD zur Prävalenz (Diagnose ICD-10 C90) der Jahre 2015 und 2019 durch Berechnung der mittleren jährlichen Steigerungs- bzw. Minderungsrate und kann den Darstellungen aus Abschnitt 3.2.3 entnommen werden (siehe Tabelle 3-9). Ausgehend von den Fallzahlen des Jahres 2019 wird für das Jahr 2024 eine Fallzahl von 33.853 Patient:innen prognostiziert.

Schritt 2: Ausschluss von Patient:innen mit Diagnosen ICD-10 C90.1, C90.2 und C90.3

Die in Schritt 1 berechnete Fallzahl bezieht sich auf die Diagnosegruppe ICD-10 C90, welche, wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, die Diagnosen C90.0 (multiples Myelom), C90.1 (Plasmazelleukämie), C90.2 (extramedulläres Plasmozytom) und C90.3 (solitäres Plasmozytom) einschließt. Zur Eingrenzung der Zielpopulation auf das multiple Myelom, bzw. die Diagnose C90.0, werden Inzidenzdaten der Landeskrebsregister der Bundesländer herangezogen, in denen die Fallzahlen nach den genannten ICD-10-Codes aufgeschlüsselt angegeben werden.

Basierend auf Inzidenzangaben in den Datenbanken der Landeskrebsregister der Bundesländer Baden-Württemberg, Saarland, Nordrhein-Westfalen, Berlin, Brandenburg, Niedersachsen, Bremen, Hamburg und Schleswig-Holstein lässt sich ein mittlerer Anteil des Schlüssels C90.0 von 94,89 % bestimmen (53). Hierzu wird die Summe der Inzidenzangaben aller einbezogenen Register der Diagnose C90.0 durch die Summe der Inzidenzangaben der Summe aller 4 Diagnoseschlüssel dividiert. Es entfallen etwa 5,11 % der Diagnosen auf die Diagnoseschlüssel C90.1 bis C90.3 (siehe Tabelle 3-13).

Unter der Annahme, dass diese Verteilung in den einzelnen Bundesländern auf die Gesamtprävalenz in Deutschland übertragbar ist, werden 5,11 % der Patient:innen der in Schritt 1 berechneten Fallzahl ausgeschlossen. Somit ergibt sich eine Fallzahl von 32.123 Patient:innen.

Tabelle 3-13: Anteil der Patient:innen mit der Diagnose C90.0 (Herleitungsschritt 2)

Bundesland	Eingeschlossene Erkrankungsjahre	Anteil von ICD-10 C90.0 an C90 ^a
Baden-Württemberg	Bis 2019	94,48 %
Saarland	Bis 2020	88,96 %
Nordrhein-Westfalen	Bis 2019	97,25 %
Berlin	2017	95,44 %
Brandenburg	2017	97,78 %
Niedersachsen	Bis 2020	91,82 %
Bremen	Bis 2020	98,00 %
Hamburg	Bis 2021	97,27 %
Schleswig-Holstein	Bis 2021	93,01 %
Mittelwert		94,89 %

Quelle: Eigene Berechnung auf Grundlage von (60–67)
a: Basierend auf Inzidenzangaben aus den Landeskrebsregistern zu den Diagnoseschlüsseln C90, C90.0, C90.1, C90.2 und C90.3
ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*), 10. Revision

Schritt 3: Ausschluss der Patient:innen, die nicht für eine Therapie in Frage kommen bzw. SMM

Neben dem multiplen Myelom ist innerhalb des Diagnoseschlüssels C90.0 auch das SMM enthalten. Das SMM äußert sich, wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, meist asymptomatisch und wird derzeit nicht bis kaum behandelt. Folglich sind Patient:innen aus Schritt 2 auf die Patient:innen mit therapiebedürftigem multiplen Myelom einzugrenzen und Patient:innen mit SMM aus der Zielpopulation auszuschließen. Der Anteil der Patient:innen mit einem SMM wurde in den Nutzenbewertungsverfahren zu Belantamab-Mafodotin sowie Idecabtagen vicleucel auf Grundlage von Publikationen mit Daten aus Schweden und den USA mit einer Spanne von 8-14,4 % quantifiziert (49, 68).

Bezieht man diese Spanne auf die in Schritt 2 berechnete Anzahl von Patient:innen mit der Diagnose C90.0 ergibt sich eine Zahl von 2.570-4.625 Patient:innen mit SMM, die nicht Teil der Zielpopulation von Elranatamab sind. Nach Ausschluss dieser Patient:innen ergibt sich eine Fallzahl von 27.498-29.553 Patient:innen mit therapiebedürftigem multiplen Myelom.

Schritt 4: Ausschluss der Patient:innen, die nicht bereits 3 Vortherapien, einschließlich eines IMiD, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten haben

Das Anwendungsgebiet von Elranatamab umfasst lediglich diejenigen Patient:innen mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits 3 Vortherapien, einschließlich eines IMiD, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Zur Eingrenzung der Zielpopulation auf Patient:innen mit dieser Vorbehandlung wird auf Daten des TherapieMonitor multiples Myelom des OncologyInformationService zurückgegriffen. Es handelt sich hierbei um ein Versorgungsforschungsprojekt, welches eine repräsentative, deutschlandweite Datenerhebung von Patient:innen mit multiplen Myelom darstellt. Auf Basis von Daten aus Patientenakten werden Informationen zur Versorgung von Myelom-Patient:innen inklusive der Dokumentationen von Therapieverläufen und -maßnahmen ausgewertet. Die Auswertung umfasst Patient:innen aus Universitätskliniken, nicht-universitären Krankenhäusern, medizinischen Versorgungszentren und hämatoonkologischen Praxen.

Diese Informationen zur Ableitung der Zielpopulation von Elranatamab wurden dem Nutzenbewertungsverfahren zu Idecabtagen vicleucel entnommen. In diesem wurde der Anteil der Patient:innen, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, einschließlich eines IMiD, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers erhalten haben auf 5,2 % der Patient:innen mit multiplen Myelom quantifiziert (49). Aufgrund limitierter Datenreliabilität, begründet durch unvollständige Diagnoseerfassung im Rahmen der Coronavirus-Krankheit (*Cornavirus Disease*, COVID)-19-Pandemie, konnten aktualisierte Daten aus dem TherapieMonitor multiples Myelom nicht zur Aktualisierung herangezogen werden.

Durch Ausschluss der Patient:innen, die nicht bereits 3 Vortherapien, einschließlich eines IMiD, eines PI und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten haben, ergibt sich eine Anzahl von 1.430-1.537 Patient:innen in der Zielpopulation von Elranatamab.

Schritt 5: Patient:innen-Anteil in der GKV

Zuletzt muss die in Schritt 4 errechnete Zielpopulation auf die GKV-Versicherten in der Bundesrepublik Deutschland (BRD) beschränkt werden. Hierzu werden Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) zur Anzahl der GKV-Versicherten sowie des Statistischen Bundesamts zum Bevölkerungsstand in Deutschland aus dem Jahr 2022 herangezogen. Basierend auf einer Bevölkerungszahl in der BRD von 84,36 Millionen (Stand 31.12.2022) und 74,63 Millionen Versicherten in der GKV (Durchschnittswert für das Jahr 2022) ergibt sich ein Anteil der Versicherten in der GKV an der Gesamtbevölkerung von 87,28 % (58, 59).

Es resultiert eine GKV-Zielpopulation von 1.249-1.342 Patient:innen.

Zusammenfassung

Die Herleitung der Zielpopulation von Elranatamab kommt zu einem Ergebnis von 1.249 bis 1.342 Patient:innen im vorliegenden Anwendungsgebiet. In vorherigen Nutzenbewertungen in diesem Anwendungsgebiet wird die Anzahl der Patient:innen in der GKV-Zielpopulation vom G-BA mit 1.200-1.300 Patient:innen angegeben (56). Verweise auf diese hergeleitete Zielpopulation wurden in Verfahren im identischen Anwendungsgebiet bereits als zulässig beurteilt (50).

Angaben zur Unsicherheit bezüglich der hergeleiteten Zielpopulation

Da die dargestellte Zielpopulation für Elranatamab auf einer Herleitung beruht, ist die Angabe dieser Patient:innen-Zahl aufgrund von Unsicherheiten in den Herleitungsschritten ebenfalls mit Unsicherheiten verbunden (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Zu berücksichtigende Unsicherheiten bezüglich der Herleitungsschritte zur Quantifizierung der Zielpopulation

Herleitungsschritt	Zu berücksichtigende Unsicherheit
1	<ul style="list-style-type: none"> Es liegen dieselben Unsicherheiten vor wie für die Prognosen der Inzidenz und Prävalenz aus Abschnitt 3.2.3 (siehe Tabelle 3-10).
2	<ul style="list-style-type: none"> Die Verteilung der Patient:innen auf die Diagnoseschlüssel basiert auf Inzidenzdaten. Diese werden auf Prävalenzdaten aus Schritt 1 übertragen. Es konnten nicht aus allen Landeskrebsregistern Daten gewonnen werden.
3	<ul style="list-style-type: none"> Die Anteilswerte für die Patient:innen mit SMM werden aus einer inzidenten Population mithilfe einer Zeitrumbetrachtung erfasst. Diese werden auf Prävalenzdaten übertragen.
4	<ul style="list-style-type: none"> Die Daten basieren auf Daten aus dem Therapiemonitor multiples Myelom aus dem Jahr 2020.
5	<ul style="list-style-type: none"> Es handelt sich um Durchschnittswerte des Jahres 2022.
SMM: Schwelendes multiples Myelom (<i>Smoldering Multiple Myeloma</i>)	

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: 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
Elranatamab (ELREXFIO®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder 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
Quelle: (55) CD: Cluster of Differentiation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff (<i>Immunomodulatory Imide Drug</i>); PI: Proteasom-Inhibitor			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die angegebene Anzahl der Patient:innen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Patientenzahl in der Zielpopulation von Elranatamab.

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.

Zur Darstellung der Krankheitsbeschreibung (Abschnitt 3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.2) wurden Publikationen und Leitlinien zu Fragestellungen der Diagnostik, des Verlaufs und der Therapie des multiplen Myeloms aus orientierenden Recherchen in der Datenbank PubMed und einer Freihandrecherche sowie vorherige Nutzenbewertungsverfahren in dieser Indikation herangezogen.

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz (Abschnitt 3.2.3) wurden Daten des RKI und der Datenbank des ZfKD herangezogen. Die Datenbankabfrage beim ZfKD erfolgte am 09.05.2023 (46, 47).

Zur Herleitung der Zielpopulation von Elranatamab wurden die relevanten Informationen aus der Fachinformation herangezogen. Die Eingrenzung der Zielpopulation erfolgte basierend auf der Grundlage der ZfKD-Daten (47) und wurde analog zu früheren Nutzenbewertungen (49, 50, 69) hergeleitet. Als Quelle für Angaben zur Gesamtbevölkerung und zur Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten wurden veröffentlichte Statistiken des Statistischen Bundesamtes sowie des BMG verwendet.

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. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. Mayo Clinic proceedings. 2016; 91(1):101–19. doi:10.1016/j.mayocp.2015.11.007.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo, Iguaracyra Barreto de Oliveira, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. 2022; 36(7):1720–48. doi:10.1038/s41375-022-01620-2.
3. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2017; 28(suppl_4):iv52-iv61. doi:10.1093/annonc/mdx096.
4. Robert Koch-Institut (RKI). Krebs in Deutschland für 2017/2018: Multiples Myelom. 2021. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/kid_2021_c90_multiples_myelom.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 21.11.2023].
5. American Cancer Society. Multiple Myeloma. 2018. Verfügbar unter: <https://www.cancer.org/cancer/types/multiple-myeloma/about/what-is-multiple-myeloma.html>. [Zugriff am: 08.05.2023].
6. Firth J. Haematology: multiple myeloma. Clinical medicine (London, England). 2019; 19(1):58–60. doi:10.7861/clinmedicine.19-1-58.
7. Canadian Cancer Society. The plasma cells. 2023. Verfügbar unter: [https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/multiple-myeloma/what-is-multiple-myeloma/the-plasma-cells#:~:text=Normally%2C%20plasma%20cells%20make%20up,cells%20in%20the%20bone%20marrow](https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/multiple-myeloma/what-is-multiple-myeloma/the-plasma-cells#:~:text=Normally%2C%20plasma%20cells%20make%20up,cells%20in%20the%20bone%20marrow.). [Zugriff am: 13.07.2023].
8. Kumar SK, Rajkumar V, Kyle RA, van Duin M, Sonneveld P, Mateos M-V, et al. Multiple myeloma. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3):17046. doi:10.1038/nrdp.2017.46.
9. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Multiples Myelom: Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html#head-disclosure-conflicts>. [Zugriff am: 11.08.2023].
10. Agarwal A, Ghobrial IM. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering multiple myeloma: a review of the current understanding of epidemiology, biology, risk stratification, and management of myeloma precursor disease. Clin Cancer Res. 2013; 19(5):985–94. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-2922.

11. Weiss BM, Abadie J, Verma P, Howard RS, Kuehl WM. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood*. 2009; 113(22):5418–22. doi:10.1182/blood-2008-12-195008.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS): Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2021. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-gammopathie-unklarer-signifikanz-mgus/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 09.05.2023].
13. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos M-V. Smoldering multiple myeloma. *Blood*. 2015; 125(20):3069–75. doi:10.1182/blood-2014-09-568899.
14. Canadian Cancer Society. Symptoms of multiple myeloma. 2023. Verfügbar unter: <https://cancer.ca/en/cancer-information/cancer-types/multiple-myeloma/signs-and-symptoms>. [Zugriff am: 24.11.2023].
15. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Mayo Clinic proceedings*. 2003; 78(1):21–33. doi:10.4065/78.1.21.
16. Friese CR, Abel GA, Magazu LS, Neville BA, Richardson LC, Earle CC. Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma. *Leukemia & lymphoma*. 2009; 50(3):392–400. doi:10.1080/10428190902741471.
17. Kariyawasan CC, Hughes DA, Jayatilake MM, Mehta AB. Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2007; 100(10):635–40. doi:10.1093/qjmed/hcm077.
18. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Multiples Myelom: ICD-10 C90.0. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriff am: 17.01.2023].
19. Fairfield H, Falank C, Avery L, Reagan MR. Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments. *Ann N Y Acad Sci*. 2016; 1364(1):32–51. doi:10.1111/nyas.13038.
20. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American journal of hematology*. 2020; 95(5):548–67. doi:10.1002/ajh.25791.
21. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF). S3-Leitlinie Diagnostik: Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom. 2022. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/018-035OL1_S3_Diagnostik-Therapie-Nachsorge-monoklonaler-Gammopathie-unklarer-Signifikanz-MGUS-Multiplem-Myelom_2022-05.pdf. [Zugriff am: 06.12.2023].
22. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos M-V, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2014; 15(12):e538-e548. doi:10.1016/S1470-2045(14)70442-5.

23. Kamal M, Wang XS, Shi Q, Zyczynski TM, Davis C, Williams LA, et al. Symptom burden and its functional impact in patients with "symptomatic" relapsed or refractory multiple myeloma. *Support Care Cancer*. 2021; 29(1):467–75. doi:10.1007/s00520-020-05493-y.
24. Landgren O, Weiss BM. Patterns of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma in various ethnic/racial groups: support for genetic factors in pathogenesis. *Leukemia*. 2009; 23(10):1691–7. doi:10.1038/leu.2009.134.
25. Bird SA, Boyd K. Multiple myeloma: an overview of management. *Palliat Care Soc Pract*. 2019; 13):1178224219868235. doi:10.1177/1178224219868235.
26. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American journal of hematology*. 2016; 91(7):719–34. doi:10.1002/ajh.24402.
27. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S, Lokhorst HM, Goldschmidt H, Rosinol L, et al. Revised International Staging System for Multiple Myeloma: A Report From International Myeloma Working Group. *JCO*. 2015; 33(26):2863–9. doi:10.1200/JCO.2015.61.2267.
28. Fonseca R, Abouzaid S, Bonafede M, Cai Q, Parikh K, Cosler L, Richardson P. Trends in overall survival and costs of multiple myeloma, 2000-2014. *Leukemia*. 2017; 31(9):1915–21. doi:10.1038/leu.2016.380.
29. Costa LJ, Brill IK, Omel J, Godby K, Kumar SK, Brown EE. Recent trends in multiple myeloma incidence and survival by age, race, and ethnicity in the United States. *Blood advances*. 2017; 1(4):282–7. doi:10.1182/bloodadvances.2016002493.
30. Schinke M, Ihorst G, Duyster J, Wäsch R, Schumacher M, Engelhardt M. Risk of disease recurrence and survival in patients with multiple myeloma: A German Study Group analysis using a conditional survival approach with long-term follow-up of 815 patients. *Cancer*. 2020; 126(15):3504–15. doi:10.1002/cncr.32978.
31. Kumar S, Paiva B, Anderson KC, Durie B, Landgren O, Moreau P, et al. International Myeloma Working Group consensus criteria for response and minimal residual disease assessment in multiple myeloma. *The Lancet Oncology*. 2016; 17(8):e328-e346. doi:10.1016/S1470-2045(16)30206-6.
32. Rajkumar SV, Kumar S. Multiple myeloma current treatment algorithms. *Blood Cancer J*. 2020; 10(9):94. doi:10.1038/s41408-020-00359-2.
33. European Medicines Agency (EMA). Medicines. 2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine/search_api_aggregation_ema_therapeutic_area_name/Multiple%20Myeloma. [Zugriff am: 24.11.2023].
34. Agarwal A, Chow E, Bhutani M, Voorhees PM, Friend R, Usmani SZ. Practical Considerations in Managing Relapsed Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2016; 17(2):69–77. doi:10.1016/j.clml.2016.11.010.
35. Laubach J, Garderet L, Mahindra A, Gahrton G, Caers J, Sezer O, et al. Management of relapsed multiple myeloma: recommendations of the International Myeloma Working Group. *Leukemia*. 2016; 30(5):1005–17. doi:10.1038/leu.2015.356.
36. Sonneveld P, Broijl A. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma. *Haematologica*. 2016; 101(4):396–406. doi:10.3324/haematol.2015.129189.

37. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation ELREXFIO® 40 mg/ml Injektionslösung: Stand: Dezember 2023. 2023. Verfügbar unter:
<https://www.fachinfo.de/suche/fi/024235/ELREXFIO%C2%AE%2040%20mg%2Fml%20Injektionsl%C3%B6sung>. [Zugriff am: 02.01.2024].
38. Madduri D, Hagiwara M, Parikh K, Pelletier C, Delea TE, Kee A, Chari A. Real-world treatment patterns, healthcare use and costs in triple-class exposed relapsed and refractory multiple myeloma patients in the USA. *Future Oncology*. 2020; 17(5):503–15. doi:10.2217/fon-2020-1003.
39. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. *British journal of haematology*. 2016; 175(2):252–64. doi:10.1111/bjh.14213.
40. Bhatt P, Kloock C, Comenzo R. Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: A Review of Available Therapies and Clinical Scenarios Encountered in Myeloma Relapse. *Curr Oncol*. 2023; 30(2):2322–47. doi:10.3390/curroncol30020179.
41. Cejalvo MJ, La Rubia J de. Which therapies will move to the front line for multiple myeloma? *Expert Rev Hematol*. 2017; 10(5):383–92. doi:10.1080/17474086.2017.1317589.
42. Goldschmidt H. Multiple myeloma-soon curable? [Multiples Myelom – bald heilbar?]. *Internist (Berl)*. 2021; 62(5):562–70. doi:10.1007/s00108-021-01010-3.
43. Bruno AS, Willson JL, Opalinska JM, Nelson JJ, Lunacsek OE, Stafkey-Mailey DR, Willey JP. Recent real-world treatment patterns and outcomes in US patients with relapsed/refractory multiple myeloma. *Expert Rev Hematol*. 2020; 13(9):1017–25. doi:10.1080/17474086.2020.1800451.
44. Yu B, Jiang T, Liu D. BCMA-targeted immunotherapy for multiple myeloma. *J Hematol Oncol*. 2020; 13(1):125. doi:10.1186/s13045-020-00962-7.
45. Raje N, Bahlis NJ, Costello C, Dholaria B, Solh M, Levy MY, et al. Elranatamab, a BCMA Targeted T-Cell Engaging Bispecific Antibody, Induces Durable Clinical and Molecular Responses for Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Blood*. 2022; 140(Supplement 1):388–90. doi:10.1182/blood-2022-166494.
46. Robert Koch-Institut (RKI), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Multiples Myelom: ICD-10 C90. 2022. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Multiples%20Myelom/multiples_myelom_node.html. [Zugriff am: 09.05.2023].
47. Robert Koch-Institut (RKI), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Datenbankabfrage Multiples Myelom (ICD-10 C90). 2023. Verfügbar unter:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html. [Zugriff am: 09.05.2023].
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1475 Selinexor (multiples Myelom ≥ 4 Vortherapien) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6075/2022-10-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Selinexor-D-864.pdf. [Zugriff am: 26.06.2023].
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1320 Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. 2022. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5391/2022-01->

- 01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Idecabtagen_vicleucel-D-779.pdf. [Zugriff am: 26.06.2023].
50. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1554 Ciltacabtagene Autoleucel (multiples Myelom) Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6403/2023-02-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Ciltacabtagene%20autoleucel-D-919.pdf. [Zugriff am: 26.06.2023].
51. Robert Koch-Institut (RKI), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Inzidenzschätzung. 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Inzidenzschätzung/inzidenzschätzung_node.html. [Zugriff am: 26.06.2023].
52. World Health Organization (WHO). ICD-10 Version: 2019: C90 Multiple myeloma and malignant plasma cell neoplasms. 2019. Verfügbar unter: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/C90.0>. [Zugriff am: 04.12.2023].
53. Pfizer Deutschland GmbH. Datenbankabfrage Landeskrebsregister der Bundesländer in Deutschland 2023.
54. Robert Koch-Institut (RKI), Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). Prävalenzschätzung. 2019. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Methoden/Praevalenzschätzung/praevalenzschätzung_node.html. [Zugriff am: 30.06.2023].
55. Pfizer Deutschland GmbH. Berechnung der Patientenzahl in der Zielpopulation für Elranatamab 2023.
56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien): Vom 16. Juni 2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5470/2022-06-16_AM-RL-XII_Idecabtagen%20vicleucel_D-779_BAnz.pdf. [Zugriff am: 19.01.2023].
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Belantamab-Mafodotin (Multiples Myelom, mind. 4 Vortherapien, Monotherapie). 2021. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/594/>. [Zugriff am: 27.06.2023].
58. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag zum Quartalsende, Geschlecht. 2023. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=abruftabelleBearbeiten&levelindex=1&levelid=1701726308022&auswahloperation=abruftabelleAuspraegungAuswaehlen&auswahlverzeichnis=ordnungsstruktur&auswahlziel=werteabruf&code=12411-0003&auswahltext=&werteabruf=Werteabruf#abreadcrumb>. [Zugriff am: 04.12.2023].
59. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2022: (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13), Stand: 21. März 2023. 2023. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf. [Zugriff am: 07.07.2023].

60. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Baden-Württemberg im Zeitverlauf. 2023. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-bw.de/CARESS/index.html#/database/timeline>. [Zugriff am: 03.07.2023].
61. Krebsregister Saarland. Interaktive Datenbank. 2023. Verfügbar unter: <https://krebsregister.saarland.de/daten-auswertungen-veroeffentlichungen/datenbank/>. [Zugriff am: 03.07.2023].
62. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Nordrhein-Westfalen im Zeitverlauf. 2023. Verfügbar unter: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/timeline>. [Zugriff am: 03.07.2023].
63. Klinisches Krebsregister für Brandenburg und Berlin gGmbH. Jahresbericht 2019: Berichtsjahre 2009-2018. 2020. Verfügbar unter: <https://opus4.kobv.de/opus4-slbp/frontdoor/index/index/docId/16156>. [Zugriff am: 07.12.2023].
64. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Niedersachsen im Zeitverlauf. 2023. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/timeline>. [Zugriff am: 03.07.2023].
65. Bremer Krebsregister. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Bremen nach Alter. 2023. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/database/age>. [Zugriff am: 03.07.2023].
66. Hamburgisches Krebsregister. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Hamburg nach Alter. 2023. Verfügbar unter: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/age>. [Zugriff am: 03.07.2023].
67. Krebsregister Schleswig-Holstein. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Schleswig-Holstein im Zeitverlauf. 2023. Verfügbar unter: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte-2>. [Zugriff am: 03.07.2023].
68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 1013 Belantamab-Mafodotin (multiples Myelom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4050/2020-09-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Belantamab-Mafodotin_D-582.pdf. [Zugriff am: 03.07.2023].
69. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien): Vom 16. Juni 2022. 2022. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5470/2022-06-16_AM-RL-XII_Idecabtagen%20vicleucel_D-779_BAnz.pdf. [Zugriff am: 02.07.2023].

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 3-16 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 Abschnitt 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 3-16: 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				
Elranatamab (ELREXFIO®)	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder 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	Kontinuierlich in wöchentlichen/zweiwöchentlichen Zyklen <u>1. Behandlungsjahr:</u> Woche 1: Step-Up-Dosierung Tag 1: 12 mg, s.c. Tag 4: 32 mg, s.c. Woche 2-24: 1 x wöchentlich 76 mg, s.c. Ab Woche 25: 1 x zweiwöchentlich 76 mg, s.c. <u>Folgejahre:</u> 1 x zweiwöchentlich 76 mg, s.c.	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 39 <u>Folgejahre:</u> 26	1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuell unterschiedlich	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder 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		

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.

Quelle: (1, 2)

CD: Cluster of Differentiation; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff (*Immunomodulatory Imide Drug*); mg: Milligramm; PI: Proteasom-Inhibitor, s.c.: subkutan (*subcutaneous*)

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

Zu bewertendes Arzneimittel

Elranatamab (ELREXFIO®) ist gemäß Fachinformation indiziert als Monotherapie zur Behandlung erwachsener 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. Die Angaben zum Behandlungsmodus basieren auf der Fachinformation von ELREXFIO® (1).

Gemäß Fachinformation wird Elranatamab subkutan gemäß eines Step-Up-Dosierungsschemas verabreicht (1). Nach diesem Schema erhalten Patient:innen in der 1. Behandlungswoche an Tag 1 eine Dosis von 12 mg Elranatamab, woraufhin eine Erhöhung der Dosierung auf 32 mg Elranatamab an Tag 4 der 1. Woche erfolgt. Ab Woche 2 wird Elranatamab in der vollständigen Behandlungsdosis von 76 mg wöchentlich verabreicht. Bei Patient:innen, die mindestens 24 Wochen lang behandelt wurden und auf die Behandlung angesprochen haben, soll das Dosierungsintervall auf ein zweiwöchentliches Behandlungsschema umgestellt werden (1). Da keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird die Behandlung als Dauertherapie betrachtet. Bei einer kontinuierlichen Gabe ergeben sich somit insgesamt 39 Behandlungen im 1. Behandlungsjahr und 26 Behandlungen in den Folgejahren.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zVT wurde vom G-BA eine „patientenindividuelle Therapie unter Auswahl von:

- Bortezomib Monotherapie
- Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin
- Bortezomib + Dexamethason
- Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason
- Carfilzomib + Dexamethason
- Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason

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

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens“ benannt (3). Die Wirkstoffe Idecabtagen vicleucel, Ciltacabtagen autoleucel, Melphalanflufenamid, Teclistamab, Talquetamab und Selinexor sind aus Sicht des pU ebenfalls in die zVT einzubeziehen (siehe Abschnitt 3.1).

Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, liegen zahlreiche potenziell einsetzbare Therapieoptionen vor, deren Einsatz allerdings unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens und unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel patientenindividuell abgewogen werden muss. Für die vorliegenden Zielpopulation liegt kein

eindeutiges Therapieschema vor (siehe Abschnitt 3.2.1), was sich ebenfalls in der betrachteten zVT widerspiegelt. Aus den o. g. Therapieoptionen wird in der Regel diejenige Therapie gewählt, die patientenindividuell am vielversprechendsten für eine Remission erscheint. Aus diesem Grund ist die zVT als patientenindividuell unterschiedlich anzusehen. Ein Behandlungsmodus kann deshalb nicht pauschal angegeben werden und wird an dieser Stelle als patientenindividuell unterschiedlich festgelegt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: 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			
Elranatamab (ELREXFIO®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder 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	Kontinuierlich in wöchentlichen/zweiwöchentlichen Zyklen <u>1. Behandlungsjahr:</u> Woche 1: Step-Up-Dosierung Tag 1: 12 mg, s.c. Tag 4: 32 mg, s.c. Woche 2-24: 1 x wöchentlich 76 mg, s.c. Ab Woche 25: 1 x zweiwöchentlich 76 mg, s.c. <u>Folgejahre:</u> 1 x zweiwöchentlich 76 mg, s.c.	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 39 <u>Folgejahre:</u> 26
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuell unterschiedlich	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem	Patientenindividuell unterschiedlich	

	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	
<p><i>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.</i></p> <p>Quelle: (1, 2)</p> <p>CD: <i>Cluster of Differentiation</i>; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff (<i>Immunomodulatory Imide Drug</i>); mg: Milligramm; PI: Proteasom-Inhibitor, s.c.: subkutan (<i>subcutaneous</i>)</p>		

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 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 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage 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 Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Elranatamab (ELREXFIO®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder 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> 39 <u>Folgejahre:</u> 26	<u>1. Behandlungsjahr:</u> Woche 1: 12 mg bzw. 32 mg Woche 2-52: 76 mg <u>Folgejahre:</u> 76 mg	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 2.856 mg (± 39 Durchstechflaschen) <u>Folgejahre:</u> 1.976 mg (± 26 Durchstechflaschen)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuell unterschiedlich	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder 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		
Quelle: (2) Bzw: Beziehungsweise; CD: <i>Cluster of Differentiation</i> ; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff (<i>Immunomodulatory Imide Drug</i>); mg: Milligramm; PI: Proteasom-Inhibitor				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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 Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch basieren auf der Fachinformation (1).

Zu bewertendes Arzneimittel

Im 1. Behandlungsjahr erhalten Patient:innen gemäß des Step-Up-Dosierungsschemas in der 1. Behandlungswoche an Tag 1 eine Dosis von 12 mg Elranatamab, woraufhin eine Erhöhung der Dosierung auf 32 mg Elranatamab an Tag 4 der 1. Woche erfolgt (1). Diese Mengen können jeweils einer Durchstechflasche mit 44 mg Elranatamab Injektionslösung entnommen werden. Ab in den Wochen 2 bis 24 des 1. Behandlungsjahres wird Elranatamab in der vollständigen Behandlungsdosis von 76 mg wöchentlich verabreicht (1). Für diese Mengen können 23 Durchstechflaschen Elranatamab 76 mg Injektionslösung verwendet werden. Für die zweiwöchentliche Dosierung von 76 mg Elranatamab ab Woche 25 werden im 1. Behandlungsjahr 14 weitere Durchstechflaschen Elranatamab 76 mg Injektionslösung benötigt. Somit ergibt sich ein Jahresverbrauch von 2.856 mg Elranatamab im 1. Behandlungsjahr, der durch 39 Durchstechflaschen Elranatamab mit einem Verwurf von 44 mg Elranatamab gedeckt werden kann.

Für die folgenden Behandlungsjahre ist eine Dosierung von 76 mg Elranatamab zweiwöchentlich indiziert. Es ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 1.976 mg, der durch 26 Durchstechflaschen Elranatamab 76 mg gedeckt werden kann.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund der zahlreichen Therapieoptionen, deren Einsatz unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens und unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel patientenindividuell abgewogen wird, ist die zVT als patientenindividuell unterschiedlich anzusehen. Ein Jahresdurchschnittsverbrauch kann deshalb nicht pauschal angegeben werden und wird an dieser Stelle als patientenindividuell unterschiedlich festgelegt.

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

Geben Sie in Tabelle 3-19 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 3-19: 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		
Elranatamab (ELREXFIO®)	4.607,79 € ELREXFIO® 40 mg/ml Injektionslösung (44 mg in 1,1 ml)	4.345,93 € [2,00 € ^a ; 259,86 € ^b]
	7.916,99 € ELREXFIO® 40 mg/ml Injektionslösung (76 mg in 1,9 ml)	7.466,14 € [2,00 € ^a ; 448,85 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patientenindividuell unterschiedlich	Nicht zutreffend	
Quelle: (2) a: Rabatt nach §130 Abs. 1a SGB V b: Rabatt nach §130a Abs. 1a und 1b SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung, mg: Milligramm; ml: Milliliter; SGB: Sozialgesetzbuch		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten basieren auf den Apothekenverkaufspreisen (AVP) (19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlichen Abschläge nach §130 Abs. 1a und §130a Abs. 1a und 1b Sozialgesetzbuch (SGB) V. Der für das Jahr 2024 gültige Apothekenabschlag gemäß

§130 Abs. 1 SGB V beträgt 2,00 € pro Packung. Daneben wurden die Herstellerabschläge gemäß §130a Abs. 1 SGB V berücksichtigt.

Somit ergibt sich nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ein Packungspreis in Höhe von 4.345,93 € für die 44 mg Elranatamab (ELREXFIO®) Injektionslösung und 7.466,14 € für 76 mg Elranatamab (ELREXFIO®) Injektionslösung.

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 3-20 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 3-20: 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				
Elranatamab (ELREXFIO®)	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder 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. Behandlungsjahr		
		Prämedikation: Paracetamol 500 mg (oder Äquivalent)	Vor den ersten 3 Dosen von ELREXFIO®	3
		Prämedikation: Dexamethason 20 mg peroral oder intravenös (oder Äquivalent)	Vor den ersten 3 Dosen von ELREXFIO®	3
		Prämedikation: Diphenhydramin 25 mg peroral (oder Äquivalent)	Vor den ersten 3 Dosen von ELREXFIO®	3
		Folgejahre		
Keine				
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuell unterschiedlich	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder 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		
Quelle: (1) CD: Cluster of Differentiation; etc.: et cetera; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff (<i>Immunomodulatory Imide Drug</i>); mg: Milligramm; PI: Proteasom-Inhibitor				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Analog zum G-BA Beschluss zu Daratumumab vom 03.02.2022 (Vorgangsnummer 2020-08-20-D-521) werden nur die Kosten berücksichtigt, die mit der Anwendung von Elranatamab unmittelbar in Zusammenhang stehen. Es werden nur diejenigen Leistungen als sonstige ärztliche Leistungen aufgeführt, bei denen in der Anwendung entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet (4).

Gemäß Fachinformation ist eine Prämedikation etwa 1 Stunde vor den ersten 3 Dosen (d. h. vor Step-up-Dosis 1, Step-up-Dosis 2 und der ersten vollständigen Behandlungsdosis) von Elranatamab erforderlich. Es sollte eine Vorbehandlung mit Paracetamol (500 mg), Dexamethason (20 mg peroral oder intravenös) und Diphenhydramin (25 mg peroral) oder äquivalenten Präparaten erfolgen, um das Risiko für eines Zytokin-Freisetzungssyndroms (*Cytokine Release Syndrome*, CRS) zu verringern (1). Die Kosten für diese Prämedikation sind im stationären Bereich im Rahmen der Pauschale für einen Aufenthalt zur Injektion von Elranatamab sowie im ambulanten Bereich im Rahmen der Leistungen der Sprechstunde abgegolten. Aus diesem Grund wird die Prämedikation nicht bei der weiteren Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Elranatamab berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 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 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlichen notwendigen GKV-Leistungen basieren auf der Fachinformation zu Elranatamab (1).

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (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 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Elranatamab (ELREXFIO®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder 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 zutreffend	Nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuell unterschiedlich	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder 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	
CD: Cluster of Differentiation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff (Immunomodulatory Imide Drug); PI: Proteasom-Inhibitor			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 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.

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Elranatamab (ELREXFIO®)	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder 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 €	-	-	<u>1. Behandlungsjahr:</u> 284.939,10 € <u>Folgejahre:</u> 194.119,68 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuell unterschiedlich	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder 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			
Quelle: (2) CD: Cluster of Differentiation; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff (Immunomodulatory Imide Drug); PI: Proteasom-Inhibitor					

Es ergeben sich für die Behandlung mit Elranatamab Jahrestherapiekosten in Höhe von 284.939,10 € im 1. Behandlungsjahr. In den Folgejahren fallen Jahrestherapiekosten in Höhe von 194.119,68 € 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.

Voraussichtlicher Versorgungsanteil von Elranatamab im genannten Anwendungsgebiet

Elranatamab (ELREXFIO®) ist gemäß Fachinformation indiziert als Monotherapie zur Behandlung erwachsener 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). Die in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitete Zielpopulation für dieses Anwendungsgebiet umfasst 1.249-1.342 Patient:innen.

Daten zu Versorgungsanteilen in der GKV-Zielpopulation liegen gegenwärtig nicht vor.

Unter der Voraussetzung, dass keine Kontraindikationen gegenüber Elranatamab bestehen, kommen grundsätzlich alle Patient:innen aus der hergeleiteten GKV-Zielpopulation für eine Behandlung mit Elranatamab in Frage. Es kann allerdings angenommen werden, dass nicht alle Patient:innen im Anwendungsgebiet mit dem Wirkstoff behandelt werden, da bereits andere Wirkstoffe für diese Therapielinie zugelassen sind und ebenfalls zum Einsatz kommen können (siehe Abschnitt 3.2.1).

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist eine Behandlung mit Elranatamab kontraindiziert, wenn eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile Dinatriumedetat, L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Polysorbat 80, Saccharose oder Wasser vorliegt (1).

Therapieabbrüche

Derzeit existieren keine Daten zu Therapieabbrüchen von Elranatamab aus dem Versorgungsalltag. Daher werden nachfolgend Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten

Ereignissen (UE) in den klinischen Studien zu Elranatamab herangezogen. Bei Patient:innen unter Elranatamab traten Therapieabbrüche aufgrund von UE bei 42 Patient:innen (22,5 %) in der Gesamtpopulation (Studie MagnetisMM-3) bzw. 26 Patient:innen (21,1 %) in der Kohorte A (Studie MagnetisMM-3) auf (siehe Modul 4 A).

Patientenpräferenzen

Zurzeit liegen keine Daten bezüglich Patientenpräferenzen zu Elranatamab vor, die einen Rückschluss auf den Einfluss dieses Faktors auf den Versorgungsanteil zulassen.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Elranatamab ist subkutan applizierbar und kann daher sowohl im ambulanten als auch im stationären Versorgungsbereich angewendet werden. Die Versorgung mit Elranatamab in der Erhaltungstherapie wird demnach voraussichtlich zum größten Teil im ambulanten Bereich durchgeführt werden, da keine stationäre Behandlung erforderlich ist.

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.

Eine seriöse und fundierte Schätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile und Änderungen der Jahrestherapiekosten ist derzeit nicht möglich. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die tatsächliche Anzahl der Patient:innen, welche im Versorgungsalltag mit Elranatamab behandelt werden, unter der Größe der Zielpopulation liegt.

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.

Die Angaben zu Behandlungsmodus, Anzahl und Dauer der Behandlung sowie zur Dosierung basieren auf der aktuell gültigen Fachinformation zu Elranatamab (1).

Die Packungspreise wurden internen Berechnungen entnommen und entsprechen den Preisen, die in der LAUER-TAXE® zum Stand 15.01.2024 gelistet werden (2).

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen beruhen auf den Angaben der aktuell gültigen Fachinformation (1).

Den Jahrestherapiekosten wurden eigene Berechnungen zugrunde gelegt (2).

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. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation ELREXFIO® 40 mg/ml Injektionslösung: Stand: Dezember 2023. 2023. Verfügbar unter:
<https://www.fachinfo.de/suche/fi/024235/ELREXFIO%C2%AE%2040%20mg%2Fml%20Injektionsl%C3%B6sung>. [Zugriff am: 02.01.2024].
2. Pfizer Deutschland GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-026 - Elranatamab zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären Multiples Myelom 2023.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AMRL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason). 2020. Verfügbar unter:
https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6792/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-521_TrG.pdf. [Zugriff am: 06.12.2023].

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 Angaben in diesem Abschnitt beziehen sich auf die Fachinformation zu Elranatamab (1).

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 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 (siehe Tabelle 3-24).

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.

ELREXFIO® soll gemäß dem *Step-up*-Dosierungsschema in Tabelle 3-24 gegeben werden, um die Inzidenz und den Schweregrad von CRS und ICANS zu verringern. Aufgrund des Risikos für CRS und ICANS sollen die Patient:innen nach Verabreichung jeder der beiden *Step-up*-Dosen 48 Stunden lang auf Anzeichen und Symptome überwacht und angewiesen werden, in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben.

Tabelle 3-24: Dosierungsschema für ELREXFIO®

Dosierungsschema	Woche/Tag	Dosis	
<i>Step-up</i> -Dosierung ^{a,b}	In Woche 1: Tag 1	<i>Step-up</i> -Dosis 1	12 mg
	In Woche 1: Tag 4	<i>Step-up</i> -Dosis 2	32 mg
Wöchentliche Dosierung ^{a,c,d}	In Woche 2–24: Tag 1	Vollständige Behandlungsdosis	76 mg einmal wöchentlich
2-wöchentliche Dosierung ^{d,e}	Ab Woche 25: Tag 1	Vollständige Behandlungsdosis	76 mg alle 2 Wochen

a: Arzneimittel zur Vorbehandlung sind vor den ersten 3 Dosen ELREXFIO® zu verabreichen.
b: Zwischen *Step-up*-Dosis 1 (12 mg) und *Step-up*-Dosis 2 (32 mg) soll ein Mindestabstand von 2 Tagen eingehalten werden.
c: Zwischen *Step-up*-Dosis 2 (32 mg) und der ersten vollständigen Behandlungsdosis (76 mg) soll ein Mindestabstand von 3 Tagen eingehalten werden.
d: Zwischen den Dosen soll ein Mindestabstand von 6 Tagen eingehalten werden.
e: Bei Patient:innen, die auf die Behandlung angesprochen haben.
Hinweis: Für Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Behandlung mit ELREXFIO® nach Dosisverzögerungen, siehe Tabelle 3-28
mg: Milligramm

Empfohlene Arzneimittel zur Vorbehandlung

Die folgenden Arzneimittel zur Vorbehandlung sollten etwa 1 Stunde vor den ersten 3 Dosen ELREXFIO® verabreicht werden, d. h. vor *Step-up*-Dosis 1, *Step-up*-Dosis 2 und der ersten vollständigen Behandlungsdosis, wie in Tabelle 3-24 beschrieben, um das CRS-Risiko 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.

Dosisänderungen basierend auf der Toxizität

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

Empfohlene Maßnahmen bei den Nebenwirkungen CRS und ICANS sind in Tabelle 3-25 bzw. Tabelle 3-26 aufgeführt.

Empfohlene Maßnahmen bei anderen Nebenwirkungen sind in Tabelle 3-27 aufgeführt.

CRS

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 (einschließlich u. a. fiebersenkende Mittel, intravenöse Flüssigkeitssubstitution, Vasopressoren, IL-6- oder IL-6-Rezeptor-Inhibitoren, Sauerstoffgabe usw.). 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.

Tabelle 3-25: Empfohlene Maßnahmen bei CRS

Grad ^a	Symptome	Maßnahmen
Grad 1	Temperatur ≥ 38 °C ^b	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen der Therapie bis zum Abklingen des CRS^c • Unterstützende Maßnahmen
Grad 2	Temperatur ≥ 38 °C mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie, die auf Flüssigkeitszufuhr anspricht und keine Vasopressoren erfordert, und/ oder • Sauerstoffbedarf über <i>Low-Flow</i>-Nasenkanüle^d oder <i>Blow-by</i> 	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen der Therapie bis zum Abklingen des CRS^c • Unterstützende Maßnahmen • Tägliche Überwachung der Patient:innen in einem Zeitraum von 48 Stunden nach der nächsten Dosis ELREXFIO®; Anweisung der Patient:innen, in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben
Grad 3 (erstes Auftreten)	Temperatur ≥ 38 °C mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert, und/ oder • Sauerstoffbedarf über <i>High-Flow</i>-Nasenkanüle^d, Sauerstoffmaske, Maske ohne Rückatmung oder Venturi-Maske 	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen der Therapie bis zum Abklingen des CRS^c • Unterstützende Maßnahmen, ggf. mit intensivmedizinischer Versorgung • Anwendung von Arzneimitteln zur Vorbehandlung vor der nächsten Dosis ELREXFIO® • Tägliche Überwachung der Patient:innen in einem Zeitraum von 48 Stunden nach der nächsten Dosis ELREXFIO®; Anweisung der Patient:innen, in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben
Grad 3 (wiederkehrend)	Temperatur ≥ 38 °C mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert, und/ oder • Sauerstoffbedarf über <i>High-Flow</i>-Nasenkanüle^d, Sauerstoffmaske, Maske ohne Rückatmung oder Venturi-Maske 	<ul style="list-style-type: none"> • Dauerhaftes Absetzen der Therapie • Unterstützende Maßnahmen, ggf. mit intensivmedizinischer Versorgung

Grad ^a	Symptome	Maßnahmen
Grad 4	Temperatur ≥ 38 °C mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie, die mehrere Vasopressoren (außer Vasopressin) erfordert, und/oder • Sauerstoffbedarf bei positivem Druck (z. B. kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck [<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>, CPAP], Bilevel-positiver Atemwegsdruck [<i>Bilevel Positive Airway Pressure</i>, BiPAP], Intubation und mechanische Beatmung) 	<ul style="list-style-type: none"> • Dauerhaftes Absetzen der Therapie • Unterstützende Maßnahmen, ggf. mit intensivmedizinischer Versorgung
<p>a: Basierend auf der Einstufung der <i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i> (ASTCT) 2019 für CRS</p> <p>b: Zurückzuführen auf CRS. Fieber muss nicht immer gleichzeitig mit Hypotonie oder Hypoxie auftreten, da es durch Maßnahmen wie fiebersenkende Mittel oder eine Antizytokintherapie maskiert werden kann.</p> <p>c: Siehe Tabelle 3-28 für Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung mit ELREXFIO® nach Dosisverzögerungen</p> <p>d: <i>Low-Flow</i>-Nasenkanüle mit einem Durchfluss von ≤ 6 l/min, <i>High-Flow</i>-Nasenkanüle mit einem Durchfluss von >6 l/min</p> <p>ASTCT: <i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>; BiPAP: Bilevel-positiver Atemwegsdruck (<i>Bilevel Positive Airway Pressure</i>); CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (<i>Cytokine Release Syndrome</i>); CPAP: Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>); z. B.: zum Beispiel</p>		

Neurologische Toxizitäten, einschließlich ICANS

Andere Ursachen für neurologische Symptome sollten ausgeschlossen werden. Die Patient:innen sollten umgehend untersucht und entsprechend dem Schweregrad behandelt werden. 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.

Tabelle 3-26: Empfohlene Maßnahmen bei ICANS

Grad ^a	Symptome ^b	Maßnahmen
Grad 1	ICE-Score 7–9 ^c oder getrübler Bewusstseinszustand ^d : wacht spontan auf	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen der Behandlung bis zum Abklingen des ICANS^e • Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. Konsultation eines Neurologen zur weiteren Beurteilung und Behandlung • Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen
Grad 2	ICE-Score 3–6 ^c oder getrübler Bewusstseinszustand ^d : wacht auf Ansprache auf	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen der Behandlung bis zum Abklingen des ICANS^e • Anwendung von Dexamethason^f 10 mg intravenös alle 6 Stunden; Anwendung von Dexamethason bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen • Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten zur weiteren Beurteilung und Behandlung in Betracht ziehen • Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen • Tägliche Überwachung der Patient:innen in einem Zeitraum von 48 Stunden nach der nächsten Dosis ELREXFIO®; Anweisung der Patient:innen, in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben
Grad 3 (erstes Auftreten)	ICE-Score 0–2 ^c oder getrübler Bewusstseinszustand ^d : erwacht nur bei taktiler Reizung oder Krampfanfälle ^d , entweder: <ul style="list-style-type: none"> • jeglicher klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, der sich rasch zurückbildet, oder • nicht-convulsive Anfälle auf dem Elektroenzephalogramm (EEG), die bei Intervention abklingen, oder erhöhter Hirndruck: fokale/lokale Ödeme in der Neurobildung ^d	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen der Behandlung bis zum Abklingen des ICANS^e • Anwendung von Dexamethason^f 10 mg intravenös alle 6 Stunden; Anwendung von Dexamethason bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen • Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten zur weiteren Beurteilung und Behandlung in Betracht ziehen • Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen • Unterstützende Maßnahmen, ggf. mit intensivmedizinischer Versorgung • Tägliche Überwachung der Patient:innen in einem Zeitraum von 48 Stunden nach der nächsten Dosis ELREXFIO®;

Grad ^a	Symptome ^b	Maßnahmen
		Anweisung der Patient:innen, in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben
Grad 3 (wiederkehrend)	<p>ICE-Score 0–2^c</p> <p>oder getrübler Bewusstseinszustand^d: erwacht nur bei taktiler Reizung</p> <p>oder Krampfanfälle^d, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeglicher klinische Krampfanfall, fokal oder generalisiert, der sich rasch zurückbildet, oder • nicht-convulsive Anfälle auf dem Elektroenzephalogramm (EEG), die bei Intervention abklingen, <p>oder erhöhter Hirndruck: fokale/ lokale Ödeme in der Neurobildgebung^d</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung dauerhaft absetzen • Anwendung von Dexamethason^f 10 mg intravenös alle 6 Stunden; Anwendung von Dexamethason bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen • Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten zur weiteren Beurteilung und Behandlung in Betracht ziehen • Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen • Unterstützende Maßnahmen, ggf. mit intensivmedizinischer Versorgung
Grad 4	<p>ICE-Score 0^c</p> <p>oder getrübler Bewusstseinszustand^d, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • der Patient/die Patientin ist nicht aufweckbar oder benötigt starke oder sich wiederholende taktile Reize, um zu erwachen, oder • Stupor oder Koma <p>oder Krampfanfälle^d, entweder:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lebensbedrohlicher länger anhaltender Krampfanfall (> 5 Minuten) oder • sich wiederholende klinische oder elektrische Anfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zum Ausgangszustand <p>oder motorische Befunde^d:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tiefgreifende fokale motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese oder <p>erhöhter Hirndruck/ Hirnödem^d, mit Anzeichen/ Symptomen wie z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • diffuses Hirnödem in der Neurobildgebung oder • dezerebrale oder dekortikale Körperhaltung oder • Lähmung des VI. Hirnnervs oder 	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung dauerhaft absetzen • Anwendung von Dexamethason^f 10 mg intravenös alle 6 Stunden; Anwendung von Dexamethason bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortsetzen, dann ausschleichen • Alternativ Anwendung von Methylprednisolon 1000 mg täglich intravenös für 3 Tage in Betracht ziehen • Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten zur weiteren Beurteilung und Behandlung in Betracht ziehen • Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen • Unterstützende Maßnahmen, ggf. mit intensivmedizinischer Versorgung

Grad ^a	Symptome ^b	Maßnahmen
	<ul style="list-style-type: none"> • Papillenödem oder • Cushing-Triade 	
<p>a: Basierend auf der Einstufung der <i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i> (ASTCT) 2019 für ICANS (2)</p> <p>b: Die Behandlung richtet sich nach dem schwerwiegendsten Ereignis, das nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen ist.</p> <p>c: Ist der Patient/ die Patientin aufweckbar und fähig, das ICE-Assessment durchzuführen, Folgendes beurteilen: Orientierung (Orientierung bezüglich Jahr, Monat, Stadt, Krankenhaus = 4 Punkte), Benennen (3 Objekte benennen, z. B. auf Uhr, Stift, Knopf zeigen = 3 Punkte), Befolgen von Aufforderungen (z. B. „Zeigen Sie mir 2 Finger“ oder „Schließen Sie die Augen und strecken Sie Ihre Zunge heraus“ = 1 Punkt), Schreibfähigkeit (Fähigkeit, einen Standardsatz zu schreiben = 1 Punkt) und Aufmerksamkeit (von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Wenn der Patient/die Patientin nicht aufweckbar und nicht imstande ist, das ICE-Assessment durchzuführen (ICANS Grad 4) = 0 Punkte</p> <p>d: Auf keine andere Ursache zurückzuführen</p> <p>e: Für Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Behandlung mit ELREXFIO[®] nach Dosisverzögerungen, siehe Tabelle 3-28</p> <p>f: Alle Angaben zur Anwendung von Dexamethason beziehen sich auf Dexamethason oder ein äquivalentes Arzneimittel.</p> <p>ASTCT: <i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>; EEG: Elektroenzephalogramm; ICE: Immuneffektorzell-assoziierte Enzephalopathie (<i>immune effector cell-associated encephalopathy</i>); ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (<i>Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome</i>); mg: Milligramm; z. B.: zum Beispiel</p>		

Tabelle 3-27: Empfohlene Maßnahmen bei anderen Nebenwirkungen

Nebenwirkungen	Schweregrad	Maßnahmen
Hämatologische Nebenwirkungen	Absolute Neutrophilenzahl weniger als $0,5 \times 10^9/l$	Aussetzen der Behandlung, bis die absolute Neutrophilenzahl $0,5 \times 10^9/l$ oder mehr beträgt ^b
	Febrile Neutropenie	Aussetzen der Behandlung, bis die absolute Neutrophilenzahl $1 \times 10^9/l$ oder mehr beträgt und das Fieber zurückgeht ^b
	Hämoglobin unter 8 g/dl	Aussetzen der Behandlung, bis das Hämoglobin 8 g/dl oder mehr beträgt ^b
	Thrombozytenzahl unter 25 000/ μ l Thrombozytenzahl zwischen 25 000/ μ l und 50 000/ μ l mit Blutungen	Aussetzen der Behandlung, bis die Thrombozytenzahl 25 000/ μ l oder mehr beträgt und keine Anzeichen von Blutungen vorliegen ^b
Andere*, nicht-hämatologische Nebenwirkungen ^a	Grad 3 oder 4	Aussetzen der Behandlung, bis die Nebenwirkung auf Grad 1 oder den Ausgangszustand zurückgeht ^b Dauerhaft absetzen, wenn keine Besserung eintritt
<p>a: Basierend auf <i>National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE)</i>, Version 5.0</p> <p>b: Siehe Tabelle 3-28 für Empfehlungen für die Wiederaufnahme der Behandlung mit ELREXFIO® nach Dosisverzögerungen</p> <p>*: Abgesehen von CRS und ICANS</p> <p>CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom; NCI-CTCAE: Amerikanisches Krebsinstitut - Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (<i>National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>); dl: Deziliter; g: Gramm ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (<i>Immune Effector Cell Associated Neurotoxicity Syndrome</i>); μl: Mikroliter</p>		

Wiederaufnahme der Therapie mit ELREXFIO® nach Dosisverzögerung

Wenn eine Dosis verspätet angewendet wird, sollte die Therapie gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3-28 wieder aufgenommen und die Therapie dem Dosierungsschema entsprechend fortgesetzt werden. Arzneimittel zur Vorbehandlung sollten gemäß den Angaben in Tabelle 3-28 angewendet werden.

Tabelle 3-28: Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung mit ELREXFIO® nach Dosisverzögerung

Letzte angewendete Dosis	Dauer der Verzögerung seit der letzten angewendeten Dosis	Maßnahme
Step-up-Dosis 1(12 mg)	2 Wochen oder weniger (≤ 14 Tage)	Wiederaufnahme mit Step-up-Dosis 2 (32 mg); ^a falls gut verträglich, 4 Tage später auf 76 mg erhöhen
	Mehr als 2 Wochen (> 14 Tage)	Wiederaufnahme des Step-up-Dosierungsschemas mit Step-up-Dosis 1 (12 mg) ^a
Step-up-Dosis 2(32 mg)	2 Wochen oder weniger (≤ 14 Tage)	Wiederaufnahme mit 76 mg ^a
	Zwischen 2 und 4 Wochen (15 Tage bis ≤ 28 Tage)	Wiederaufnahme mit Step-up-Dosis 2 (32 mg); ^a falls gut verträglich, 1 Woche später auf 76 mg erhöhen
	Mehr als 4 Wochen (> 28 Tage)	Wiederaufnahme des Step-up-Dosierungsschemas mit Step-up-Dosis 1 (12 mg) ^a
Jegliche vollständige Behandlungsdosis (76 mg)	6 Wochen oder weniger (≤ 42 Tage)	Wiederaufnahme mit 76 mg
	Zwischen 6 und 12 Wochen (43 Tage bis ≤ 84 Tage)	Wiederaufnahme mit Step-up-Dosis 2 (32 mg); ^a falls gut verträglich, 1 Woche später auf 76 mg erhöhen
	Mehr als 12 Wochen (> 84 Tage)	Wiederaufnahme des Step-up-Dosierungsschemas mit Step-up-Dosis 1 (12 mg) ^a
a: Arzneimittel zur Vorbehandlung vor der ELREXFIO®-Dosis verabreichen mg: Milligramm		

Dauer der Behandlung

Die Patient:innen sollen so lange behandelt werden, bis es zu einer Krankheitsprogression oder zu einer inakzeptablen Toxizität kommt.

Auslassen einer Dosis

Wenn eine Dosis ausgelassen wird, sollte diese so bald wie möglich nachgeholt und das Dosierungsschema angepasst werden, um die Abstände zwischen den einzelnen Dosen bei Bedarf einhalten zu können (siehe Tabelle 3-24).

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 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.

Art der Anwendung

ELREXFIO® ist nur zur subkutanen Injektion bestimmt und soll von Ärzten mit entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Die erforderliche Dosis soll in das Subkutangewebe am Bauch injiziert werden (bevorzugte Injektionsstelle). Alternativ kann sie in das Subkutangewebe am Oberschenkel injiziert werden.

ELREXFIO® sollte nicht in Bereiche injiziert werden, in denen die Haut gerötet, geprellt, empfindlich oder hart ist, oder in Bereiche, in denen sich Narben befinden.

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.

Die Patient:innen sind anzuweisen, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen eines CRS dringend einen Arzt/eine Ärztin aufzusuchen.

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 Abschnitt „Dosisänderungen basierend auf der Toxizität“ 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 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 des Immuneffektorzell-assoziierten Neurotoxizitätssyndroms (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.

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 zusammengefasst.

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 dem Schweregrad der Infektion sollte ELREXFIO®, wie in Tabelle 3-27 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) sollen 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 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 Bewusstseinsstörung. 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.

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

Es 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.

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang IIB der Produktinformation zu Elranatamab (Stand Dezember 2023) übernommen (3).

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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

Es 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.

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang IV der Produktinformation zu Elranatamab (Stand Dezember 2023) übernommen (3).

SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

• ***Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“***

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.

Die folgende Beschreibung wurde aus dem Anhang II.E der Produktinformation zu Elranatamab (Stand Dezember 2023) übernommen (3).

Spezifische Verpflichtungen zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“

Da Elranatamab eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ erhalten hat und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 fällt, sind für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abzuschließen:

Beschreibung	Fällig im
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Elranatamab, indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhielten, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wird der MAH die Ergebnisse der Studie C1071005 vorlegen, einer randomisierten Phase-III-Studie zu Elranatamab als Monotherapie und Elranatamab + Daratumumab versus Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason bei Teilnehmern mit rezidiviertem/refraktärem multiplen Myelom, die mindestens eine vorhergehende Therapielinie erhielten, darunter Lenalidomid und ein PI.	Juni 2027
Um die Dauer des Ansprechens und die Langzeit-Sicherheit bei Patienten mit multiplen Myelom, die zuvor mit mindestens 3 vorhergehenden Therapielinien behandelt wurden, darunter ein IMiD, ein PI und einen CD38-Antikörper, weiter zu charakterisieren, wird der MAH den endgültigen Studienbericht der Studie C1071003 vorlegen, einer offenen, multizentrischen, nicht randomisierten Phase-II-Studie zu einer Monotherapie mit Elranatamab bei Teilnehmern mit multiplen Myelom, die refraktär gegenüber mindestens einem PI, einem IMiD und einem CD38-Ak sind.	März 2025
Quelle: (3) CD: <i>Cluster of Differentiation</i> ; IMiD: Immunmodulatorischer Wirkstoff (<i>Immunomodulatory Imide Drug</i>); MAH: Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (<i>Marketing Authorization Holder</i>); PI: Proteasom-Inhibitor	

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Nicht zutreffend.

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.

Die folgende Beschreibung wurde dem Annex IId (Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels) der Produktinformation zu Elranatamab entnommen (3).

Risk-Management-Plan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten *Risk-Management-Plan* (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die EMA,
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der MAH stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem ELREXFIO® in Verkehr gebracht wird, alle Patient:innen/ Betreuer:innen, die Elranatamab erwartungsgemäß anwenden werden, Zugang zu einer Patientenkarte haben bzw. eine Patientenkarte erhalten, welche die Patient:innen über die Risiken eines CRS und neurologischer Toxizitäten, einschließlich ICANS, informiert und aufklärt. Die Patientenkarte enthält auch einen Warnhinweis für medizinisches Fachpersonal, das den Patienten/die Patientin behandelt, dass der Patient/die Patientin Elranatamab erhält.

Die Patientenkarte enthält die folgenden Kernaussagen:

- eine Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome eines CRS und ICANS
- eine Erinnerung, dass Patient:innen sich in der Nähe einer medizinischen Einrichtung aufhalten und nach Verabreichung der ersten beiden *Step-up*-Dosen über einen

Zeitraum von 48 Stunden täglich auf Anzeichen und Symptome überwacht werden sollten

- eine Beschreibung, wann bei Anzeichen und Symptomen eines CRS oder ICANS dringend ein Arzt/eine Ärztin aufzusuchen ist oder ein Notarzt gerufen werden muss
- die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes/der verschreibenden Ärztin

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

Es 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.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

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

Es 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 Abschnitt 3.4 wurden der Fach- und Gebrauchsinformation und dem Annex II.D (Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels), II.E (Spezifische Verpflichtung zum Abschluss von Maßnahmen nach der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“) und IV (Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „Besonderen Bedingungen“) der Produktinformation zu Elranatamab entnommen (1, 3).

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. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation ELREXFIO® 40 mg/ml Injektionslösung: Stand: Dezember 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/024235/ELREXFIO%C2%AE%2040%20mg%2Fml%20Injektionsl%C3%B6sung>. [Zugriff am: 02.01.2024].
2. Lee DW, Santomasso BD, Locke FL, Ghobadi A, Turtle CJ, Brudno JN, et al. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019; 25(4):625–38. doi:10.1016/j.bbmt.2018.12.758.
3. Europäische Kommission. Produktinformation: Anhänge I - IV. 2023. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231207161098/anx_161098_de.pdf. [Zugriff am: 10.01.2024].

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 3-11 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 3-11 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 3-29: 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)
1	Großes Blutbild	Vor Beginn der Behandlung sollte ein großes Blutbild erstellt werden. (S. 3, Abschnitt 4.2) Das große Blutbild sollte zu Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung kontrolliert werden (S. 10, Abschnitt 4.4)	Ja
2	Überwachung auf Anzeichen und Symptome von CRS und ICANS	Aufgrund des Risikos für CRS und ICANS sollen die Patient:innen nach Verabreichung jeder der beiden <i>Step-up</i> -Dosen 48 Stunden lang auf Anzeichen und Symptome überwacht werden und angewiesen werden, in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben (S. 3, Abschnitt 4.2)	Ja
3	Umgang mit Infektionen	Die Patient:innen sollten vor und während der Behandlung mit ELREXFIO® auf Anzeichen oder Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. (S.10, Abschnitt 4.4)	Ja
4	Schwangerschaftstest	Der Schwangerschaftsstatus von Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn der Behandlung mit ELREXFIO® abgeklärt werden. (S. 11, Abschnitt 4.6)	Ja
5	Überwachung des Immunglobulinspiegels	Der Immunglobulinspiegel sollte während der Behandlung überwacht werden. (S. 11, Abschnitt 4.4)	Ja
CRS: Zytokin-Freisetzungssyndrom (<i>Cytokine Release Syndrome</i>); etc.: et cetera; ICANS: Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (<i>Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome</i>); Nr.: Nummer, S.: Seite			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von Elranatamab ist Dezember 2023 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, 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 3-11 bei.

Nicht zutreffend, alle Leistungen sind im aktuell gültigen EBM abgebildet.

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

Die verwendete EBM-Version hat den Stand: 2024/Q1 (2) .

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.

1. Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation ELREXFIO® 40 mg/ml Injektionslösung: Stand: Dezember 2023. 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/024235/ELREXFIO%C2%AE%2040%20mg%2Fml%20Injektionsl%C3%B6sung>. [Zugriff am: 02.01.2024].
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Online-Version des EBM. 2023. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>. [Zugriff am: 09.01.2024].