

Elranatamab (multiples Myelom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is centered in white text on a dark blue background.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-12

Version: 1.0

Stand: 11.04.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1764

DOI: 10.60584/A24-12

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Elranatamab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

15.01.2024

Interne Projektnummer

A24-12

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-12>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elranatamab (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-12>.

Schlagwörter

Elranatamab, Multiples Myelom, Nutzenbewertung

Keywords

Elranatamab, Multiple Myeloma, Benefit Assessment

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU-Klinikum

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Hans Josef van Lier.

Das IQWiG dankt dem Betroffenen und Plasmozytom/Multiples Myelom NRW für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der Betroffene sowie Plasmozytom/Multiples Myelom NRW waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Anne-Kathrin Petri
- Christiane Balg
- Reza Fathollah-Nejad
- Charlotte Guddat
- Simone Heß
- Simone Johner
- Florina Kerekes
- Katrin Nink

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 3
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Elranatamab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.01.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ostermann, Helmut	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abkürzungsverzeichnis	I.4
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.5
I 2 Fragestellung.....	I.10
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.13
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.15
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.16
I 6 Literatur	I.18
I Anhang A Suchstrategien.....	I.19
I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.20

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Elranatamab	I.6
Tabelle 3: Elranatamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Elranatamab	I.11
Tabelle 5: Elranatamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.16

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BCMA	B-Cell Maturation Antigen (B-Zell-Reifungsantigen)
CD	Cluster of Differentiation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PS	Propensity Score
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
sIPTW	Stabilized Inverse Probability of Treatment Weighting
TM-MM	TherapieMonitor Multiples Myelom

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Elranatamab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.01.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Elranatamab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-Cluster-of-Differentiation(CD) 38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Elranatamab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	eine patientenindividuelle Therapie^{b, c, d} 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^e unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens
	a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. c. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten berücksichtigt wird. d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). e. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. CD: Cluster of Differentiation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie, auch wenn er darüber hinaus darauf hinweist, dass aus seiner Sicht weitere Therapieoptionen Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein sollten.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgenommen.

Ergebnisse

Durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools wurde übereinstimmend mit der Einschätzung des pU keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Elranatamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert.

Als bestverfügbare Evidenz für Elranatamab schließt der pU die Studie MagnetisMM-3 in seine Nutzenbewertung ein. Die Studie MagnetisMM-3 ist eine 1-armige Studie und ermöglicht allein keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Insgesamt legt der pU somit keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elranatamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, liegen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elranatamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Elranatamab.

Tabelle 3: Elranatamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrsseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	eine patientenindividuelle Therapie^{b, c, d} 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^e unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 3: Elranatamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. c. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten berücksichtigt wird. d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). e. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. CD: Cluster of Differentiation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Elranatamab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Erwachsenen mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-Cluster-of-Differentiation(CD) 38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Elranatamab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	eine patientenindividuelle Therapie^{b, c, d} 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^e unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens
	a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. c. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten berücksichtigt wird. d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). e. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. CD: Cluster of Differentiation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Der pU folgt der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie einer patientenindividuellen Therapie, auch wenn er darüber hinaus darauf hinweist, dass aus seiner Sicht weitere Therapieoptionen Bestandteil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sein sollten.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vorgenommen.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Elranatamab (Stand zum 16.11.2023)
- bibliografische Recherche zu Elranatamab (letzte Suche am 16.11.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Elranatamab (letzte Suche am 16.11.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Elranatamab (letzte Suche am 16.11.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Elranatamab (letzte Suche am 01.02.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Direkter Vergleich

Durch die Überprüfung wurde keine relevante randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum direkten Vergleich von Elranatamab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA identifiziert. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

In Modul 4 A führt der pU die laufende RCT MagnetisMM-5 [2] in der Liste der Studien des pU auf, in der RCTs, die ganz oder teilweise im vorliegenden Anwendungsgebiet durchgeführt werden, genannt werden sollen. In der 3-armigen Studie MagnetisMM-5 wird Elranatamab gegen Elranatamab + Daratumumab und Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason verglichen. Eingeschlossen werden Patientinnen und Patienten mit rezidiertem oder refraktärem multiplem Myelom, die zuvor mindestens 1 Therapie einschließlich Lenalidomid und einem Proteasominhibitor erhalten haben. Der pU zieht die Studie nicht für seine Nutzenbewertung heran, da noch keine Studienergebnisse vorliegen. Dies ist nachvollziehbar. Das Ende der Studie wird für das Jahr 2026 erwartet. Auf Basis der verfügbaren Studieninformationen ist nicht zu beurteilen, ob die Studie, bzw. eine Teilpopulation, grundsätzlich für eine Nutzenbewertung im vorliegenden Anwendungsgebiet relevant wäre.

Weitere Untersuchungen und vorgelegte Evidenz des pU

Der pU führt eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit Elranatamab durch und identifiziert die 1-armige Studie MagnetisMM-3 [3], auf deren Basis die Zulassung von Elranatamab erfolgte. Eine Informationsbeschaffung zu weiteren Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Bei der Studie MagnetisMM-3 handelt es sich um eine laufende 1-armige, multizentrische Studie. Diese schließt 187 erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom ein, die refraktär gegenüber mindestens einem immunmodulatorischen Wirkstoff, einem Proteasominhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper sind und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Innerhalb der Studie gibt es 2 Teilpopulationen. Die Patientinnen und Patienten der Kohorte A waren naiv gegenüber einer gegen das B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen [BCMA])-gerichteten Therapie, während die Patientinnen und Patienten der Kohorte B bereits eine gegen BCMA-gerichtete Therapie erhalten hatten.

Da die Studie MagnetisMM-3 allein keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zulässt, prüft der pU die Möglichkeit eines Vergleichs von Daten aus verschiedenen Quellen anhand von Propensity Score (PS)-basierten Verfahren. Dafür bildet er einen externen Kontrollarm aus der Datenbank TherapieMonitor Multiples Myelom (TM-MM) [4]. Aus dieser Datenbank extrahiert der pU eine Kohorte entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien der Kohorte A der Studie MagnetisMM-3.

Der pU gibt an, dass durch eine Gewichtung mittels Stabilized Inverse Probability of Treatment Weighting (sIPTW) in den relevanten Confoundern keine hinreichende Balanciertheit zwischen Kohorte A aus der Studie MagnetisMM-3 und der Kohorte aus der TM-MM-Datenbank erreicht werden konnte. In der Folge unterscheide sich die Verteilung der PS der beiden Kohorten deutlich. Der initial geplante Vergleich beider Kohorten könne nicht vollständig durchgeführt werden.

Als bestverfügbare Evidenz für Elranatamab schließt der pU die Studie MagnetisMM-3 in seine Nutzenbewertung ein und leitet auf Basis dieser Studie einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab.

Die Studie MagnetisMM-3 ist eine 1-armige Studie und ermöglicht allein keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Insgesamt legt der pU somit keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elranatamab zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben, liegen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elranatamab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Elranatamab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Elranatamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	eine patientenindividuelle Therapie ^{b, c, d} 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^e unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens	Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 5: Elranatamab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens (mehrseitige Tabelle)

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. c. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten berücksichtigt wird. d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). e. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. CD: Cluster of Differentiation; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Pfizer. MagnetisMM-5: Study of Elranatamab (PF-06863135) Monotherapy and Elranatamab + Daratumumab Versus Daratumumab + Pomalidomide + Dexamethasone in Participants With Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (MAGNETISMM-5) [online]. [Zugriff: 15.02.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05020236>.
3. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. Nat Med 2023; 29(9): 2259-2267. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02528-9>.
4. Oncology Information Service. TherapieMonitor: Multiples Myelom.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

Suche zu Elranatamab

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(elranatamab OR PF-06863135 OR RN-613) [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
elranatamab* OR PF-06863135 OR PF06863135 OR (PF 06863135) OR RN-613 OR RN613 OR (RN 613)

3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
elranatamab OR PF-06863135 OR PF06863135 OR PF 06863135 OR RN-613 OR RN613 OR RN 613

I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

Dosierung und Art der Anwendung

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

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

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

Dosierung

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

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

Dosisänderungen basierend auf der Toxizität

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

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patient:innen

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionseinschränkung

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

Kinder und Jugendliche

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Zytokin-Freisetzungssyndrom (Cytokine Release Syndrome, CRS)

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

Die Behandlung soll gemäß dem Step-up-Dosierungsschema eingeleitet werden, um das Risiko für ein CRS zu verringern. Außerdem sollten die Patient:innen nach der

Verabreichung von ELREXFIO® entsprechend überwacht werden. Vor den ersten 3 Dosen sollten folgende Arzneimittel zur Vorbehandlung angewendet werden, um das Risiko für ein CRS zu verringern: Paracetamol 500 mg peroral (oder Äquivalent), Dexamethason 20 mg peroral oder intravenös (oder Äquivalent), Diphenhydramin 25 mg peroral (oder Äquivalent). Prophylaktische Antibiotika und Virostatika sollten entsprechend den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien in Betracht gezogen werden.

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

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

Neurologische Toxizitäten, einschließlich ICANS

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

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

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

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

Infektionen

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

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

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

Neutropenie

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

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

Hypogammaglobulinämie

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

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

Gleichzeitige Anwendung von Lebendvirusimpfstoffen

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

Sonstige Bestandteile

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/ Verhütung

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

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

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.5
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.5
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.8
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.9
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.10
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.11
II 2.1 Behandlungsdauer	II.12
II 2.2 Verbrauch.....	II.12
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.13
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.13
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.13
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.14
II 2.7 Versorgungsanteile	II.17
II 3 Literatur.....	II.18

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.10
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.14

II **Abkürzungsverzeichnis**

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CD	Cluster of Differentiation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SMM	Smouldering Multiple Myeloma (schwelendes multiples Myelom)
UE	unerwünschtes Ereignis
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das multiple Myelom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Elranatamab [1]. Demnach wird Elranatamab angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-Cluster-of-Differentiation(CD)38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Nach Angaben des pU mangelt es an wirksamen, gut verträglichen Optionen für mehrfach vorbehandelte Patientinnen und Patienten. Es würden neue Wirkstoffe mit alternativen Wirkmechanismen benötigt. Aus dem bereits stark belasteten Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten und der daraus resultierenden hohen Krankheitslast und zum anderen aus den limitierten Therapieoptionen ergibt sich nach Einschätzung des pU ein therapeutischer Bedarf an alternativen Behandlungsmöglichkeiten.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden. Er greift dazu auf die Herleitung der Zielpopulation im Verfahren zu Idcabtagen vicleucel aus dem Jahr 2022 zurück [2,3]. Dabei verwendet der pU die in der Dossierbewertung vorgeschlagenen Berechnungsschritte und aktualisiert teilweise die zugrunde liegenden Daten.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	prognostizierte 10-Jahres-Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit Plasmozytom und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90.-) für das Jahr 2024	-	33 853
2	davon Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom (ICD-10 C90.0) durch Ausschluss der Fälle mit ICD-10 C90.1, C90.2 und C90.3	94,89	32 123
3a	davon Patientinnen und Patienten mit SMM	8–14,4	2570–4625
3b	Patientinnen und Patienten mit therapiebedürftigem multiplem Myelom (<i>Differenz aus den Ergebnissen aus Schritt 2 und Schritt 3a</i>)	-	27 498–29 553
4	davon Patientinnen und Patienten, die mindestens 3 Vortherapien einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers erhalten haben	5,2	1430–1537
5	davon Patientinnen und Patienten in der GKV	87,28	1249–1342
CD: Cluster of Differentiation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, SMM: schwelendes multiples Myelom; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Schritt 1: prognostizierte 10-Jahres-Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit Plasmozytom und bösartigen Plasmazellen-Neubildungen (ICD-10 C90.-) für das Jahr 2024

Der pU schätzt in diesem Schritt die 10-Jahres-Prävalenz von Patientinnen und Patienten mit einer Diagnose aus der Gruppe C90.- (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10) für das Jahr 2024. Hierzu ermittelt er zunächst eine jährliche Steigerungsrate in Höhe von 1,031 %, die er auf Basis der vom Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI) berichteten Fallzahlen der 10-Jahres-Prävalenzen der Jahre 2015 bis 2019 mit dem Datenstand 13.09.2022 [4] berechnet. Ausgehend von den Fallzahlen des Jahres 2019 prognostiziert er anhand einer linearen Regression eine Fallzahl von 33 853 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2024.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom (ICD C90.0) durch Ausschluss der Fälle mit ICD-10 C90.1, C90.2 und C90.3

Der pU weist darauf hin, dass die in Schritt 1 herangezogene Diagnosegruppe (ICD-10 C90.-) neben dem multiplen Myelom (C90.0-) auch die Plasmazellenleukämie (C90.1-), das Extramedulläre Plasmozytom (C90.2-) sowie das Solitäre Plasmozytom (C90.3-) enthält. Zur Eingrenzung der Zielpopulation auf das multiple Myelom (ICD-10 C90.0) ermittelt der pU basierend auf Inzidenzangaben in den Datenbanken der Landeskrebsregister der Bundesländer Berlin und Brandenburg (Diagnosejahr 2017), Baden-Württemberg und Nordrhein-Westfalen (Diagnosejahr 2019), Niedersachsen und Bremen (Diagnosejahr 2020),

Hamburg und Schleswig-Holstein sowie das Saarland (Diagnosejahre 2015 bis 2020) [5-12] einen mittleren Anteil der Fälle mit der Diagnose ICD-10 C90.0 an allen mit ICD-10 C90.- in Höhe von 94,89 %.

Der pU wendet den Anteil von 94,89 % auf die in Schritt 1 berechnete Fallzahl an und ermittelt so eine Anzahl von 32 123 Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom.

Schritte 3a und 3b: Patientinnen und Patienten mit therapiebedürftigem multiplem Myelom durch Ausschluss der Betroffenen mit SMM

Der pU erläutert, dass innerhalb der Diagnose ICD-10 C90.0 neben dem multiplen Myelom auch das schwelende multiple Myelom (SMM) enthalten ist. Das SMM äußere sich meist asymptomatisch und würde derzeit nicht bis kaum behandelt. Folglich schränkt er die Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 auf die Betroffenen mit therapiebedürftigem multiplem Myelom ein, indem er Patientinnen und Patienten mit SMM aus der Zielpopulation ausschließt.

Hierfür zieht der pU die bereits in vorherigen Verfahren in vergleichbaren Anwendungsgebieten (Belantamab-Mafodotin aus dem Jahr 2020 [13] und Idecabtagen vicleucel aus dem Jahr 2022 [2]) verwendete Anteilsspanne von 8 % bis 14,4 % heran. Die Angaben beruhen auf registerbasierten Studien aus Schweden und den USA [14,15].

Durch Multiplikation dieser Anteilsspanne mit der in Schritt 2 ermittelten Patientenzahl berechnet der pU eine Anzahl von 2570 bis 4625 Patientinnen und Patienten mit SMM, die er anschließend von der Patientenzahl aus Schritt 2 subtrahiert. Der pU berechnet so eine Anzahl von 27 498 bis 29 553 Patientinnen und Patienten mit therapiebedürftigem multiplem Myelom.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten, die mindestens 3 Vorthérapien einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers erhalten haben

Da das Anwendungsgebiet von Elranatamab lediglich diejenigen Patientinnen und Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom umfasst, die bereits 3 Vorthérapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, nimmt der pU eine weitere Eingrenzung auf Betroffene mit diesen Vorbehandlungen vor.

Hierfür verwendet der pU den Anteil von 5,2 % aus dem Dossier des Verfahrens zu Idecabtagen vicleucel aus dem Jahr 2022 [16]. Dieser basierte auf einer Versorgungsforschungsanalyse zum multiplen Myelom mit deutschlandweit erhobenen Daten aus Patientenakten zu Therapieverläufen und -maßnahmen. Anhand spezifischer

Aufgreifkriterien fand eine Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten statt, die Wirkstoffe der 3 für diesen Schritt relevanten Vortherapien sowie eine 4. oder spätere Therapielinie erhalten hatten. Für eine ausführliche Beschreibung der Anteilsgewinnung sei auf das Dossier und die Dossierbewertung zum damaligen Verfahren verwiesen [2,16].

Der pU multipliziert den Anteil von 5,2 % auf die in Schritt 3 ermittelte Patientenzahl und berechnet so eine Anzahl von 1430 bis 1537 Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten in der GKV

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,28 % [17,18] ermittelt der pU eine Anzahl von 1249 bis 1342 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Patientenzahl auf der in der Dossierbewertung zu Idecabtagen vicleucel [2] vorgeschlagenen Herleitung auf Basis der bis dato zur Verfügung stehenden Daten. Der pU aktualisiert zusätzlich die Daten zur Prävalenz (Schritt 1), den Anteilswert zur Einschränkung auf ICD-10 C90.0 (Schritt 2) sowie den GKV-Anteil (Schritt 5). Nachfolgend werden die – teilweise auch vom pU adressierten – Unsicherheiten beschrieben, die mit der damaligen Herleitung verbunden waren und weiterhin für die aktuelle Herleitung gelten.

Zu Schritt 2: Ausschluss der Fälle mit ICD-10 C90.1, C90.2 und C90.3

Der pU überträgt die Anteile der Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom an allen Neuerkrankungen der Diagnosegruppe ICD-10 C90., die allein aus Inzidenzmeldungen gewonnen wurden, auf Prävalenzdaten. Die Übertragung der von neuerkrankten Patientinnen und Patienten gewonnenen Anteile auf in den Vorjahren erkrankte Patienten führt zur Unsicherheit bei der Ermittlung der Zielpopulation.

Zu Schritt 3: Ausschluss der Betroffenen mit SMM

Bei den ermittelten Anteilswerten für die Patientenpopulation mit SMM handelt es sich um Inzidenzangaben. Durch die Übertragung auf eine prävalente Population (Patientinnen und Patienten aus Schritt 2) resultiert Unsicherheit.

Zu Schritt 4: mindestens 3 Vortherapien einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers

Es bestehen die bereits in der Nutzenbewertung zu Idecabtagen vicleucel [2] festgestellten Unsicherheiten hinsichtlich des vom pU aus der Versorgungsforschungsanalyse ermittelten Anteilswertes (5,2 %):

- Der Anteil wird aus einer Patientenpopulation gewonnen, die zum Betrachtungszeitpunkt eine kausale Therapie erhielt, und ist daher nur eingeschränkt auf die Anzahl aller Patientinnen und Patienten mit einem therapiebedürftigen multiplen Myelom aus Schritt 3 übertragbar. Diese umfassen nicht nur solche unter einer kausalen Therapie, sondern auch diejenigen, die sich nach einer Behandlung in einer ggf. auch längeren Therapiepause befinden oder keine kausale Therapie (stattdessen z. B. Best supportive Care) erhalten.
- Aus der Analyse geht nicht hervor, welche Wirkstoffe der einzelnen Wirkstoffklassen gewählt wurden. Somit kann die Prüfung auf eine vollständige und korrekte Erfassung aller für das Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe nicht erfolgen.
- Der Anteil berücksichtigt nicht alle Patientinnen und Patienten, die im Verlauf des Jahres eine 4. Therapielinie begonnen haben, da bei der Herleitung des Anteilswertes nicht das gesamte Jahr betrachtet wurde.

Aktuelle Daten sind aufgrund der veränderten Therapiesituation im Anwendungsgebiet – insbesondere beim Anteilswert der Patientinnen und Patienten mit erhaltenen Vorthérapien – erforderlich.

Einordnung vor dem Hintergrund früherer Verfahren

Die vom pU vorgelegte Patientenzahl (1249 bis 1342 Patientinnen und Patienten) beruht auf aktuelleren Daten und liegt in derselben Größenordnung wie die im Verfahren zu Talquetamab im selben Anwendungsgebiet im Jahr 2024 beschlossene Patientenzahl von ca. 1210 bis 1310 Patientinnen und Patienten [19]. Diese Anzahl beruht wiederum auf dem Verfahren zu Idecabtagen vicleucel (im selben Anwendungsgebiet) aus dem Jahr 2022. In der entsprechenden Dossierbewertung wurden mit den bis dato zur Verfügung stehenden Daten Patientenzahlen für die GKV-Zielpopulation berechnet (ca. 1200 bis 1300) – unter Hinweis auf bestehende Unsicherheiten [2]. Die etwas höhere Anzahl mit einer Spanne von ca. 1210 bis 1310 Patientinnen und Patienten in dem Beschluss zu Talquetamab [19] berücksichtigt eine Steigerungsrate für die Zielpopulation von 0,8 % zum Jahr 2023, wobei auf Unsicherheiten aufgrund neu eingeführter Behandlungsoptionen hingewiesen wurde [20].

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Analog zum Vorgehen in Schritt 1 (Abschnitt II 1.3.1) berechnet der pU die 10-Jahres-Prävalenzen der Jahre 2023 bis 2028 und geht demnach von leicht ansteigenden Fallzahlen aus. Er prognostiziert für das Jahr 2028 eine 10-Jahres-Prävalenz in Höhe von 35 271.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Elranatamab	Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	1249–1342	Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Patientenzahl auf die Herleitung der in der Dossierbewertung zu Idecabtagen vicleucl [2,3] – einer Schätzung mit den bis dato zur Verfügung stehenden Daten [2]. Der pU aktualisiert zusätzlich die Daten zur Prävalenz, den Anteilswert zur Einschränkung auf ICD-10 C90.0 sowie den GKV-Anteil. Es gelten weiterhin die bereits in der Dossierbewertung zu Idecabtagen vicleucl [2] beschriebenen Unsicherheiten.
a. Angabe des pU CD: Cluster of Differentiation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie 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 (BSC)

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der pU macht Angaben zu den Jahrestherapiekosten von Elranatamab. Er gibt an, dass die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuell unterschiedlich sind, sodass die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.5 nicht weiter dargestellt und kommentiert werden. Abweichend von der Angabe des pU wäre eine Quantifizierung der Kosten je Wirkstoff bzw. Wirkstoffkombination möglich gewesen.

II 2.1 Behandlungsdauer

Da in der Fachinformation von Elranatamab [1] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Er stellt nachfolgend die Kosten sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch je Folgejahr dar.

Der pU berechnet die Anzahl an Behandlungstagen auf Basis von vollständig abgeschlossenen Wochen pro Jahr. Bei Berechnung der Anzahl an Wochen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine entsprechende höhere Anzahl an Behandlungstagen.

Elranatamab wird gemäß Fachinformation [1] wöchentlich und je nach Ansprechen ab Woche 25 alle 2 Wochen verabreicht. Der pU berücksichtigt ab Woche 25 ausschließlich die 2-wöchentliche Verabreichung. Wird zusätzlich die Fortführung der wöchentlichen Verabreichung berücksichtigt, so entsteht eine entsprechend höhere maximale Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Elranatamab pro Gabe entsprechen der Fachinformation [1].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Elranatamab geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2024, der erstmaligen Listung, wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Gemäß Fachinformation von Elranatamab [1] sind jedoch vor den ersten 3 Dosen jeweils eine Vorbehandlung mit Paracetamol, Dexamethason und Diphenhydramin zu verabreichen, um das Risiko eines Zytokin-Freisetzungssyndroms zu verringern. Der pU erläutert, dass die Kosten für diese Prämedikation im ambulanten Bereich im Rahmen des Sprechstundenbedarfs abgegolten seien. Daher stellt der pU keine zugehörigen Kosten dar. Abweichend vom Vorgehen des pU sollten die Kosten für diese Wirkstoffe vor den ersten 3 Dosen veranschlagt werden. Darüber hinaus sollte gemäß der Fachinformation [1] vor Beginn der Behandlung ein großes Blutbild erstellt werden.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Elranatamab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 284 939,10 € für das 1. Jahr und 194 119,68 € je Folgejahr. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten.

Der Kostenberechnung des pU liegt die Anzahl vollständig abgeschlossener Wochen pro Jahr zugrunde. Auf dieser Basis sind die Arzneimittelkosten bei 2-wöchentlicher Behandlung ab Woche 25 plausibel. Wird die Behandlung stattdessen wöchentlich fortgesetzt, so ergeben sich höhere Arzneimittelkosten.

Es fallen für das 1. Jahr Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrsseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Elranatamab	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominh inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	1. Jahr: 284 939,10 je Folgejahr: 194 119,68	0	0	1. Jahr: 284 939,10 je Folgejahr: 194 119,68	Der Kostenberechnung des pU liegt die Anzahl vollständig abgeschlossener Wochen pro Jahr zugrunde. Auf dieser Basis sind die Arzneimittelkosten bei 2-wöchentlicher Behandlung ab Woche 25 plausibel. Wird die Behandlung stattdessen wöchentlich fortgesetzt, so ergeben sich höhere Arzneimittelkosten. Es fallen für das 1. Jahr Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht veranschlagt.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
patienten-individuelle Therapie ^b	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens 3 Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominh inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	patientenindividuell unterschiedlich				Abweichend von der Angabe des pU wäre eine Quantifizierung der Kosten je Wirkstoff bzw. Wirkstoffkombination möglich gewesen.

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
a. Angaben des pU b. 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						

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxen) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
▫ Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln ▫ Best supportive Care unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens CD: Cluster of Differentiation; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU stellt die Kontraindikationen von Elranatamab gemäß der Fachinformation [1] dar.

Es könne angenommen werden, dass nicht alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet mit dem Wirkstoff behandelt werden, da bereits andere Wirkstoffe für diese Therapielinie zugelassen sind und ebenfalls zum Einsatz kommen können.

Laut pU existieren keine Daten zu Therapieabbrüchen von Elranatamab aus dem Versorgungsalltag. Daher zieht er Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (UE) in einer der klinischen Studien zu Elranatamab (MagnetisMM-3) heran.

Der pU weist darauf hin, dass zurzeit keine Daten bezüglich Patientenpräferenzen zu Elranatamab vorliegen, die einen Rückschluss auf den Einfluss dieses Faktors auf den Versorgungsanteil zulassen.

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

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Pfizer Pharma. Fachinformation ELREXFIO 40 mg/ml Injektionslösung [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/024235/ELREXFIO%C2%AE%2040%20mg%2Fml%20Injektionsl%C3%B6sung>.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Idecabtagen vicleucel (multiples Myelom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-01_idecabtagen-vicleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Idecabtagen vicleucel (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) [online]. 2022. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5470/2022-06-16_AM-RL-XII_Idecabtagen%20vicleucel_D-779_BAnz.pdf.
4. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
5. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Baden-Württemberg im Zeitverlauf [online]. 2023. URL: <https://www.krebsregister-bw.de/CARESS/index.html#/database/timeline>.
6. Krebsregister Saarland. Interaktive Datenbank [online]. 2023. URL: <https://krebsregister.saarland.de/daten-auswertungen-veroeffentlichungen/datenbank/>.
7. Landeskrebsregister Nordrhein-Westfalen. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Nordrhein-Westfalen im Zeitverlauf [online]. 2023. URL: <https://www.landeskrebsregister.nrw/online-jahresbericht/#/database/timeline>.
8. Klinisches Krebsregister für Brandenburg und Berlin. Jahresbericht 2019 [online]. 2020. URL: <https://opus4.kobv.de/opus4-slbp/frontdoor/index/index/docId/16156>.
9. Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Niedersachsen im Zeitverlauf [online]. 2023. URL: <https://www.krebsregister-niedersachsen.de/Online-Jahresbericht/#/database/timeline>.
10. Bremer Krebsregister. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Bremen nach Alter [online]. 2023. URL: <https://www.krebsregister.bremen.de/interaktive-berichte/#/database/age>.

11. Hamburgisches Krebsregister. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Hamburg nach Alter [online]. 2023. URL: <https://interaktiverbericht.krebsregister-hamburg.de/#/database/age>.
12. Krebsregister Schleswig-Holstein. Krebsinzidenz (Neuerkrankungen) in Schleswig-Holstein im Zeitverlauf [online]. 2023. URL: <https://www.krebsregister-sh.de/krebs-in-sh/interaktive-berichte-2>.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Belantamab-Mafodotin (multiples Myelom) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2020 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g20-22_belantamab-mafodotin_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
14. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. N Engl J Med 2007; 356(25): 2582-2590. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070389>.
15. Kristinsson SY, Holmberg E, Blimark C. Treatment for high-risk smoldering myeloma. N Engl J Med 2013; 369(18): 1762-1763. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1310911>.
16. Bristol-Myers Squibb. Idecabtagen vicleucel (Abecma); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 01.04.2022]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/781/#dossier>.
17. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag zum Quartalsende, Geschlecht [online]. 2023. URL: <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>.
18. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2022 [online]. 2023. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Talquetamab (Multiples Myelom, mind. 3 Vortherapien) [online]. 2024 [Zugriff: 18.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6497/2024-03-07_AM-RL-XII_Talquetamab_D-981.pdf.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ciltacabtagene Autoleucel (multiples Myelom); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g23-04_ciltacabtagene-autoleucel_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.