

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Teclistamab (Tecvayli®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 3 A

Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor 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: 31.08.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	12
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	25
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	45
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	48
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	53
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	55
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	56
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	57
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	58
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	58
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	75
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	76
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	77
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	79
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	79
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	79
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	80
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	81

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Kriterien zur Definition eines therapiebedürftigen Multiplen Myeloms (SLiM-CRAB-Kriterien)	18
Tabelle 3-2: Gegenüberstellung des ISS und des Revised-ISS	19
Tabelle 3-3: Prognose gemäß des ISS und R-ISS	19
Tabelle 3-4: Inzidenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2014 bis 2019 und Prognose für das Jahr 2022	28
Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90) für die Jahre 2014 bis 2019 (Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner)	29
Tabelle 3-6: Fortgeschriebene Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2019-2028	30
Tabelle 3-7: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.3	31
Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 3-9: Anteil GKV-Versicherter in Deutschland im Jahr 2022	33
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	33
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	47
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	52
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	53
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	54
Tabelle 3-19: Dosierungsschema Tecvayli®	60
Tabelle 3-20: Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung mit Tecvayli® nach verzögerter Anwendung	61
Tabelle 3-21: Empfohlene Maßnahmen bei Nebenwirkungen nach der Anwendung von Tecvayli®	64

Tabelle 3-22: Empfehlungen zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms mit Tocilizumab und Kortikosteroiden	67
Tabelle 3-23: Leitlinien für die Behandlung des ICANS	69
Tabelle 3-24: Festgelegte Maßnahmen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen	76
Tabelle 3-25: Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen.....	78
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	80

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsraten nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 2017-2018 je 100.000 Einwohner).....	26
Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2018/2019).....	27
Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2018/2019 je 100.000 Einwohner).....	27

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µmol	Mikromol
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASTCT	American Society for Transplantation and Cellular Therapy
AVP	Apothekenverkaufspreis
BCMA	B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen)
BiPAP	bilevel positiver Atemwegsdruck (Biphasic Positive Airway Pressure)
bzw.	beziehungsweise
CAR-T	Chimärer Antigen-Rezeptor T-Zellen (Chimeric Antigen Receptor T cells)
CD	Cluster of Differentiation
CHO	Säugetierzelllinie (Chinese Hamster Ovary)
cm	Zentimeter
CPAP	kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (Continuous Positive Airway Pressure)
CR	komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRAB	Hyperkalzämie (hyperCalcemia), Nierenversagen (Renal insufficiency), Anämie (Anemia), Knochenläsionen (Bone lesions)
d. h.	das heißt
DFL	Durchstechflasche
DIC	disseminierte intravasale Gerinnung (Disseminated Intravascular Coagulation)
dl	Deziliter
DNA	Desoxyribonukleinsäure (DeoxyriboNucleic Acid)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
DPd	Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason
DVd	Daratumumab, Bortezomib, Dexamethason
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EEG	Elektroenzephalogramm
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-SV	GKV-Spitzenverband
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor)
HBV	Hepatitis-B-Virus
ICANS	Immuneffektorzellenassoziertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell Associated Neurotoxic Syndrome)
ICD-10	Internationale Klassifikation der Krankheiten in der Version 10
ICE	Immuneffektorzellenassozierte Enzephalopathie (Immune effector Cell associated Encephalopathy)
IgG4	Immunglobulin-G4
IgG4-PAA	Immunglobulin-G4-Prolin, Alanin, Alanin
IL-6	Interleukin-6
IMiD	Immunmodulator (Immunomodulatory imide Drug)
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	Internationales Staging System (International Staging System)
IVIG	intravenöse Immunglobuline
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
mAb	monoklonaler Antikörper (monoclonal Antibody)
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
mg	Milligramm
MGUS	Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz
ml	Milliliter
M-Protein	Monoklonales Protein
MRD	Minimale Resterkrankung (Minimal Residual Disease)

Abkürzung	Bedeutung
NCI-CTCAE	National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
PBRER	regelmäßiger Nutzen-Risiko-Bewertungsbericht (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report)
p.o.	per os
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PI	Proteasom-inhibitor
PML	Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie
PSUR	regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)
R-ISS	überarbeitetes ISS (Revised ISS)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
s.c.	subkutan
sCR	stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLiM	S=Anteil der Plasmazelle am Knochenmark ≥ 60 % (S=sixty), Li=Verhältnis der beteiligten zu unbeteiligten Leichtketten im Serum ≥ 100 (Li=light chains), M= Mehr als ein lokaler Herd in der MRT (M=MRT)
SMM	Smoldering Multiple Myeloma
u. a.	unter anderem
z. B.	zum Beispiel
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dossiers das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

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.

Das Anwendungsgebiet von Teclistamab gemäß Zulassung vom 23.08.2022 lautet wie folgt:

Tecvayli® wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor

und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben (1).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legt folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das gegenständliche Anwendungsgebiet fest:

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 (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason
- Lenalidomid + Dexamethason
- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)
- Melphalan
- Doxorubicin
- Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)
- Vincristin
- Dexamethason
- Prednisolon
- Prednison
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

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).

Die Janssen-Cilag GmbH nahm am 10.06.2020 für den Wirkstoff Teclistamab in der Indikation erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch beim G-BA in Anspruch (Vorgangsnummern 2020-B-041) (2). Mit dem Schreiben vom 13.04.2022 teilte der G-BA eine Änderung der zVT mit (2022-B-031-z (2020-B-041) (3)). Mit dem Beschluss von Melphalanflufenamid vom 16.03.2023 (4) nahm der G-BA weitere Arzneimittelkombinationen als zVT auf. Die neu benannte zVT für das gegenständliche Anwendungsgebiet lautet:

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 (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason
- Lenalidomid + Dexamethason
- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)
- Melphalan

- Doxorubicin
- Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)
- Vincristin
- Dexamethason
- Prednisolon
- Prednison
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

Die Janssen-Cilag GmbH folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die angeführten Informationen sind der Fachinformation von Teclistamab (1) und der Niederschrift des Beratungsgesprächs Vorgangsnummern 2020-B-041 (2) sowie dem Schreiben zur Änderung der zVT zu Teclistamab (3) sowie dem Beschluss im Verfahren zu Melphalanflufenamid (4) entnommen worden.

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. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation TECVAYLI® Injektionslösung. Stand: August 2023. 2023.

2. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2020-B-041 Teclistamab zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom. Datum: 12. Oktober 2020.* 2020.
3. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2022-B-031-z (2020-B-041) Teclistamab zur Behandlung des multiplen Myeloms.* 2022.
4. G-BA. *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) Melphalanflufenamid (Multiples Myelom (nach mind. 3 Vortherapien, Kombination mit Dexamethason)). Vom 16. März 2023.* 2023 [abgerufen am: 27.06.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5905/2023-03-16_AM-RL-XII_Melphalanflufenamid_D-868_BAnz.pdf.

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.

Das Multiple Myelom – eine systemische Erkrankung

Das Multiple Myelom ist eine von Plasmazellen ausgehende, bösartige und häufig aggressiv verlaufende Krebserkrankung. Das mediane Erkrankungsalter bei Diagnosestellung liegt bei 72 Jahren für Männer und bei 74 Jahren für Frauen (1). Ursächlich für die Erkrankung ist eine unkontrollierte Zellteilung der Plasmazellen, der komplexe genetische Veränderungen zugrunde liegen können. Gemäß der physiologischen Funktion der Plasmazellen produzieren auch Myelomzellen große Mengen von Antikörpern, die allerdings keine immunologische Schutzwirkung haben und häufig von fehlerhafter molekularer Struktur sind. Vorstufen des (symptomatischen) Multiplen Myeloms sind die Monoklonale Gammopathie Unklarer Signifikanz (MGUS) sowie das Smoldering Multiple Myeloma (SMM) (2). Während sowohl MGUS als auch SMM klinisch inapparent sind, ist das Entstehen eines klinisch manifesten Multiplen Myeloms innerhalb der nächsten 5 Jahre nach Diagnose eines SMM 10-fach erhöht im Gegensatz zum MGUS (3). Die Ursachen für die Transformation eines MGUS/SMM zu einem klinisch manifesten Multiplen Myeloms sind weitestgehend unbekannt, werden aber mit

verschiedenen genetischen und genomischen Veränderungen in Verbindung gebracht. Als Risikofaktoren oder prädiktive Marker lassen sich labor diagnostische Parameter wie das Verhältnis der involvierten zur nicht-involvierten Leichtkette, die Menge an monoklonalem Protein im Serum, der Anteil von Plasmazellen im Knochenmark sowie das Vorliegen von Hochrisikozytogenetik (t (4;14), t (14;16), gain 1q, del[13q]/monosomy 13) verwenden (4, 5). Darüber hinaus werden erhöhte Plasmazellen im Blut als mögliches Anzeichen eines Fortschreitens zum Multiplen Myelom beschrieben (6).

Die klinische Präsentation des Multiplen Myeloms sowie die damit verbundenen Symptome lassen sich durch die massive Expansion der Myelomzellen im Knochenmark sowie der enormen Produktion von Antikörpern durch die Myelomzellen erklären.

Das klinische Erscheinungsbild des Multiplen Myeloms

Die klinische Manifestation des Multiplen Myeloms ist sehr heterogen und abhängig von dem Stadium der Erkrankung sowie von Vorerkrankungen des Patienten. Häufig erschweren unspezifische Symptome eine frühzeitige Diagnose. Die Symptome spiegeln dabei das Krankheitsgeschehen verzögert wider und auch ein Therapieansprechen oder eine Krankheitsprogression können nicht allein durch die Symptome charakterisiert werden. Der Verlauf der Krankheit sowie die Aktivität des Myeloms können genauso wie das Ansprechen auf eine Therapie sehr gut über verschiedene Laborparameter charakterisiert werden, einschließlich sehr sensitiver Methoden zum Nachweis von Myelomzellen oder deren veränderter Desoxyribonukleinsäure (DNA) in Blut oder Knochenmark (7, 8).

Pathophysiologische Besonderheiten des Multiplen Myeloms sowie die daraus folgenden symptomatischen Charakteristika sind in der Folge beschrieben.

Myelomzellen stören die Hämatopoese

Myelomzellen residieren genau wie Plasmazellen überwiegend im Knochenmark. Eine massive Vermehrung der Plasmazellen führt zu einer Verdrängung der sonstigen Zellen im Knochenmark sowie einer Veränderung des Milieus und damit zu einer Störung der Hämatopoese. In der Folge kommt es zur Leukopenie und so zu einer Schwächung der Immunabwehr (9), einer Erythrozytopenie und damit zur Anämie mit Schwäche, Ermüdung und Blässe und zur Thrombozytopenie mit Blutungsneigung (10).

Myelomzellen stören das Gleichgewicht von Knochenabbau und Knochenaufbau

Die harte Knochensubstanz unterliegt einem ständigen Ab- und Aufbau. Verantwortlich für den Abbau von Knochensubstanz sind Osteoklasten, während Osteoblasten neue Knochensubstanz bilden. Ein Gleichgewicht in deren Aktivität ist entscheidend für einen gesunden Knochen und erlaubt eine ständige Anpassung der Knochensubstanz an die Anforderungen. Die massive Vermehrung von Myelomzellen im Knochenmark führt zu einer Veränderung der Mikroumgebung, z. B. durch die Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine. In der Folge werden Osteoklasten vermehrt aktiviert und Osteoblasten in ihrer Aktivität gehemmt. Läsionen in der harten Knochensubstanz werden auch als Osteolysen bezeichnet und bei Fortschreiten kann eine pathologische Fraktur resultieren, die auch ohne äußere Krafteinwirkung auftreten

kann. Ein massiver Abbau von Knochensubstanz führt zur Freisetzung von Kalzium, welches sich im Blut anreichert und schwerwiegende Komplikationen verursachen kann (11).

Monoklonale Proteine lagern sich in Geweben ab und beeinträchtigen damit die Funktion verschiedener Organe

Myelomzellen produzieren in der Regel große Mengen von Antikörpern oder Antikörperfragmenten, die keinerlei physiologische Funktion erfüllen und oftmals fehlgefaltet sind. Diese auch als Monoklonales Protein (M-Protein) bezeichneten Eiweiße finden sich in hoher Konzentration im Blut und werden so in viele Gewebe des Organismus getragen. Je nach physikalisch-chemischer Umgebung neigen die M-Proteine zur Ablagerung und können so systemisch Organschädigungen auslösen oder zur Hyperviskosität des Blutes beitragen. Häufig betroffen sind die Niere, das Herz und die Gefäße aber auch Nerven können durch M-Protein Ablagerungen betroffen sein (12-14). Bei einer sehr starken Ausprägung dieser Ablagerungen wird die Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose) als eigenständiges Krankheitsbild mit schlechter Prognose vom Multiplen Myelom abgegrenzt (15).

Eine komplexe Pathophysiologie führt zu vielfältigen Symptomen

Grundsätzlich lassen sich Patienten in solche mit neu diagnostizierter Erkrankung und solche mit einem Wiederauftreten der Erkrankung (Rezidiv) unterscheiden (16). In beiden Fällen können Symptome auftreten oder auch fehlen, während laborchemische Analysen ein Multiples Myelom oder ein Rezidiv verlässlich anzeigen. In etwa 75 % der Fälle sind die Patienten bei Erstdiagnose symptomatisch, wobei die Symptome mitunter unspezifisch sind (16). Ein Großteil der Patienten verspürt eine allgemeine Leistungsschwäche verbunden mit Müdigkeit – eine Folge der Anämie. Ebenfalls kann eine Infektanfälligkeit als Folge des Mangels an Leukozyten oder eine verstärkte Blutungsneigung als Folge der Thrombozytopenie in Erscheinung treten. Auch Gewichtsverlust ist als unspezifisches Symptom möglich.

Osteolysen und pathologische Frakturen bringen Schmerzen mit sich und können zu weiteren Komplikationen führen, wenn sie zum Beispiel im Bereich der Wirbelsäule auftreten (17). Kompressionen der Spinalnerven können mit sensorischen und motorischen Neuropathien einhergehen (10, 18). Bei einer Beeinträchtigung des Spinalkanals und des Rückenmarks kann es zu schwerwiegenden Behinderungen, einschließlich einer Querschnittslähmung oder einer Inkontinenz kommen (19).

Eine durch Knochenabbau bedingte Hyperkalzämie kann zu Herzrhythmusstörungen, psychischer Beeinträchtigung bis hin zur Psychose und zu einer gestörten Nierenfunktion führen und stellt damit ein erhebliches Risiko für Begleiterkrankungen dar (20, 21).

Eine Störung der Nierenfunktion tritt häufig auf und diese kann mitunter erheblich eingeschränkt sein. Neben hohen Kalziumspiegeln im Blut können auch Ablagerungen von M-Protein in den feinen Nierenkanälchen zu einer Einschränkung der Filtrationsleistung führen. Es reichern sich harnpflichtige Stoffe im Blut an und die glomeruläre Filtrationsrate nimmt ab. Gleichzeitig treten Anteile des M-Proteins in den Harn über und können einen schaumigen Urin als weiteres Symptom hervorrufen (22).

Ebenfalls durch Ablagerungen von M-Proteinen betroffen sind Gefäße, sodass es zu Zirkulationsstörungen z. B. im Bereich des Auges, verbunden mit Sehstörungen, kommen kann. Ablagerungen am Herzen führen unter Umständen zu Rhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz (23). Ablagerungen von M-Proteinen an Nervengewebe können Neuropathien auslösen (24).

Das klinische Bild des Multiplen Myeloms ist also vielfältig und muss vor allem in Bezug auf eine gewisse Komorbidität in der Population der älteren Patienten als unspezifisch angesehen werden.

Der Patient mit Multiplem Myelom

Das Multiple Myelom ist eine Erkrankung des älteren Menschen mit einem Auftreten in einem medianen Alter von über 70 Jahren (1). Insofern sind viele Patienten durch altersbedingte Beschwerden vorbelastet. Einschränkungen von Nieren- und Herzfunktion, Leistungsschwäche, Müdigkeit und Infektanfälligkeit sind in diesem Kollektiv der Bevölkerung häufig, sodass die Diagnose eines Multiplen Myeloms erschwert wird (25, 26). Andererseits werden Patienten in der Regel hausärztlich versorgt und pathologische Veränderungen werden durch körperliche Untersuchung sowie Laboruntersuchungen regelhaft erkannt (26).

Aus diesem Grund wird ein Multiples Myelom unter Umständen rein zufällig festgestellt – sei es in Folge einer pathologischen Fraktur, einer Veränderung des Blutbildes, einer festgestellten Nierenfunktionsstörung oder häufig auftretenden Infekten. Daneben treten auch schwerwiegendere Symptome wie Knochenschmerzen, Durchblutungsstörungen, Störungen der Herzfunktion oder des Nervensystems auf, die einer zügigen Abklärung bedürfen und Hinweise auf ein Multiples Myelom liefern können.

Eine Besonderheit stellt die MGUS dar. In diesem präklinischen Stadium werden M-Proteine in der Serumelektrophorese oder Immunfixation nachgewiesen, ohne dass weitere Anzeichen für ein Multiples Myelom in Form von Symptomen oder veränderten Laborwerten bestehen. MGUS treten in der älteren Bevölkerung häufig auf und nur ein Teil der Patienten entwickelt im weiteren Verlauf ein symptomatisches Multiples Myelom. Eine engmaschige Überwachung ist zum aktuellen Zeitpunkt angeraten, damit bei einem Übergang in ein SMM oder ein klinisch manifestes Multiples Myelom schnell eine entsprechende Therapie eingeleitet werden kann (27).

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass die Symptomatik des Multiplen Myeloms sehr variabel und komplex ist und mitunter schwerwiegende und auch akut lebensbedrohende Pathologien vorliegen können. Aufgrund dieser Komplexität bedarf es bei der Diagnose eines Multiplen Myeloms der interdisziplinären Zusammenarbeit vor allem zwischen Hausärzten, Nephrologen, Orthopäden und Hämatologen.

Eine wirksame Therapie mit schnellem Ansprechen ist erforderlich, um Symptome wie Schmerzen zu lindern, Schäden an den Organen zu minimieren und Begleiterkrankungen zu vermeiden, um letztlich die Lebensqualität der Patienten bestmöglich zu erhalten.

Diagnosekriterien und Stadieneinteilung

Für die Diagnose eines Multiplen Myeloms müssen formale Kriterien gemäß der Deutschen Onkopedia Leitlinie 2018 (16) und nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) erfüllt werden (28). Der Beginn einer Therapie ist indiziert, wenn mindestens eines der SLiM/CRAB Kriterien erfüllt ist, siehe Tabelle 3-1 (16).

Tabelle 3-1: Kriterien zur Definition eines therapiebedürftigen Multiplen Myeloms (SLiM-CRAB-Kriterien)

Kriterium	Definition
CRAB	
Hyperkalzämie (C)	Calcium >2,75 mmol/l (>10,5 mg/dl) oder >0,25 mmol/l oberhalb des oberen Normwertes
Niereninsuffizienz (R)	Kreatinin \geq 2,0 mg/dl (>173 μ mol/l) oder GFR <40 ml/min
Anämie (A)	Hämoglobin <10,0 g/l (<6,21 mmol/l) oder \geq 2,0 g/l (>1,24 mmol/l) unterhalb des unteren Normwertes
Knochenbeteiligung (B)	Nachweis mindestens einer ossären Läsion in der Bildgebung
Myelom-definierende Biomarker (SLiM)	
Knochenmarkinfiltration (S)	Klonaler Plasmazellinhalt im Knochenmark >60 % (zytologisch und histologisch)
Freie Leichtketten (Li)	Freier Leichtkettenquotient im Serum >100 (betroffene/nicht betroffene Leichtkette)
Fokale Läsionen im MRT (M)	>1 fokale Läsion >1 cm in der MRT Bildgebung
Abkürzungen: cm: Zentimeter; CRAB: Hyperkalzämie (hyperCalcemia), Nierenversagen (Renal insufficiency), Anämie (Anemia), Knochenläsionen (Bone lesions); dl: Deziliter; g: Gramm; GFR: Glomeruläre Filtrationsrate; l: Liter; mg: Milligramm; μ mol: Mikromol; mmol: Millimol; MRT: Magnetresonanztomographie; SLiM: S=Anteil der Plasmazelle am Knochenmark \geq 60 % (S=sixty), Li=Verhältnis der beteiligten zu unbeteiligten Leichtketten im Serum \geq 100 (Li=light chains), M= Mehr als ein lokaler Herd in der MRT (M=MRT))	
Quelle: Deutsche S3-Leitlinie 2022 und IMWG 2014 (16, 28)	

Die **CRAB**-Kriterien berücksichtigen die Parameter Hyperkalzämie **C**, Niereninsuffizienz **R**, Anämie **A** sowie Knochenbeteiligung **B**, die aussagekräftig für einen weiten Teil des oben dargestellten klinischen Erscheinungsbildes sind. Die international konsentierten Grenzwerte berücksichtigen ein wahrscheinliches Vorliegen von durch die Krankheit ausgelösten Organschäden. Bei Erfüllung der CRAB-Kriterien ist eine Therapieindikation gegeben.

Die **SLiM** Kriterien fragen den Anteil klonaler Plasmazellen an allen Knochenmarkszellen ab (**S** \geq Sixty percent (\geq 60 %)), die Erhöhung des Leichtkettenquotienten im Serum (**Li**=Leichtkettenquotient im Serum >100 (betroffene/nicht betroffene Leichtkette)) sowie das Vorhandensein fokaler Läsionen an den Knochen (**M** \geq 1 fokale Läsion >1 cm nachgewiesen durch Magnetresonanztomografie (MRT)). Bei den SLiM-Kriterien handelt es sich um Biomarker, die das Vorliegen eines Multiplen Myeloms anzeigen und eine Therapieeinleitung erforderlich machen.

Die Prognose und Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens sind beim Multiplen Myelom von verschiedenen Faktoren abhängig. Neben zytogenetischen Faktoren, dem Allgemeinzustand und Alter des Patienten sind auch explizit der Refraktäritätsstatus und die Anzahl der Vortherapien einzubeziehen (29, 30). Die Unterteilung des Multiplen Myeloms erfolgt anhand des Internationalen Staging Systems (ISS) unter Einbezug der β_2 -Mikroglobulin-Konzentration im Serum und des Serum-Albumin-Wertes in drei prognostische Stadien (16, 31-34). Seit 2016 wird zudem im Kontext des überarbeiteten ISS (Revised International Staging System; R-ISS) auch die Laktatdehydrogenase (LDH) und die zytogenetischen Aberrationen zur Stadieneinteilung herangezogen (16). Tabelle 3-2 stellt das ISS dem R-ISS gegenüber.

Tabelle 3-2: Gegenüberstellung des ISS und des Revised-ISS

	ISS	R-ISS
Stadium I	beta 2-Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/l und Albumin $\geq 3,5$ g/dl	beta 2-Mikroglobulin $\leq 3,5$ mg/l und Albumin $\geq 3,5$ g/dl und Zytogenetik Standardrisiko und LDH \leq oberer Normwert
Stadium II	Weder Stadium I noch Stadium III	Weder Stadium I noch Stadium III
Stadium III	beta 2-Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l	beta 2-Mikroglobulin $\geq 5,5$ mg/l und Zytogenetik Hochrisiko oder LDH $>$ oberer Normwert

Abkürzungen: dl: Deziliter; g: Gramm; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); l: Liter; LDH: Laktatdehydrogenase; mg: Milligramm; R-ISS: Revised-ISS
Quelle: modifiziert nach S3-Leitlinie 2022 (16, 31)

Sowohl die Stadieneinteilung des ISS als auch die Einteilung gemäß R-ISS korrespondieren mit unterschiedlichen medianen Überlebenszeiten. Eine Gegenüberstellung der korrespondierenden Überlebenszeiten- und Raten beider Einteilungen wie in Tabelle 3-3 dargestellt, erlaubt die Ableitung eines positiven Entwicklungseffektes durch neu zugelassene Arzneimittel im Überleben seit Implementierung des ISS im Jahr 2005 (16).

Tabelle 3-3: Prognose gemäß des ISS und R-ISS

	ISS, 2005	R-ISS, IMWG 2015	
	Überlebenszeit (Median, Monate)	Überlebensrate (5 Jahre, %)	Progressionsfreie Überlebensrate (5 Jahre, %)
Stadium I	62	82	55
Stadium II	44	62	36
Stadium III	29	40	24

Abkürzungen: IMWG: International Myeloma Working Group; ISS: Internationales Staging System (International Staging System); R-ISS: Revised-ISS
Quelle: Deutsche S3-Leitlinie 2022 (16)

Rezidiv und Refraktärität

Die heute geltenden Therapiestandards in der Erstlinientherapie erreichen mit Hochdosistherapie und Stammzelltransplantation zunehmende Langzeitremissionen. Jedoch erleiden mehr als 90 % aller Patienten ein Rezidiv des Multiplen Myeloms (35). Trotz

Einführung neuer Therapieoptionen existieren – auch in der frühen Therapielinie der ersten Rezidivsituation – bislang keine kurativen Therapien für Patienten mit einem rezidierten und/oder refraktären Multiplen Myelom. Entsprechend kann es sowohl unter Therapie zu einer Krankheitsprogression wie auch nach längerer therapiefreier Zeit zu einem Krankheitsrezidiv kommen. Kommt es nach einem initialen Therapieansprechen zu einem Progress, so spricht man von einem Rezidiv. Erfolgt eine Krankheitsprogression bereits während einer laufenden Therapie oder tritt die Krankheitsprogression nach einem Ansprechen der Erkrankung innerhalb von 60 Tagen nach Beendigung der Therapie auf, spricht man von einer rezidierten und refraktären Erkrankung. Spricht ein Patient auf eine Therapie initial nicht an, so ist er primär refraktär.

Der schematische Krankheitsverlauf zeigt den typischen Wechsel aus Therapieansprechen und Rezidiv (36). Der typische Erkrankungsverlauf des Multiplen Myeloms geht einher mit dem Einsatz verschiedener nacheinander folgender Therapieregime. Im Verlauf der Erkrankung werden die Phasen des Ansprechens und die Zeit bis zum nächsten Rezidiv immer kürzer (37). Ein tiefes Ansprechen bis hin zu einem kompletten Ansprechen (Complete Response, CR) oder sogar stringenten kompletten Ansprechen (stringent Complete Response, sCR) kann in den späten Therapielinien kaum noch erreicht werden. Dieser typische Verlauf des Multiplen Myeloms ist auf die zunehmende Refraktärität der Patienten auf die eingesetzten therapeutischen Substanzen zurückzuführen: Subklone der Myelomzellen (klonale Evolution) widerstehen den eingesetzten Therapieansätzen und setzen den Erkrankungsverlauf fort. Insbesondere Refraktärität ist mit einer schlechten Prognose verbunden und erfordert neue Wirkmechanismen in weiteren Therapielinien. Für die Beurteilung dieser Krankheitsrezidive gibt es spezifische Kriterien der IMWG (38-40).

Kommt es zu einem Rezidiv, das mit erneut auftretenden oder mit zunehmenden CRAB-Kriterien einhergeht, ist eine umgehende Therapieeinleitung zu prüfen, weil zu diesem Zeitpunkt klinische Symptome vorliegen, von ihrem jederzeitigen Eintreten auszugehen ist oder schwerwiegende Komplikationen drohen. Handelt es sich um einen Krankheitsprogress, der sich an Laborwerten oder bildgebenden Verfahren festmachen lässt, muss patientenindividuell die Entscheidung für eine neue Therapie getroffen werden. Dabei ist das generelle Progressionspotential aufgrund der individuellen Zytogenetik, der Dynamik des Rezidivs sowie insbesondere der individuellen Bewertung des Arztes, ob schwerwiegende Komplikationen oder Symptome ohne erneute Therapieaufnahme unmittelbar zu befürchten sind, jeweils maßgeblich. Ein biochemisches Rezidiv oder Progress kann somit ebenfalls eine sofortige Therapieeinleitung erfordern, wenn patientenindividuell vom Eintreten schwerwiegender Symptome auszugehen ist, oder er kann im Falle einer indolenten d. h. asymptomatischen Erkrankung eine sorgsame monatliche Monitorierung des M-Proteins bis zum signifikanten Progress nach sich ziehen (37). Die Indikatoren für eine Einleitung einer Therapie bei klinischem und/oder biochemischem Rezidiv wurden in einem Konsensus der IMWG definiert (20).

Therapieziele

Bei einer Therapieplanung müssen sowohl die individuelle Krankheits- und Lebenssituation des Patienten, die Sicherheit und Verträglichkeit der Therapie sowie eine bestmögliche Erhaltung der Lebensqualität Berücksichtigung finden. Die langfristigen Therapieziele sind die Vermeidung und Hinauszögerung neuer Myelom-bedingter Symptome, die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie die Verlängerung des Gesamtüberlebens (16). In erster Linie soll eine Therapie des Multiplen Myeloms akute Symptome lindern, Organbelastungen vermindern und das Wachstum der Myelomzellen inhibieren. Inwieweit entstandene Organschäden reversibel sind, ist von vielen Faktoren abhängig und ggf. ist eine zusätzliche, supportive Therapie erforderlich, um Beeinträchtigungen/Störungen der Organfunktionen zu kompensieren oder wiederherzustellen. In späteren Therapielinien sind alternative Behandlungsoptionen zunehmend ausgeschöpft, zudem verschlechtert sich mit jedem Rezidiv die Prognose im Hinblick auf den Gesundheitszustand und das Gesamtüberleben (28, 38, 39). Die möglichst lange Aufrechterhaltung des Ansprechens unter einer stabilen Therapie stellt daher ein weiteres relevantes Therapieziel dar (41).

Die Kontrolle des Therapieansprechens erfolgt über die regelmäßige Bestimmung der *IMWG-Kriterien für Therapieansprechen* (28, 38, 39). Anhand von Veränderungen in Laborparametern (M-Protein, freie Leichtkette im Serum und Urin, Albumin) und der Bildgebung von Knochen gegenüber dem Befund vor Therapiebeginn wird das Ansprechen beurteilt und in verschiedene Kategorien eingeteilt. Entsprechend werden ein (stringentes) komplettes Ansprechen, ein sehr gutes partielles Ansprechen, ein gutes Ansprechen, eine stabile Erkrankung oder ein Progress festgestellt. Bei der Mehrheit der Patienten, bei denen aufgrund der serologischen Untersuchung und der Bildgebung ein komplettes oder auch stringentes komplettes Ansprechen erreicht wurde, werden dennoch Tumorzellen detektiert. Neben den im klinischen Alltag etablierten Kriterien könnte daher zukünftig auch die Kontrolle des MRD-Negativitätsstatus (MRD: Minimal Residual Disease), der aktuell vor allem im Rahmen klinischer Studien zur Messung der Tiefe des Ansprechens erhoben wird, als Entscheidungskriterium für den weiteren Verlauf der Therapie eine Rolle in der Patientenversorgung einnehmen (42). Wird ein sehr gutes klinisches Ansprechen (stringentes komplettes Ansprechen) zusätzlich mit einer weitergehenden Reduktion des Anteils der Myelomzellen an gesunden, kernhaltigen Knochenmarkszellen bis auf ein mit modernen Methoden nachweisbares Level von heute 1 Myelomzelle unter 1 Mio. kernhaltiger Knochenmarkszellen assoziiert, so kann es zu einer deutlich besseren Prognose führen.

Während moderne Kombinationstherapien in der Erstlinientherapie ein progressionsfreies Überleben von mehreren Jahren und teilweise eine Chronifizierung der Erkrankung ermöglichen (43, 44), ist die Dauer der Progressionsfreiheit in späteren Therapielinien in der Regel deutlich verkürzt. Die Therapierefraktärität ist dabei das zentrale Problem in der Kontrolle des Multiplen Myeloms (45, 46). Um diesem Problem weiter zu begegnen, werden auch in späteren Linien zunehmend neue Wirkstoffe erprobt und angewandt, die auch bei bereits stark vorbehandelten und mehrfach refraktären Patienten eine Verlängerung des Gesamtüberlebens und Verbesserungen in der Lebensqualität der Patienten erwirken können.

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator (Immunomodulatory imide Drug, IMiD), einen Proteasominhibitor (PI), sowie einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.

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.

Trotz erheblicher Fortschritte in der Behandlung und einer bedeutsamen Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten in der Erstlinientherapie kann das Multiple Myelom nur bei einem geringen Anteil der Patienten geheilt werden und bei einem Großteil der Patienten kommt es zum Rezidiv (47). In der Rezidivsituation bestehen vielfältige medikamentöse Kombinationsmöglichkeiten unter Berücksichtigung von PI, IMiD oder monoklonalen Antikörpern (mAb) und weiteren Wirkstoffklassen. Unter der andauernden Therapie entwickeln Patienten zunehmend Resistenzen und es entstehen oft mehrfach refraktäre Multiple Myelome, welche sich durch immer kürzere Ansprechzeiten und eine schlechte Überlebensprognose in fortgeschrittenen Therapielinien auszeichnen.

Im Verlauf der Erkrankung verschlechtert sich die Lebensqualität der Patienten. Diese Verschlechterung steht im Zusammenhang mit der zunehmenden Krankheitssymptomatik, ausgelöst durch das rasche Fortschreiten der Erkrankung sowie den kumulativen Nebenwirkungen mehrerer Therapielinien, die über einen langen Zeitraum verabreicht werden (48). Obwohl in aufeinanderfolgenden Therapielinien oftmals unterschiedliche Substanzklassen eingesetzt werden, verkürzt sich die Dauer des progressionsfreien Überlebens und mit jedem weiteren Krankheitsrezidiv nimmt die Wahrscheinlichkeit für ein dauerhaftes Therapieansprechen aufgrund der entwickelten Resistenzen immer weiter ab (44). Es besteht somit ein hoher Bedarf an Therapien mit neuen Wirkmechanismen, die auch bei Patienten mit vielfachen Resistenzen zu einem möglichst tiefen und langanhaltenden Ansprechen führen können und bei guter Verträglichkeit die Lebensqualität aufrechterhalten.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Teclistamab

Für mit PI, IMiD und Anti-CD38-Antikörper vorbehandelte mehrfach refraktäre und progrediente Patienten existiert derzeit kein eindeutiges Behandlungsschema. Die Therapiesituation für dieses Patientenkollektiv ist trotz einer immer weiterwachsenden Therapielandschaft im Multiplem Myelom herausfordernd und es stehen nur wenige wirksame Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Während CAR-T-Zelltherapien (CAR-T: Chimeric

Antigen Receptor T cells) mit Besonderheiten bezogen auf die patientenindividuelle Eignung verbunden sind, sind die weiteren neu zugelassenen Therapien mit Einschränkungen hinsichtlich des klinischen Nutzens und des Sicherheitsprofils verbunden. Demnach stehen nicht für das gesamte Patientenkollektiv wirksame und geeignete Behandlungsoptionen zur Verfügung.

Teclistamab ist der erste bispezifische Antikörper, der CD3-positive T-Zellen zu BCMA-exprimierenden Myelomzellen (BCMA: B-Zell-Reifungsantigen) umleitet, um eine T-Zell-vermittelte zytotoxische Lyse der Myelomzelle zu induzieren. Teclistamab wirkt im Gegensatz zu konventionellen Therapieoptionen auf das für Myelomzellen spezifische Oberflächenprotein BCMA, welches ein schon etabliertes Target in der Myelomtherapie darstellt. Aufgrund seines neuen bispezifischen Wirkmechanismus kann Teclistamab auch bei bestehenden Mehrfachresistenzen erfolgreich eingesetzt werden. BCMA als spezifische Zielstruktur der Myelomzelle in Verbindung mit der Aktivierung von T-Zellen in der Nähe der Myelomzelle bilden die Grundlage für die hohe Wirksamkeit von Teclistamab. Als gebrauchsfertige, subkutan anzuwendende Injektion stellt Teclistamab zudem eine anwendungsfreundliche Option dar, die eine sofortige Induktion der Behandlung auch bei Patienten mit hohem Therapiedruck ermöglicht.

In der zulassungsbegründenden Studie MajesTEC-1 konnte bei mehrfach refraktären mit PI, IMiD und Anti-CD38-Antikörper vorbehandelten progredienten Studienteilnehmer mit Teclistamab ein sehr tiefes Ansprechen erreicht werden, das mit einer besonders langanhaltenden progressionsfreien Überlebenszeit (progression free survival, PFS) assoziiert ist. Das PFS beträgt unter Teclistamab 11,3 Monate, das mediane Überleben 18,3 Monate, die Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR) 63,0 % und die mediane Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR) 18,4 Monate bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,1 Monaten (49). Darüber hinaus liegt die Gesamtansprechrates, die Teclistamab in der Studie MajesTEC-1 gezeigt hat, höher als bei anderen Wirkstoffen in ähnlichen Patientenpopulationen (32 % ORR mit Belantamab-Mafodotin, 26,2 % ORR mit Selinexor in Kombination mit Dexamethason) und ist zudem vergleichbar mit der CAR-T-Zelltherapie Idecabtagene Vicleucel (67,1 % ORR) (49).

Trotz der eingeschlossenen mehrfach vorbehandelten Studienteilnehmer, die auf die derzeit verfügbaren Therapien nicht angesprochen haben, erreichte ein Großteil der Studienteilnehmer (39,4 %) eine CR oder besser (49, 50). Unter den Studienteilnehmern, die eine CR oder besser zeigten, erlangten 46,2 % der Studienteilnehmer einen MRD-Negativitätsstatus von 10^{-5} . Neue Daten zeigen zudem, dass Studienteilnehmer mit einer CR oder besser unter Teclistamab ein besonders langanhaltendes medianes PFS und eine signifikante Verbesserung im Überleben erreichten (51). Der Anteil der Studienteilnehmer mit stringentem komplettem Ansprechen (stringent complete response; sCR) lag unter Teclistamab in der Studie MajesTEC-1 bei 32,7 %. Im Hinblick auf die Tiefe des Ansprechens ähnelt die Wirksamkeit von Teclistamab somit einer aktuellen Standard-Erstlinientherapie (ca. 30 % sCR unter einer Standard-Erstlinientherapie) (52, 53).

Darüber hinaus kann Teclistamab auch für Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Nutzen sein, deren Behandlungsoptionen aufgrund ihrer Vortherapien stark eingeschränkt sind und die bereits mit einer gegen BCMA-gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat- oder CAR-T-Zell-Therapie behandelt wurden (Kohorte C der Studie MajesTEC-1; (49, 54, 55)).

Hinsichtlich der Sicherheit zeigt Teclistamab ein vorhersehbares und kontrollierbares Nebenwirkungsprofil, das hauptsächlich unerwünschte Ereignisse umfasst, die in der Regel reversibel sind. In der Studie MajesTEC-1 brachen nur 2 von 165 Studienteilnehmer (1,2 %) aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie mit Teclistamab ab (49, 50, 54). Teclistamab zeigt ein überwiegend hämatotoxisches Nebenwirkungsprofil. In der Studie MajesTEC-1 traten Zytopenien auch vom Schweregrad 3 und 4 auf, einschließlich Neutropenien, Anämien und Thrombozytopenien. Zudem umfassten unerwünschte Ereignisse Infektionen, die zum einen im Zusammenhang mit der sekundären Schwächung des Immunsystems durch die Therapie mit Teclistamab stehen und zum anderen in einer Patientenpopulation auftreten, die aufgrund der mit der Grunderkrankung verbundenen Immunschwäche und der immunsuppressiven Wirkung vorangegangener Myelomtherapien daher anfälliger für Infekte ist. Diese häufig mit der Behandlung mit bispezifischen Antikörpern assoziierten Infektionen kann durch eine anti-virale, anti-bakterielle und anti-fungale Prophylaxe entgegenwirkt werden (56). Neue Daten deuten zudem darauf hin, dass eine Supplementierung mit intravenösen Immunglobulinen (IVIG) das Risiko für schwere Infektionen reduzieren kann (57). Zudem kann nach partiellem oder komplettem Ansprechen der Wechsel auf eine weniger häufige Dosierung von Teclistamab die Häufigkeit von Infektionen, bei gleichbleibend dauerhaftem und tiefem Ansprechen, reduzieren (58). Weiterhin traten in der Studie MajesTEC-1 aufgrund der T-Zell-Aktivierung durch Teclistamab bei dem überwiegenden Anteil der Studienteilnehmer (72,1 %) Zytokin-Freisetzungssyndrome auf. Die meisten waren davon vom Schweregrad 1 oder 2, von vorübergehender Natur (die mittlere Dauer betrug 2 Tage) und sind vollständig resolviert, mit Ausnahme eines Ereignisses des Schweregrades 3, das nach zwei Tagen vollständig abgeklungen war. Neuere Daten weisen darauf hin, dass durch die einmalige prophylaktische Gabe des anti-IL-6R Antikörpers Tocilizumab die Häufigkeit von Zytokin-Freisetzungssyndromen reduziert werden konnte, ohne dabei das Ansprechen von Teclistamab zu beeinträchtigen (59). Insgesamt lassen sich die unerwünschten Ereignisse in der Versorgungsrealität durch sensibles Monitoring und adäquate Behandlung kontrollieren. Der Umgang mit innovativen Substanzen erfordert ein besonders umsichtiges Reagieren auf Veränderungen des Zustands der Studienteilnehmer, wobei sich ein routinierter Umgang mit Substanzen eines neuen Wirkmechanismus erst im Laufe der Zeit einstellt. Die Maßnahmen im Studienprotokoll bezüglich der Nebenwirkungen der zulassungsbegründenden einarmigen Phase I/II-Studie MajesTEC-1 wurden kontinuierlich an neue Erkenntnisse und veränderte Bedingungen (z.B. die COVID-19 Pandemie) angepasst. Die derzeit generierten Erfahrungen in der Anwendung von Teclistamab auch außerhalb der Studie ermöglichen einen sichereren Umgang mit dem für den Wirkstoff spezifischen Nebenwirkungsprofil.

Insgesamt stellt Teclistamab bedingt durch den neuen Wirkmechanismus eine zusätzliche, äußerst wertvolle Therapieoption für mehrfach vorbehandelte Patienten dar, die auch bei

Mehrfachresistenzen eingesetzt werden kann. Zudem ist es als gebrauchsfertiges subkutan appliziertes Arzneimittel eine anwendungsfreundliche und sofort verfügbare Option. Insbesondere in hinteren Therapielinien beim Vorliegen einer mehrfach refraktären Erkrankung ergibt sich ein großer ungedeckter therapeutischer Bedarf, da aufgrund der Mehrfachresistenzen die verbleibenden therapeutischen Optionen mit einer kürzeren Ansprechzeit und einer schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit einhergehen, den die Behandlung mit Teclistamab adressiert. Zudem stellt es als gebrauchsfertige, subkutan appliziertes Arzneimittel eine anwendungsfreundliche Option dar, die eine sofortige Induktion der Behandlung auch bei Patienten mit hohem Therapiedruck ermöglicht. Mit Teclistamab kann nicht nur eine hohe Ansprechrate, sondern auch ein tiefes und dauerhaftes Ansprechen erreicht werden, das mit klinisch erwartbaren und kontrollierbaren Nebenwirkungen einhergeht.

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.

Ein flächendeckendes, umfassendes Krebsregister steht in Deutschland momentan nicht zur Verfügung. Zur Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90) werden daher die durch das Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) des RKI zur Verfügung gestellten Inzidenz- und Prävalenzschätzungen angeführt.

Die Darstellung erfolgt auf Grundlage der aktuellen, im Jahr 2021 veröffentlichten Fassung des Berichts „Krebs in Deutschland“ des RKI, welcher auf den Daten der Landeskrebsregister aus den Jahren 2017/2018 basiert (1). Weiterhin ermöglicht das ZfKD eine gezielte Datenbankabfrage der Fallzahlen sowie der rohen Rate pro 100.000 Einwohner der Inzidenz und Prävalenz für die Jahre 2004 bis 2019. Hierbei kann nach verschiedenen, gemäß der internationalen Klassifikation der Krankheiten in der Version 10 (ICD-10) kodierten Krebsdiagnosen differenziert werden. Zusätzlich können die erforderlichen Zahlen in Abhängigkeit von Geschlecht und Altersgruppe extrahiert werden.

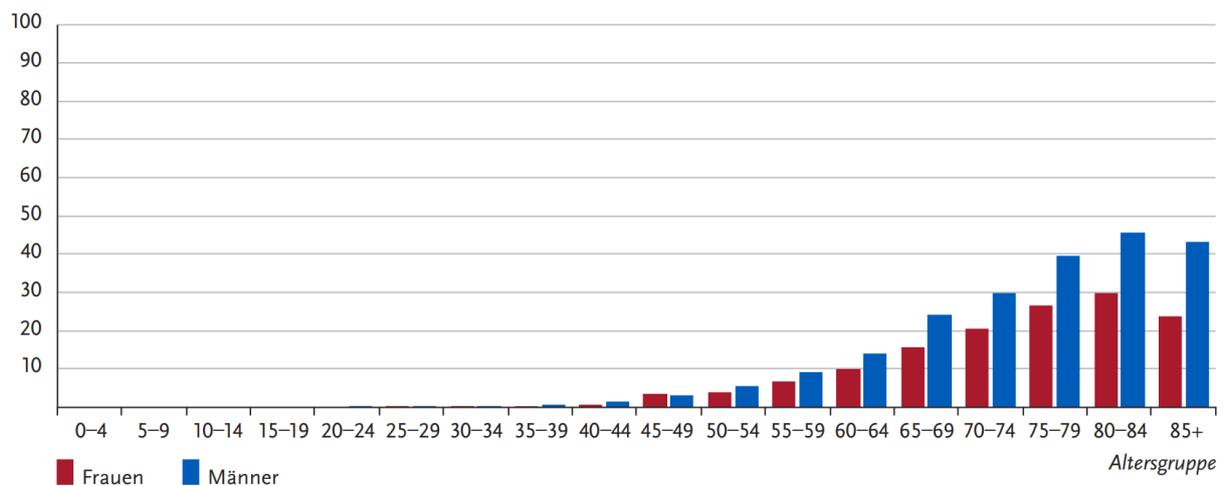
Die Angaben zum „Multiplen Myelom“ erfolgen in der Datenbank des ZfKD auf Basis der Oberdiagnose mit der ICD-10 Kodierung C90 ohne eine Aufteilung in weitere relevante Unterdiagnosen. Die ICD-10 Kodierung C90 seinerseits umfasst jedoch neben dem Multiplen Myelom (C90.0) weiterhin die Plasmazellleukämie (C90.1), das Extramedulläre Plasmazytom (C90.2) sowie das Solitäre Plasmazytom. Dabei stellt die weitaus größte Anzahl an der Diagnosegruppe C90 das Multiple Myelom mit der ICD-10 Kodierungen C90.0 dar (60). Da

zur Bestimmung der spezifischen Prävalenzen und Inzidenzen der ICD-10 Kodierung C90.0 nur eine unzureichende Informationsgrundlage hinsichtlich der Anteile an der Oberdiagnose C90 identifiziert wurde, werden für die folgende Darstellung und Prognose der Prävalenz und Inzidenz des Multiplen Myeloms die Daten des RKI aus der ZfKD-Datenbank unverändert herangezogen. Dies entspricht dem Vorgehen anderer Nutzenbewertungsverfahren im Multiplen Myelom (61). Da die Anzahl der Patienten mit einem Multiplen Myelom (C90.0) nur geringfügig von der durch die Oberdiagnose C90 erfassten Patientenzahl abweicht, stellt dieses Vorgehen eine adäquate Ableitung der relevanten Patientenpopulation sicher.

Vorbetrachtung des Multiplen Myeloms

An der Gesamtheit der verschiedenen onkologischen Erkrankungen stellen solide Tumore wie Brust-, Lungen-, und Darmkrebs den Hauptanteil dar gegenüber den selteneren hämatologischen Neoplasien (1). Innerhalb der sehr heterogenen und facettenreichen hämatologischen Neoplasien repräsentiert das Multiple Myelom hinter den Non-Hodgkin-Lymphomen und den Leukämien die dritthäufigste Erkrankung (1).

Das Multiple Myelom tritt in der Regel im höheren Lebensalter auf. Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr sind eher selten. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen steigt die Rate an Neuerkrankungen mit zunehmendem Alter an (Abbildung 3-1). Das mediane Erkrankungsalter zum Zeitpunkt der Diagnose liegt für Männer bei 72 Jahren und für Frauen bei 74 Jahren (1).

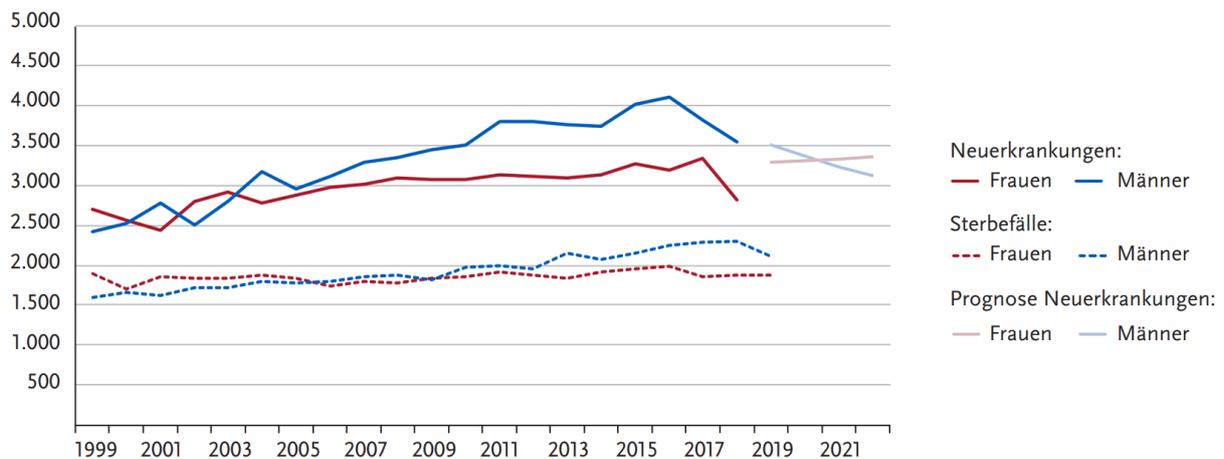


Quelle (1).

Abbildung 3-1: Altersspezifische Erkrankungsrate nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 2017-2018 je 100.000 Einwohner)

Für das Berichtsjahr 2018 beträgt die Zahl der Neuerkrankungen bei Männern 3.540 und bei Frauen 2.810 (1). Diese Angaben sind vergleichbar mit denen der Datenbankabfrage für die Inzidenz für das Berichtsjahr 2018 (Männer: 3.770, Frauen: 2.931) und 2019 (Männer: 3.741, Frauen: 2.949) (letzte Aktualisierung 13.09.2022) (62). Die absolute Zahl der Neuerkrankungsfälle und der Sterbefälle zeigt für beide Geschlechter in den letzten zehn Jahren

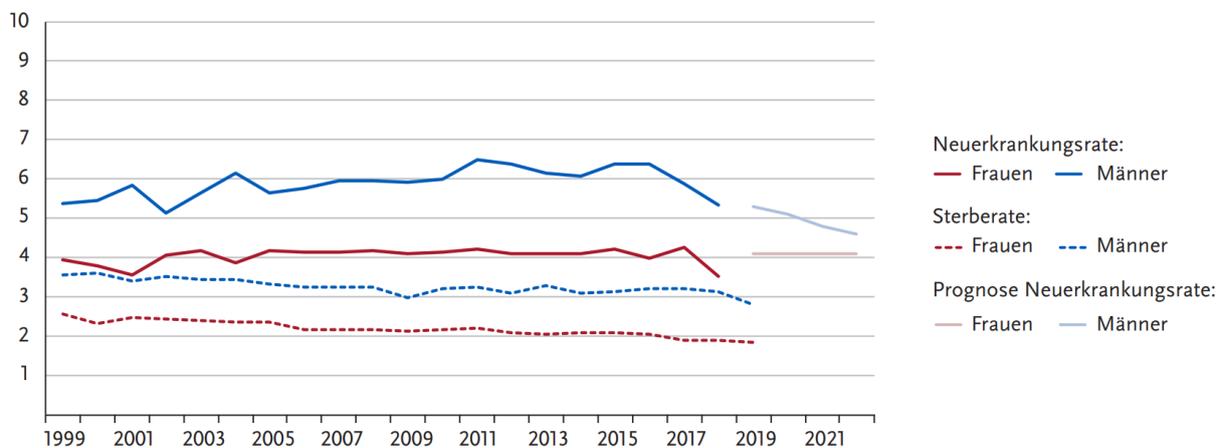
eine steigende Tendenz, in den Jahren 2017 und 2018 wurde jedoch eine geringere Anzahl an Neuerkrankungen verzeichnet als im jeweiligen Vorjahr (Abbildung 3-2).



Quelle: (1).

Abbildung 3-2: Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2018/2019).

Die altersstandardisierten Neuerkrankungs- und Sterberaten sind bei beiden Geschlechtern leicht rückläufig.



Quelle: (1).

Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Neuerkrankungs- und Sterberaten, nach Geschlecht (ICD-10 C90, Deutschland 1999-2018/2019 je 100.000 Einwohner)

Inzidenz des Multiplen Myeloms

Anhand der auf einer ZfKD-Datenbank-Abfrage basierenden und nachfolgend dargelegten Fallzahlen für die Jahre 2014 bis 2019 ist generell festzustellen, dass die Anzahl an Neuerkrankungen mit einem Multiplen Myelom seit 2017 tendenziell sinkt und in der Gesamtschau mehr Männer als Frauen von dieser hämatologischen Neoplasie betroffen sind.

In den Jahren 2014 bis 2016 hingegen stieg die Anzahl an Neuerkrankungen im Vergleich zum jeweiligen Vorjahr noch an. Für das Berichtsjahr 2019 beträgt die Anzahl der Neuerkrankungen für Frauen 2.949 und für Männer 3.741, was zu einer Gesamtzahl von 6.690 Neuerkrankungen führt (62). Für die Prognose des Jahres 2022 schätzt das RKI, dass insgesamt 6.500 Patienten neu an der Oberdiagnose ICD-10 C90 erkranken (1).

Tabelle 3-4: Inzidenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2014 bis 2019 und Prognose für das Jahr 2022

Jahr	2014	2015	2016	2017	2018	2019	Prognose des RKI für 2022
Inzidenz, Fallzahlen							
Männer	3.777	4.063	4.204	3.971	3.770	3.741	3.100
Frauen	3.166	3.290	3.204	3.184	2.931	2.949	3.400
Gesamt	6.943	7.353	7.408	7.155	6.701	6.690	6.500
Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner							
Männer	9,5	10,1	10,4	9,7	9,2	9,1	
Frauen	7,7	7,9	7,7	7,6	7,0	7,0	
Gesamt	8,6	9,0	9,1	8,7	8,1	8,1	
Abkürzungen: RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quelle: Datenbankabfrage ZfKD vom 23.05.2023 – Inzidenz; Fallzahl (62) bzw. Rohe Rate (63) pro 100.000 Einwohner in Deutschland; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-85+; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2014-2019. Quelle: Prognose 2022 (1)							

In Übereinstimmung mit den zuletzt sinkenden Inzidenzen in den Jahren 2017 bis 2019 prognostiziert das RKI für das Jahr 2022 eine geringere Anzahl an Neuerkrankungen als im Jahr 2019 und geht demnach in seiner Prognose von einer Minderungsrate aus. Diese prognostische 1-Jahres-Inzidenz wird im weiteren Vorgehen neben einer Fortschreibung ab dem Berichtsjahr 2019 zur Herleitung einer Prognose für die folgenden 5 Jahre verwendet. In Tabelle 3-6 wird aus den Daten des ZfKD eine Änderungsrate errechnet, die zur Prognose der Inzidenzen bis 2028 herangezogen werden.

Prävalenz des Multiplen Myeloms

Zur Darstellung der Prävalenz wurde die 5-Jahres-Prävalenz der Oberdiagnose ICD-10 C90 aus der ZfKD-Datenbank herangezogen. Die 5-Jahres-Prävalenz bezeichnet hierbei die Anzahl der zum Ende des jeweiligen angegebenen Jahres noch lebenden Patienten, die innerhalb der vorherigen 5 Jahre erstmal erkrankt sind. Für das Berichtsjahr 2019 beläuft sich die Anzahl der Erkrankten auf 12.383 Männer und 9.529 Frauen, sodass die Gesamtzahl der Erkrankten insgesamt 21.912 beträgt (64).

Tabelle 3-5: 5-Jahres-Prävalenz des Multiplen Myeloms (ICD-10 C90) für die Jahre 2014 bis 2019 (Fallzahlen und Rohe Rate pro 100.000 Einwohner)

Jahr	2014	2015	2016	2017	2018	2019
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen						
Männer	11.482	11.944	12.333	12.384	12.480	12.383
Frauen	9.575	9.879	9.849	9.888	9.861	9.529
Gesamt	21.057	21.823	22.182	22.272	22.341	21.912
5-Jahres-Prävalenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner						
Männer	28,8	29,5	30,3	30,3	30,5	30,2
Frauen	23,1	23,7	23,5	23,6	23,4	22,6
Gesamt	26,0	26,6	26,9	27,0	27,0	26,4
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten Quelle: Datenbankabfrage ZfKD vom 23.05.2023 – 5-Jahres-Prävalenz; Fallzahl (64) bzw. Rohe Rate (65) pro 100.000 Einwohner in Deutschland; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-85+; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2014-2019						

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

Prognose der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz bis zum Jahr 2028

Zur Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms für die nächsten 5 Jahre liegen für Deutschland keine aktuellen Quellen wie Krebsregister oder entsprechende Primärliteratur vor. Zur Schätzung der zukünftigen Neuerkrankungen und Erkrankungen werden aus diesem Grunde die jährlichen Steigerungsraten der Inzidenz und der 5-Jahres-Prävalenz, basierend auf den Daten des RKI zu den Jahren 2014 bis 2019, ermittelt und zur Prognose herangezogen.

Auf Basis der Fallzahlen von 2014 bis 2019 ergibt sich für die Inzidenz eine Minderungsrate von -0,74 % (Tabelle 3-6). Im Vergleich zu der für 2019 berichteten Fallzahl von 6.690 spiegelt diese den durch das RKI für 2022 prognostizierten leichten Rückgang der Neuerkrankungen auf 6.500 wider. Für die Minderungsrate der Inzidenz lässt sich, verglichen mit der Steigerungsrate von 0,11 % aus dem Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idecabtagen vicleucel (Vorgangsnummer: 2022-01-01-D-779), eine leicht abnehmende Veränderung aufgrund der bereits genannten, zuletzt sinkenden Neuerkrankungen feststellen (61).

Für die Änderung der 5-Jahres-Prävalenz wird eine jährliche Steigerungsrate von 0,80 % herangezogen (Tabelle 3-6). Verglichen mit der im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Idecabtagen vicleucel (Vorgangsnummer: 2022-01-01-D-779) ermittelten jährlichen Steigerungsrate der 10-Jahres-Prävalenz von 2,40 % ist weiterhin eine geringe Zunahme der Prävalenz festzustellen (61).

Grundsätzlich bestehen bei der Herleitung einer Steigerungsrate Unsicherheiten, die sowohl zu einer Über- als auch zu einer Unterschätzung führen können (Tabelle 3-7). In der vorliegenden Berechnung ergeben sich vor allem Unsicherheiten aufgrund jährlicher Schwankungen in den vom ZfKD berichteten Neuerkrankungen, die sich auch in stärkeren Anpassungen der Prognosen des RKI niederschlagen (vergl. (1) und (66)). Auf der Basis der Datenquellen kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die ermittelten Zahlen die Entwicklung der Fallzahlen adäquat abbilden. Als Berechnungsgrundlage für die Fortschreibung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz wird zum einen das Berichtsjahr 2019 für Prävalenz und Inzidenz und zum anderen die Prognose zur Inzidenz des RKI für das Jahr 2022 herangezogen (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Fortgeschriebene Inzidenz und Prävalenz des Multiplen Myeloms für die Jahre 2019-2028

Jahr	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Änderung	Inzidenz auf Basis des Jahres 2019 fortgeschrieben									
-0,74 %	6.690	6.640	6.591	6.543	6.494	6.446	6.398	6.351	6.304	6.257
Änderung	Inzidenz auf Basis der Prognose für 2022 fortgeschrieben									
-0,74 %				6.500	6.452	6.404	6.357	6.310	6.263	6.217
Steigerung	Prävalenz auf Basis des Jahres 2019 fortgeschrieben									
0,80 %	21.912	22.087	22.264	22.442	22.622	22.803	22.985	23.169	23.354	23.541
<p>Jährliche Steigerungsrate Inzidenz (2014-2019)</p> $= \sqrt[5]{\frac{\text{Inzidenz 2019}}{\text{Inzidenz 2014}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{6.690}{6.943}} - 1 = 0,9926 - 1 = -0,74 \%$ <p>Prognose Inzidenz (auf Basis des Jahres 2019): = <i>Inzidenz 2019</i> × 0,9926ⁿ Prognose Inzidenz (auf Basis des Jahres 2022): = <i>Inzidenz 2022</i> × 0,9926ⁿ Quelle: Datenbankabfrage ZfKD vom 23.05.2023 (62) – Inzidenz; Fallzahl; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-85+; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2014-2019 – eigene Berechnung (67)</p>										
<p>Jährliche Steigerungsrate Prävalenz (2014-2019)</p> $= \sqrt[5]{\frac{\text{Prävalenz 2019}}{\text{Prävalenz 2014}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{21.912}{21.057}} - 1 = 1,0080 - 1 = 0,80 \%$ <p>Prognose Prävalenz (auf Basis des Jahres 2019): = <i>Prävalenz 2019</i> × 1,0080ⁿ Quelle: Datenbankabfrage ZfKD vom 23.05.2023 (64) – 5-Jahres-Prävalenz; Fallzahl; Gewählte Filter: Altersgruppen 0-75+; Diagnose Multiples Myelom (C90); Geschlecht: weiblich und männlich; Jahre 2014-2019 – eigene Berechnungen (67)</p>										

Ausgehend vom Berichtsjahr 2019 liegt die auf Basis der Minderungsrate von -0,74 % ermittelte Inzidenz für das aktuelle Jahr 2023 bei 6.494 Neuerkrankungen und für das letzte Jahr 2022 bei 6.543 Neuerkrankungen. Diese Prognosen liegen somit nah an der durch das RKI für 2022 prognostizierten Inzidenz von 6.500. Werden die Werte auf Basis des Berichtsjahrs 2019 bis ins Jahr 2028 fortgeschrieben, resultieren daraus 6.257 Neuerkrankungen pro Jahr. Eine Fortschreibung der Werte basierend auf der Prognose des RKI für das Jahr 2022 resultiert in 6.217 Neuerkrankungen im Jahr 2028 (Tabelle 3-6).

Auf Basis der für die 5-Jahres-Prävalenz berechneten Steigerungsrate von 0,80 % ergibt sich für das aktuelle Jahr 2023 eine 5-Jahres-Prävalenz von 22.622 (Tabelle 3-6). Für die 5-Jahres-Prävalenz liegen keine Prognosen des RKI vor, sodass lediglich das Berichtsjahr 2019 als Berechnungsgrundlage zur Fortschreibung dient und keine weiteren Referenzwerte herangezogen werden können. Eine Fortschreibung dieser Berechnung ergibt für das Jahr 2028 eine Prognose von 23.541 Patienten.

Tabelle 3-7: Zusammenfassung zur Unsicherheit der Schätzungen in Abschnitt 3.2.3

1-Jahres-Inzidenz	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angaben beruhen auf den Daten des RKI und des ZfKD • Schätzung, keine Zählung • Mangelnde Vollzähligkeit der Krebsregistermeldungen • Datenstand aus dem Jahr 2019 erfordert Hochrechnung auf das aktuelle Jahr
5-Jahres-Prävalenz	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Angaben beruhen auf den Daten des ZfKD • Schätzung, keine Zählung • Mangelnde Vollzähligkeit der Krebsregistermeldungen • Datenstand aus dem Jahr 2019 erfordert Hochrechnung auf das aktuelle Jahr
Prognose der Inzidenz bis zum Jahr 2028	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fortschreibung beruht auf Zahlen, die ihrerseits unter- oder überschätzt sein können • Für den Rückgang der Inzidenz Fallzahlen in den Jahren 2017-2019 wird vom RKI keine Begründung angeboten
Prognose der Prävalenz bis zum Jahr 2028	<p>Sowohl Unter- als auch Überschätzung möglich</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Berechnungen beruhen auf Basis der Annahme einer Steigerungsrate errechnet aus den Prävalenzen aus 2014-2019 • Fortschreibung beruht auf Zahlen, die ihrerseits unter- oder überschätzt sein können
Abkürzungen: RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten	

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 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 3-8: 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)
Teclistamab (Tecvayli®)	ca. 1.375 bis 1.489 Patienten (ca. 1.432 Patienten im Mittel)	ca. 1.210 bis 1.310 Patienten (ca. 1.260 Patienten im Mittel)
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung Quelle: Eigene Berechnung (67)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 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 umfasst erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen IMiD, einen PI und einen Anti-CD38-Antikörper, und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Zur Quantifizierung der Zielpopulation sind keine direkten, publizierten Zahlen verfügbar. Es liegt allerdings ein Nutzenbewertungsverfahren in der gegenständlichen Indikation vor, aus dem sich die Größe der Zielpopulation übertragen lässt. Zur Bestimmung der Zielpopulation, wird daher der G-BA-Beschluss zur Nutzenbewertung von Ciltacabtagene Autoleucel (Vorgangsnummer: 2023-02-15-D-919) aus dem Jahr 2023 herangezogen (68).

G-BA Beschluss

Mit dem Beschluss im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Ciltacabtagene Autoleucel (Vorgangsnummer: 2023-02-15-D-919) am 17.08.2023 liegt eine aktuelle Bewertung des G-BA vor, aus der die relevante GKV-Zielpopulation abgeleitet werden kann. In dem gegenständlichen Beschluss umfasst die Anzahl der GKV-Patienten gemäß der Zulassung von Ciltacabtagene Autoleucel ca. 1.210 bis 1.310 Patienten (68).

Bestimmung der Zielpopulation 2023

Abschließend muss die GKV-Zielpopulation auf die Gesamtbevölkerung in der Bundesrepublik Deutschland hochgerechnet werden. Basierend auf einer Bevölkerungszahl in der Bundesrepublik Deutschland von 84,4 Millionen (Stand 21.12.2022) (69) und 74,3 Millionen Versicherten in der GKV im Dezember 2022 (70) ergibt sich ein Anteil der Versicherten in der GKV an der Gesamtbevölkerung von 88,0 % (Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Anteil GKV-Versicherter in Deutschland im Jahr 2022

2022	
Gesamtbevölkerung Deutschlands ^a	84.358.845
GKV-Versicherte insgesamt ^b	74.271.046
Anteil GKV-Versicherter %	88,0 %
a: basierend auf den Daten des Statistischen Bundesamtes (69)	
b: basierend auf den Daten des Bundesministeriums für Gesundheit (70)	
Abkürzungen GKV: Gesetzliche Krankenversicherung	
Quelle: Eigene Berechnungen (67)	

Basierend auf einer GKV-Zielpopulation von ca. 1.210 bis 1.310 Patienten resultiert damit eine Zielpopulation in Höhe von ca. 1.375 bis 1.489 Patienten (Tabelle 3-8).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 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 3-10: 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
Teclistamab (Tecvayli®)	Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasominhibitor sowie einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben	Kein Beleg für einen Zusatznutzen	ca. 1.210 bis 1.310 Patienten
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quelle: Eigene Berechnungen (67)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Teclistamab wurde in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

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.

Um die zu bewertende Erkrankung und die Zielpopulation zu charakterisieren sowie den therapeutischen Bedarf darzulegen, werden für die Informationsbeschaffung der Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 sowohl medizinische Leitlinien und Handbücher als auch Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften herangezogen.

Für die in Abschnitt 3.2.3 abgeleitete Prävalenz und Inzidenz des zu bewertenden Anwendungsgebietes werden die im ZfKD am RKI zusammengefassten Landesdaten herangezogen. Sowohl Prävalenz als auch Inzidenz für die Diagnose ICD-10 C90 sind öffentlich aus der Datenbank abrufbar. Die Prognose der 5-Jahres-Prävalenz für das Multiple Myelom bis zum Jahr 2028 basiert auf den Daten der Datenbank des ZfKD. Die Prognose für die 1-Jahres-Inzidenz für das Multiple Myelom bis zum Jahr 2028 wird ausgehend von der vom RKI gemachten Prognose für das Jahr 2022, die in der öffentlich zugänglichen Gesundheitsberichterstattung des Bundes aufgeführt ist, berechnet.

Zur Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde zudem der Beschluss zur Nutzenbewertung des G-BA zum Wirkstoff Ciltacabtagene Autoleucel (68) herangezogen.

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. RKI. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Zentrum für Krebsregisterdaten (GEKID). Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. 2021 [abgerufen am: 04.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile.
2. Landgren O, Kyle RA, Pfeiffer RM, Katzmann JA, Caporaso NE, Hayes RB, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study. *Blood*. 2009;113(22):5412-5417.
3. Rajkumar SV, Landgren O, Mateos MV. Smoldering multiple myeloma. *Blood*. 2015;125(20):3069-3075.
4. Mateos MV, Kumar S, Dimopoulos MA, Gonzalez-Calle V, Kastritis E, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group risk stratification model for smoldering multiple myeloma (SMM). *Blood Cancer J*. 2020;10(10):102.
5. Blum A, Bazou D, O'Gorman P. Smoldering multiple myeloma: prevalence and current evidence guiding treatment decisions. *Blood Lymphat Cancer*. 2018;8:21-31.
6. Bianchi G, Kyle RA, Larson DR, Witzig TE, Kumar S, Dispenzieri A, et al. High levels of peripheral blood circulating plasma cells as a specific risk factor for progression of smoldering multiple myeloma. *Leukemia*. 2013;27(3):680-685.
7. Bertamini L, D'Agostino M, Gay F. MRD Assessment in Multiple Myeloma: Progress and Challenges. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021;16(2):162-171.
8. Mack EKM, Hartmann S, Ross P, Wollmer E, Mann C, Neubauer A, et al. Monitoring multiple myeloma in the peripheral blood based on cell-free DNA and circulating plasma cells. *Ann Hematol*. 2022;101(4):811-824.
9. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2007;138(5):563-579.
10. Eby CS. Bleeding and thrombosis risks in plasma cell dyscrasias. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007:158-164.
11. Mukkamalla SKR, Malipeddi D. Myeloma Bone Disease: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(12).
12. Girard LP, Soekojo CY, Ooi M, Poon LM, Chng WJ, de Mel S. Immunoglobulin M Paraproteinaemias. *Cancers (Basel)*. 2020;12(6).
13. Kwaan HC. Hyperviscosity in plasma cell dyscrasias. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2013;55(1):75-83.
14. Leavell Y, Shin SC. Paraproteinemias and Peripheral Nerve Disease. *Clin Geriatr Med*. 2021;37(2):301-312.

15. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien Amyloidose (Leichtketten (AL) – Amyloidose)*. Stand: November 2022. 2022 [abgerufen am: 27.06.2023]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/amyloidose-leichtketten-al-amyloidose/@@guideline/html/index.html>.
16. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Krebshilfe; AWMF). *S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge für Patienten mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) oder Multiplem Myelom, Langversion 1.0, 2022, AWMF-Registernummer: 018/035OL*. 2022 [abgerufen am: 27.06.2023]. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Multiples_Myelom/LL_Multiples_Myelom_Langversion_1.0.pdf.
17. Bladé J, Rosiñol L. *Complications of multiple myeloma*. Hematol Oncol Clin North Am. 2007;21(6):1231-1246, xi.
18. Terpos E, Berenson J, Raje N, Roodman GD. *Management of bone disease in multiple myeloma*. Expert Rev Hematol. 2014;7(1):113-125.
19. Dispenzieri A, Kyle RA. *Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders*. Best Pract Res Clin Haematol. 2005;18(4):673-688.
20. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G, et al. *International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation*. J Clin Oncol. 2014;32(6):587-600.
21. Sternlicht H, Glezerman IG. *Hypercalcemia of malignancy and new treatment options*. Ther Clin Risk Manag. 2015;11:1779-1788.
22. Menè P, Moioli A, Stoppacciaro A, Lai S, Festuccia F. *Acute Kidney Injury in Monoclonal Gammopathies*. J Clin Med. 2021;10(17).
23. Shah N, Rochlani Y, Pothineni NV, Paydak H. *Burden of arrhythmias in patients with multiple myeloma*. Int J Cardiol. 2016;203:305-306.
24. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E, et al. *Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011*. Br J Haematol. 2011;154(1):76-103.
25. Antoine-Pepeljuginoski C, Braunstein MJ. *Management of Newly Diagnosed Elderly Multiple Myeloma Patients*. Curr Oncol Rep. 2019;21(7):64.
26. Willan J, Eyre TA, Sharpley F, Watson C, King AJ, Ramasamy K. *Multiple myeloma in the very elderly patient: challenges and solutions*. Clin Interv Aging. 2016;11:423-435.
27. DGHO. *Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V., Onkopedia Leitlinien Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)*. Stand: Juli 2021. 2021 [abgerufen am: 04.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/monoklonale-gammopathie-unklarer-signifikanz-mgus/@@guideline/html/index.html>.
28. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-548.
29. Majer IM, Castaigne JG, Palmer S, DeCosta L, Campioni M. *Modeling Covariate-Adjusted Survival for Economic Evaluations in Oncology*. Pharmacoeconomics. 2019;37(5):727-737.
30. Rajkumar SV. *Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. Am J Hematol. 2013;88(3):226-235.

31. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, Crowley JJ, Barlogie B, Blade J, et al. *International staging system for multiple myeloma*. J Clin Oncol. 2005;23(15):3412-3420.
32. Kumar SK, Therneau TM, Gertz MA, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajkumar SV, et al. *Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma*. Mayo Clin Proc. 2004;79(7):867-874.
33. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, Morgan G, Richardson PG, Crowley J, et al. *Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study*. Leukemia. 2012;26(1):149-157.
34. Moreau P, Joshua D, Chng WJ, Palumbo A, Goldschmidt H, Hajek R, et al. *Impact of prior treatment on patients with relapsed multiple myeloma treated with carfilzomib and dexamethasone vs bortezomib and dexamethasone in the phase 3 ENDEAVOR study*. Leukemia. 2017;31(1):115-122.
35. Goldschmidt H, Raab MS, Neben K, Weisel K, Schmidt-Wolf IGH. *Strategien beim rezidivierten/refraktären multiplen Myelom*. Der Onkologe. 2014;20:250-256.
36. Borrello I. *Can we change the disease biology of multiple myeloma?* Leuk Res. 2012;36 Suppl 1(0 1):S3-12.
37. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. *Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice*. Br J Haematol. 2016;175(2):252-264.
38. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. *International uniform response criteria for multiple myeloma*. Leukemia. 2006;20(9):1467-1473.
39. 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.
40. Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. *Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1*. Blood. 2011;117(18):4691-4695.
41. Ghandili S, Weisel KC, Bokemeyer C, Leyboldt LB. *Current Treatment Approaches to Newly Diagnosed Multiple Myeloma*. Oncol Res Treat. 2021;44(12):690-699.
42. Ding H, Xu J, Lin Z, Huang J, Wang F, Yang Y, et al. *Minimal residual disease in multiple myeloma: current status*. Biomark Res. 2021;9(1):75.
43. Facon T, Kumar SK, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. *Daratumumab, lenalidomide, and dexamethasone versus lenalidomide and dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma (MAIA): overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial*. The Lancet Oncology. 2021;22(11):1582-1596.
44. Goldschmidt H. *[Multiple myeloma-soon curable?]*. Internist (Berl). 2021;62(5):562-570.
45. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, Richardson PG, Hulin C, Tosi P, et al. *Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis*. J Clin Oncol. 2017;35(29):3279-3289.
46. Jackson GH, Davies FE, Pawlyn C, Cairns DA, Striha A, Collett C, et al. *Lenalidomide maintenance versus observation for patients with newly diagnosed multiple myeloma (Myeloma XI): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial*. The Lancet Oncology. 2019;20(1):57-73.
47. Bird SA, Boyd K. *Multiple myeloma: an overview of management*. Palliat Care Soc Pract. 2019;13:1178224219868235.

48. Engelhardt M, Ihorst G, Singh M, Rieth A, Saba G, Pellan M, et al. *Real-World Evaluation of Health-Related Quality of Life in Patients With Multiple Myeloma From Germany*. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021;21(2):e160-e175.
49. EMA. *European Medicines Agency. Assessment report Tecvayli. International non-proprietary name: teclistamab*. 2022 [abgerufen am: 03.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tecvayli-epar-public-assessment-report_en.pdf.
50. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie MajesTEC-1 (Kohorte RP2D nicht-BCMA vortherapiert - Kohorte A und B)*. Datenschnitt 16.03.2022. 2023.
51. van de Donk NWCJ, Moreau P, Garfall AL, Bhutani M, Oriol A, Nooka AK, et al. *Long-term follow-up from MajesTEC-1 of teclistamab, a B-cell maturation antigen (BCMA) x CD3 bispecific antibody, in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM)*. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16_suppl):8011-8011.
52. Facon T, Kumar S, Plesner T, Orłowski RZ, Moreau P, Bahlis N, et al. *Daratumumab plus Lenalidomide and Dexamethasone for Untreated Myeloma*. N Engl J Med. 2019;380(22):2104-2115.
53. Moreau P, Attal M, Hulin C, Arnulf B, Belhadj K, Benboubker L, et al. *Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study*. Lancet. 2019;394(10192):29-38.
54. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie MajesTEC-1 (Kohorte RP2D BCMA vortherapiert - Kohorte C)*. Datenschnitt 16.03.2022. 2023.
55. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie MajesTEC-1 (Kohorte RP2D BCMA vortherapiert - Kohorte C)*. AESI. Datenschnitt 16.03.2022. 2023.
56. Mohan M, Chakraborty R, Bal S, Nellore A, Baljevic M, D'Souza A, et al. *Recommendations on prevention of infections during chimeric antigen receptor T-cell and bispecific antibody therapy in multiple myeloma*. Br J Haematol. 2023.
57. Frerichs K, Verkleij C, Mateos MV, Zweegman S, Groen K, Kuipers I, et al. *Abstract: P1506. TECLISTAMAB REDUCES POLYCLONAL IMMUNOGLOBULIN LEVELS AND IMPAIRS VACCINATION RESPONSES IN HEAVILY PRETREATED MM PATIENTS*. Abstract Type: Poster Presentation 2023. p. 1-2. https://library.ehaweb.org/eha/2023/eha2023-congress/385954/kristine.frerichs.teclistamab.reduces.polyclonal.immunoglobulin.levels.and.html?f=menu%3D16%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D2%2Ace_id%3D2489%2Aot_id%3D27906%2Atrend%3D4016%2Amarker%3D4178.
58. Usmani SZ, Karlin L, Benboubker L, Nahi H, San-Miguel J, Trancucci D, et al. *Durability of responses with biweekly dosing of teclistamab in patients with relapsed/refractory multiple myeloma achieving a clinical response in the majesTEC-1 study*. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16_suppl):8034-8034.
59. van de Donk NWCJ, Garfall AL, Benboubker L, Uttervall K, Groen K, Rosiñol L, et al. *Evaluation of prophylactic tocilizumab (toci) for the reduction of cytokine release syndrome (CRS) to inform the management of patients (pts) treated with teclistamab in MajesTEC-1*. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(16_suppl):8033-8033.
60. Janssen-Cilag GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Daratumumab (Darzalex®). Modul 3 A. Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, die für eine autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet sind*.

- 2020 [abgerufen am: 27.06.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3530/2020-02-14_Modul3A_Daratumumab.pdf.
61. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Idecabtagen vicleucel (Abecma). Modul 3 A. Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens drei vorausgegangene Therapien, einschließlich eines Immunmodulators, eines Proteasominhibitors und eines Anti-CD38-Antikörpers, erhalten und unter der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.* 2021 [abgerufen am: 27.06.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5387/2021_12_28_Modul3A_Idecabtagen_vicleucel.pdf.
62. ZfKD. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Datenbankabfrage zur Inzidenz, Fallzahlen des Multiplen Myeloms (C90). Jahre: 2014 – 2019.* 2022 [abgerufen am: 23.05.2023]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html.
63. ZfKD. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Datenbankabfrage zur Inzidenz, Rohe Rate des Multiplen Myeloms (C90). Jahre: 2014 – 2019.* 2022 [abgerufen am: 23.05.2023]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
64. ZfKD. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Datenbankabfrage zur Prävalenz, Fallzahlen des Multiplen Myeloms (C90). Jahre: 2014 – 2019.* 2022 [abgerufen am: 23.05.2023]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
65. ZfKD. Zentrum für Krebsregisterdaten. *Datenbankabfrage zur Prävalenz, Rohe Rate des Multiplen Myeloms (C90). Jahre: 2014 – 2019.* 2022 [abgerufen am: 23.05.2023]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html.
66. RKI. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. *Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe.* 2019 [abgerufen am: 04.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/vergangene_ausgaben/downloads/krebs_in_deutschland_12.pdf?__blob=publicationFile.
67. Janssen-Cilag GmbH. *Herleitung der Zielpopulation für Teclistamab bei erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem Multiplem Myelom.* 2023.
68. G-BA. 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) Ciltacabtagen autoleucel (rezidiertes / refraktäres Multiples Myelom, nach mind. 3 Vortherapien).* 2023 [abgerufen am: 22.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6126/2023-08-17_AM-RL-XII_Ciltacabtagen%20autoleucel_D-919.pdf.
69. Destatis. Statistisches Bundesamt. *Bevölkerungsstand – Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht 2022.* 2022 [abgerufen am: 21.06.2023]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

[Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2022_bf.pdf).

70. BMG. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Monatswerte Januar – Dezember 2022. 2023 [abgerufen am: 27.06.2023]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Dezember_2022_bf.pdf.

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 3-11 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 3-11: 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)
Teclistamab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	Kontinuierlich in wöchentlichen/zweiwöchentlichen Zyklen (7/14 Tage): Teclistamab 1,5 mg/kg s.c. <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1: Tag 1: 0,06 mg/kg s.c. Tag 3: 0,3 mg/kg s.c. Tag 5: 1,5 mg/kg s.c. Ab Tag 12: 1 × wöchentlich 1,5 mg/kg subkutan Ab Monat 7: 1 × wöchentlich 1,5 mg/kg s.c. oder 1 × zweiwöchentlich 1,5 mg/kg s.c. <u>Folgejahre:</u> 1 × wöchentlich 1,5 mg/kg s.c. oder 1 × zweiwöchentlich 1,5 mg/kg s.c.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 54 bei wöchentlicher Gabe oder 41 bei zweiwöchentlicher Gabe ab dem 7. Monat <u>Folgejahre:</u> 52 bei wöchentlicher Gabe oder 26 bei zweiwöchentlicher Gabe	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 1 <u>Folgejahre:</u> 1

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)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich			
<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>				
Abkürzungen: kg: Kilogramm; mg: Milligramm; s.c.: subkutan				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-11 ist der zu bewertende Wirkstoff Teclistamab aufgeführt. Die Angaben zum Behandlungsmodus sowie den Behandlungstagen von Teclistamab basieren auf der Fachinformation von Teclistamab (1). Bei einer kontinuierlichen Behandlung wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen. Die Anzahl an Behandlungstagen entspricht den Infusionstagen.

Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA legt folgende zVT für das gegenständliche Anwendungsgebiet fest:

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 (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason
- Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason

- Lenalidomid + Dexamethason
- Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason
- Pomalidomid + Dexamethason (nur für Personen mit Krankheitsprogression unter der letzten Therapie)
- Cyclophosphamid (in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln)
- Melphalan
- Doxorubicin
- Carmustin (in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison)
- Vincristin
- Dexamethason
- Prednisolon
- Prednison
- Best-Supportive-Care

unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.

Die Kosten der zVT sind patientenindividuell unterschiedlich. Dementsprechend werden im Folgenden die Kosten der einzelnen Therapieoptionen der zVT nicht weiter aufgeschlüsselt.

Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels

Teclistamab

Die Behandlung mit Teclistamab erfolgt subkutan bei einer Dosierung von 1,5 mg/kg Körpergewicht (KG). Die Behandlung soll gemäß eines Step-up Dosierungsschemas eingeleitet werden. Teclistamab wird am ersten Tag mit einer Dosierung von 0,06 mg/kg, am dritten Tag mit einer Dosierung von 0,3 mg/kg und am fünften Tag mit einer Dosierung von 1,5 mg/kg einmalig und ab dem zwölften Tag mit einer Dosierung von 1,5 mg/kg wöchentlich bis zur Krankheitsprogression oder bis zu einer inakzeptablen Toxizität verabreicht (1). Bei Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten auf die Behandlung mit Teclistamab ansprechen (komplettes Ansprechen oder besser), kann eine reduzierte Dosierungshäufigkeit von 1,5 mg/kg s.c. alle zwei Wochen in Betracht gezogen werden (1). Im ersten Behandlungsjahr fallen somit insgesamt 54 und im Fall einer reduzierten Dosierungshäufigkeit ab dem 7. Monat 41 Zyklen an. In den Folgejahren fallen insgesamt 52 Zyklen und im Fall einer reduzierten Dosierungshäufigkeit 26 Zyklen an.

Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientenindividuell unterschiedlich

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 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

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

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 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: 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			
Teclistamab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	Kontinuierlich in wöchentlichen/zweiwöchentlichen Zyklen (7/14 Tage): oder Teclistamab 1,5 mg/kg s.c. <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> Woche 1: Tag 1: 0,06 mg/kg s.c. Tag 3: 0,3 mg/kg s.c. Tag 5: 1,5 mg/kg s.c. Ab Tag 12: 1 × wöchentlich 1,5 mg/kg subkutan Ab Monat 7: 1 × wöchentlich 1,5 mg/kg s.c. oder 1 × zweiwöchentlich 1,5 mg/kg s.c. <u>Folgejahre:</u> 1 × wöchentlich 1,5 mg/kg s.c. oder 1 × zweiwöchentlich 1,5 mg/kg s.c.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 54 bei wöchentlicher Gabe oder 41 bei zweiwöchentlicher Gabe ab dem 7. Monat <u>Folgejahre:</u> 52 bei wöchentlicher Gabe oder 26 bei zweiwöchentlicher Gabe
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich		
<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</i>			

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
<i>ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i> Abkürzungen: kg: Kilogramm; mg: Milligramm; s.c.: subkutan			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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				
Teclistamab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 54 bei wöchentlicher Gabe oder 41 bei zweiwöchentlicher Gabe ab dem 7. Monat <u>Folgejahre:</u> 52 bei wöchentlicher	<u>Subkutan:</u> 1,5 mg/kg KG × 77,7 kg = 116,55 mg	<u>Subkutan:</u> <u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 8.016 mg bei wöchentlicher Gabe oder 6.027 mg bei zweiwöchentlicher Gabe ab dem 7. Monat <u>Folgejahre:</u>

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)
	inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	Gabe oder 26 bei zweiwöchentlicher Gabe		7.956 mg bei wöchentlicher Gabe oder 3.978 mg bei zweiwöchentlicher Gabe
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich			
Abkürzungen: kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm.; s.c.: subkutan				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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).

Zur Berechnung des Verbrauchs in Abhängigkeit von KG oder KOF wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Statistik „Mikrozensus – Fragen zur Gesundheit 2021“ (2) zugrunde gelegt. Das durchschnittliche KG ist dort mit 77,7 kg beschrieben.

Zu bewertendes Arzneimittel

Teclistamab

Teclistamab wird mit einer Dosierung von 1,5 mg/kg KG subkutan verabreicht. Bei einem Gewicht von 77,7 kg ergeben sich 116,55 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus einer 1,7-ml-Durchstechflasche (DFL) entnommen werden. Im ersten Behandlungsjahr wird die Step-up Dosis 1 am Tag 1 mit einer Dosierung von 0,06 mg/kg und die Step-up Dosis 2 am Tag 3 mit einer Dosierung von 0,3 mg/kg verabreicht (1). Bei einem Gewicht von 77,7 kg ergeben sich 4,66 mg bei Step-up Dosis 1 und 23,31 mg bei Step-up Dosis 2. Die Mengen von 4,66 mg und 23,31 mg können jeweils aus einer 3-ml-DFL entnommen werden. Bei 54 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 8.016 mg mg und bei 41 Behandlungstagen im Fall einer reduzierten Dosierungshäufigkeit ab dem 7. Monat ein Verbrauch von 6.027 mg. In

den Folgejahren werden bei 52 Gaben 7.956 mg verbraucht und bei reduzierter Dosierungshäufigkeit 26 Gaben und somit 3.978 mg.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenindividuell unterschiedlich

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis 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		
Teclistamab	1.311,51 € (Tecvayli [®] , 10mg/ml, N1, 1 St)	1.186,10 € (2,00 € ^a ; 123,41 € ^b)
Teclistamab	6.486,15 € (Tecvayli [®] , 90mg/ml, N1, 1 St)	5.854,78 € (2,00 € ^a ; 629,37 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich	
a: Apothekenrabatt gemäß § 130 Abs. 1a SGB V (2,00 € pro Packung für verschreibungspflichtige Präparate) b: Herstellerrabatt gemäß § 130a Abs. 1 und 1b SGB V in Höhe von 12 % für patentgeschützte nicht festbetragsgebundene Produkte des pharmazeutischen Unternehmens Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; mg: Milligramm; ml: Milliliter; N: Normgröße; SGB: Sozialgesetzbuch; St: Stück		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenverkaufspreis (AVP) notiert. Diese beinhalten den Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1a Sozialgesetzbuch (SGB) V in Höhe von 2,00 € und den Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und Abs. 1b SGB V für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel. Die Preise basieren auf Angaben aus der Lauer-Taxe (Stand: 01.09.2023) (3).

Kosten des zu bewertenden Arzneimittels

Teclistamab

Zur Errechnung des Netto-AVP der 10 mg/ml Injektionslösung von Teclistamab (Tecvayli®) wird der Apothekenrabatt in Höhe von 2,00 € sowie der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und Abs. 1b SGB V für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 123,41 € in Abzug gebracht.

10 mg/ml (1 Stück): $1.311,51 \text{ €} - 2,00 \text{ €} - 123,41 \text{ €} = 1.186,10 \text{ €}$

Zur Errechnung des Netto-AVP der 90 mg/ml Injektionslösung von Teclistamab (Tecvayli®) wird der Apothekenrabatt in Höhe von 2,00 € sowie der Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 und Abs. 1b SGB V für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel in Höhe von 629,37 € in Abzug gebracht.

90 mg/ml (1 Stück): $6.486,15 \text{ €} - 2,00 \text{ €} - 629,37 \text{ €} = 5.854,78 \text{ €}$

Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Patientenindividuell unterschiedlich

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 3-15 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 3-15: 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				
Teclistamab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	Zusätzliche notwendige GKV-Leistung: Prämedikation: Kortikosteroid (z.B. Dexamethason 16 mg i.v. oder p.o.)	1 × vor s.c. Injektion mit Teclistamab im Step-up Dosierungsschema	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 54 bei wöchentlicher Gabe oder 41 bei zweiwöchentlicher Gabe ab dem 7. Monat <u>Folgejahre:</u> 52 bei wöchentlicher Gabe oder 26 bei zweiwöchentlicher Gabe
		Zusätzliche notwendige GKV-Leistung: Prämedikation: Antihistaminikum (z.B. Diphenhydramin 50 mg i.v. oder p.o.)	1 × vor s.c. Injektion mit Teclistamab im Step-up Dosierungsschema	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 54 bei wöchentlicher Gabe oder 41 bei zweiwöchentlicher Gabe ab dem 7. Monat

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

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
				<u>Folgejahre:</u> 52 bei wöchentlicher Gabe oder 26 bei zweiwöchentlicher Gabe
		Zusätzliche notwendige GKV-Leistung: Prämedikation: Antipyretika (z.B. Paracetamol 650-1.000 mg i.v. oder p.o.)	1 × vor s.c. Injektion mit Teclistamab im Step-up Dosierungsschema	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 54 bei wöchentlicher Gabe oder 41 bei zweiwöchentlicher Gabe ab dem 7. Monat <u>Folgejahre:</u> 52 bei wöchentlicher Gabe oder 26 bei zweiwöchentlicher Gabe
		<i>Sonstige GKV-Leistung:</i> Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	1 × vor s.c. Injektion mit Teclistamab	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 54 bei wöchentlicher Gabe oder 41 bei zweiwöchentlicher Gabe ab dem 7. Monat <u>Folgejahre:</u> 52 bei wöchentlicher Gabe oder 26 bei

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

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
				zweiwöchentlicher Gabe
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich			
Abkürzungen: bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.v.: intravenös; mg: Milligramm; p.o.: per os.; s.c.: subkutan				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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, die sich aus der Hilfstaxe ergeben (4), als sonstige GKV-Leistungen aufgeführt. 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 (5).

Zu bewertendes Arzneimittel

Teclistamab

Durch die Applikation von Teclistamab ergeben sich Kosten für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern.

Zudem ist gemäß Fachinformation vor der Anwendung von Teclistamab eine Vorbehandlung notwendig, um das Risiko für ein Zytokin-Freisetzungssyndrom zu verringern (1). 1 bis 3 Stunden vor der subkutanen Injektion mit Teclistamab soll eine Vorbehandlung mit einem Kortikosteroid (16 mg orales oder intravenöses (i.v.) Dexamethason), einem Antihistaminikum (50 mg orales oder i.v. Diphenhydramin oder Äquivalent) und Antipyretika (orales oder i.v. Paracetamol 650 bis 1.000 mg oder Äquivalent) erfolgen. Die Kosten für die empfohlene Prämedikation sind im stationären Bereich im Rahmen der anfallenden Kosten für einen Aufenthalt zur stationären Infusion von Teclistamab sowie im ambulanten Bereich im Rahmen des Sprechstundenbedarfs abgegolten und werden deshalb nicht bei der weiteren Berechnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sowie der Berechnung der gesamten Jahrestherapiekosten pro Patienten für Teclistamab dargestellt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenindividuell unterschiedlich

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 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 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	100,00 €
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.	

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

Gemäß den Tragenden Gründen im Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V zu Selpercatinib mit Beschlussfassung vom 15. Dezember 2022 berücksichtigt der G-BA aktuell Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen und für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100,00 € pro applikationsfertiger Einheit gemäß Hilfstaxe (6). In der aktuellen auf der Webseite des GKV-Spitzenverbands (GKV-SV) erhältlichen Fassung der Anlage 3 der Hilfstaxe zur Preisbildung bei parenteralen Lösungen mit Stand 01. März 2022, werden bisher noch Kosten von 71,00 € bzw. 81,00 € als Zuschläge für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung angegeben (4). Als Grundlage der aktuellen Kosten (100,00 €) für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern bzw. einer parenteralen zytostatikahaltigen Lösung wurden daher die Tragenden Gründe des G-BA im Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a SGB V zu Selpercatinib mit Beschlussfassung vom 15. Dezember 2022 herangezogen (6). Entsprechend der Fachinformation bzw. Anlage VI zum Abschnitt K der AM-RL wird Teclistamab als Infusion verabreicht, sodass Kosten für die Zubereitung der parenteralen Lösungen anfallen (1).

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (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 3-17: 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			
Teclistamab	Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasominhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 54 × 100,00 € = 5.400,00 € oder 41 × 100,00 € = 4.100,00 € <u>Folgejahre:</u> 52 × 100,00 € = 5.200 € oder 26 × 100,00 € = 2.600 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich		
Abkürzungen: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: 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. Patienten-Gruppe	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					
Teclistamab	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 306.820,71 € oder 230.708,58 € <u>Folgejahre:</u> 304.448,50 € oder 152.224,25 €	-	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 5.400,00 € oder 4.100,00 € <u>Folgejahre:</u> 5.200,00 € oder 2.600,00 €	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 312.220,71 € oder 234.808,58 € <u>Folgejahre:</u> 309.648,50 € oder 154.824,25 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenindividuelle Therapie	Patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzung: GKV: Gesetzliche Krankenversicherung					

Zu bewertendes Arzneimittel***Teclistamab***

Teclistamab wird mit einer Dosierung von 1,5 mg/kg KG subkutan verabreicht. Bei einem Gewicht von 77,7 kg ergeben sich 116,55 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus einer 1,7-ml-

DFL entnommen werden. Im ersten Behandlungsjahr wird die Step-up Dosis 1 am Tag 1 mit einer Dosierung von 0,06 mg/kg und die Step-up Dosis 2 am Tag 3 mit einer Dosierung von 0,3 mg/kg verabreicht. Bei einem Gewicht von 77,7 kg ergeben sich 4,66 mg bei Step-up Dosis 1 und 23,1 mg bei Step-up Dosis 2. Die Mengen von 4,66 mg und 23,31 mg kann jeweils aus einer 3-ml-DFL entnommen werden. Bei 54 Behandlungstagen im ersten Jahr ergibt sich ein Verbrauch von 8.016 mg und bei 41 Behandlungstagen im Fall einer reduzierten Dosierungshäufigkeit ab dem 7. Monat ein Verbrauch von 6.027 mg. In den Folgejahren werden bei 52 Gaben 7.956 mg verbraucht und bei reduzierter Dosierungshäufigkeit 26 Gaben und somit 3.978 mg. Pro 1,7-ml-DFL fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 5.854,78 € an und pro 3-ml-DFL fallen für die GKV 1.186,10 € an. Im ersten Behandlungsjahr ergeben sich bei 54 Zyklen Kosten in Höhe von 306.820,71 € und bei reduzierter Dosierungshäufigkeit ab dem 7. Monat 230.708,58 €. In den Folgejahren ergeben sich bei 52 Zyklen Kosten in Höhe von 304.448,50 € und bei reduzierter Dosierungshäufigkeit 152.224,25 €.

Zusatzkosten

Als Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) fallen im ersten Behandlungsjahr 5.400,00 € und bei reduzierter Dosierungshäufigkeit ab dem 7. Monat 4.200,00 € an. In den Folgejahren fallen 5.200,00 € und bei reduzierter Dosierungshäufigkeit 2.600,00 € an.

Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr

Pro Patient betragen die Arzneimittelkosten im ersten Behandlungsjahr 306.820,71 € und bei reduzierter Dosierungshäufigkeit ab dem 7. Monat 230.708,58 €. In den Folgejahren fallen 304.448,50 € pro Jahr und bei reduzierter Dosierungshäufigkeit 152.224,25 € an.

Jahrestherapiekosten pro Patient inklusive sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe)

Daraus ergeben sich GKV-Gesamtkosten im ersten Behandlungsjahr in Höhe von 312.220,71 € und bei reduzierter Dosierungshäufigkeit ab dem 7. Monat 234.808,58 €. In den Folgejahren fallen Kosten in Höhe von 309.648,50 € pro Jahr und bei reduzierter Dosierungshäufigkeit 154.824,25 € an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Patientenindividuell unterschiedlich.

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.

Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4. Die Zahl der GKV-Patienten wird auf insgesamt 1.210 bis 1.310 Patienten geschätzt. Teclistamab ist grundsätzlich unter Berücksichtigung der Zulassung für alle Patienten in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zugänglich. Es gibt dadurch keine Einschränkungen des Versorgungsanteils.

Kontraindikationen

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile ist die Behandlung mit Tecvayli® kontraindiziert (1).

Rate an Therapieabbrüchen

In der Studie MajesTEC-1 brachen zum nutzenbewertungsrelevanten Datenschnitt (16.03.2022) 2 Patienten (1,0 %) die Behandlung mit Teclistamab als Monotherapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (7-9).

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Teclistamab kann sowohl ambulant als auch stationär eingesetzt werden. Der Anteil der stationär versorgten Patienten ist hingegen nicht schätzbar, da grundsätzlich eine ambulante Versorgung möglich 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.

Ein genauer Versorgungsanteil ist derzeit noch nicht ermittelbar.

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 zum Behandlungsmodus und zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind den Fachinformationen der genannten Arzneimittel sowie der Hilfstaxe entnommen. Die Kosten der Arzneimittel sind aus der Lauer-Taxe entnommen, zuletzt abgefragt am 01.09.2023 (3).

Die Kostenberechnung beruhen auf den Angaben aus den Fachinformationen und dem Mikrozensus 2021 bei Dosierungen abhängig vom KG.

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. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation TECVAYLI® Injektionslösung*. Stand: August 2023. 2023.
2. Destatis. *Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse)*. 2023 [abgerufen am: 19.07.2023]. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.
3. Lauer-Fischer GmbH. *LAUER-TAXE® Online 4.0*, Stand: 01.09.2023. 2023.
4. GKV-Spitzenverband. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen*. Stand 01.03.2022. 2022 [abgerufen am: 19.07.2023]. Verfügbar unter: https://gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.
5. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, neu diagnostiziert, Patienten für autologe Stammzelltransplantation nicht geeignet, Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)*. 2020 [abgerufen am: 19.07.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6792/2020-08-20_AM-RL-XII_Daratumumab_D-521_TrG.pdf.
6. G-BA. *Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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) Selpercatinib (neues Anwendungsgebiet: Lungenkarzinom, nicht-kleinzelliges, RET-Fusion+, Erstlinie)*. 2022 [abgerufen am:

- 14.08.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9105/2022-12-15_AM-RL-XII_Selpercatinib_D-832_TrG.pdf.
7. Janssen Global Services LLC. *Ad Hoc Analysis. Study 64007957MMY1001; Study Phase: 1/2. TECVAYLI®. JNJ-64007957 (teclistamab). Data Cutoff Date: 16 March. 2022. 7 July 2022. 2022.*
 8. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie MajesTEC-1 (Kohorte RP2D nicht-BCMA vortherapiert - Kohorte A und B). Datenschnitt 16.03.2022. 2023.*
 9. Janssen-Cilag GmbH. *Janssen Zusatzanalysen der Studie MajesTEC-1 (Kohorte RP2D BCMA vortherapiert - Kohorte C). Datenschnitt 16.03.2022. 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.

Zugrunde gelegte Quellen

Die folgenden Angaben zu einer qualitätsgesicherten Anwendung von Tecvayli® Injektionslösung sind der Fachinformation (Stand der Information: August 2023) entnommen (1).

Wirkstoff

Der Wirkstoff Teclistamab ist ein humanisierter bispezifischer, gegen das BCMA und die CD3-Rezeptoren gerichteter Immunglobulin-G4-Prolin, Alanin, Alanin (IgG4-PAA)-Antikörper, der in einer Säugetierzelllinie (Chinese Hamster Ovary, CHO) mit Hilfe rekombinanter DNA-Technologie hergestellt wird.

Anwendungsgebiet im Multiplen Myelom

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

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen einschließlich des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und Behandlungsdauer

Die Behandlung mit Tecvayli® soll von Ärzten mit Erfahrung in der Behandlung des multiplen Myeloms eingeleitet und überwacht werden.

Tecvayli® soll von Ärzten mit entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal und mit geeigneter medizinischer Ausrüstung angewendet werden, um schwere Reaktionen, einschließlich des Zytokin-Freisetzungssyndroms, zu behandeln. Aufgrund des Risikos für ein Zytokin-Freisetzungssyndrom sollen die Patienten angewiesen werden, in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben und sie sollen im Rahmen des Tecvayli® Step-up Dosierungsschemas in einem Zeitraum von 48 Stunden nach Anwendung einer jeden Dosis auf Anzeichen und Symptome täglich überwacht werden.

Bei der Therapieinitiierung sind entsprechend aufgeführte Gegenanzeigen zu beachten.

Zur Prävention einer Herpes zoster-Virusreaktivierung soll vor Beginn der Behandlung mit Tecvayli® eine antivirale Prophylaxe zur Prävention einer Herpes zoster-Virusreaktivierung gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien in Betracht gezogen werden.

Die Patienten sollen so lange mit Tecvayli® behandelt werden, bis es zu einer Krankheitsprogression oder zu einer inakzeptablen Toxizität kommt.

Dosierung

Vor jeder Dosis von Tecvayli® sind im Rahmen des Step-up Dosierungsschemas Arzneimittel zur Vorbehandlung anzuwenden. Das Tecvayli® Step-up Dosierungsschema darf nicht bei Patienten mit aktiver Infektion angewendet werden.

Das empfohlene Dosierungsschema für Tecvayli® ist in der Tabelle 3-19 aufgeführt (1). Die empfohlene Dosis von Tecvayli® beträgt 1,5 mg/kg durch subkutane (s.c.) Injektion pro Woche nach einer stufenweisen Erhöhung der Dosis von 0,06 mg/kg auf 0,3 mg/kg und schließlich auf 1,5 mg/kg. Bei Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten ein komplettes oder besseres Ansprechen zeigen, kann eine reduzierte Dosierungshäufigkeit von 1,5 mg/kg s.c. alle zwei Wochen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Die Behandlung mit Tecvayli® soll gemäß dem Step-up Dosierungsschema in Tabelle 3-19 eingeleitet werden, um das Risiko für das Auftreten eines Zytokin-Freisetzungssyndroms und dessen Schweregrad zu verringern.

Tabelle 3-19: Dosierungsschema Tecvayli®

Dosierungsschema	Tag	Dosis ^a	
Alle Patienten			
Step-up Dosierungsschema ^b	Tag 1	Step-up Dosis 1	0,06 mg/kg s.c. Einzeldosis
	Tag 3 ^c	Step-up Dosis 2	0,3 mg/kg s.c. Einzeldosis
	Tag 5 ^d	Erste Erhaltungsdosis	1,5 mg/kg s.c. Einzeldosis
Wöchentliches Dosierungsschema ^b	Eine Woche nach der ersten Erhaltungsdosis und danach wöchentlich ^e	Nachfolgende Erhaltungsdosen	1,5 mg/kg s.c. einmal wöchentlich
Patienten, die über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten ein komplettes oder besseres Ansprechen zeigen			
Zweiwöchentliches (alle zwei Wochen) Dosierungsschema ^b	Eine Reduzierung der Dosierungshäufigkeit auf 1,5 mg/kg s.c. alle zwei Wochen in Betracht ziehen		
<p>a: Die Dosis basiert auf dem tatsächlichen Körpergewicht und darf nur subkutan angewendet werden.</p> <p>b: Siehe Tabelle 3-20 für Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung mit Tecvayli® nach verzögerter Anwendung.</p> <p>c: Die Step-up Dosis 2 kann zwischen zwei und sieben Tagen nach der Step-up Dosis 1 angewendet werden.</p> <p>d: Die erste Erhaltungsdosis kann zwischen zwei und sieben Tagen nach der Step-up Dosis 2 angewendet werden. Dies ist die erste vollständige Erhaltungsdosis (1,5 mg/kg).</p> <p>e: Halten Sie einen Mindestabstand von fünf Tagen zwischen den wöchentlichen Erhaltungsdosen ein.</p> <p>Abkürzungen: kg: Kilogramm; mg: Milligramm; s.c.: subkutan</p>			

Wenn eine Dosis von Tecvayli® verspätet angewendet wird, soll die Therapie gemäß den Empfehlungen in Tabelle 3-20 wieder aufgenommen werden und die Anwendung von Tecvayli® soll dem Dosierungsschema entsprechend fortgesetzt werden (siehe Tabelle 3-19). Arzneimittel zur Vorbehandlung sollen gemäß den Angaben in Tabelle 3-20 angewendet werden. Die Patienten sollen entsprechend überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Tabelle 3-20: Empfehlungen zur Wiederaufnahme der Behandlung mit Tecvayli® nach verzögerter Anwendung

Letzte angewendete Dosis	Dauer der Verzögerung seit der letzten angewendeten Dosis	Maßnahme
Step-up Dosis 1	Mehr als 7 Tage	Wiederaufnahme des Tecvayli® Step-up Dosierungsschemas mit Step-up Dosis 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Step-up Dosis 2	8 Tage bis 28 Tage	Wiederholung von Step-up Dosis 2 (0,3 mg/kg) ^a und Fortsetzung des Tecvayli® Step-up Dosierungsschemas.
	Mehr als 28 Tage	Wiederaufnahme des Tecvayli® Step-up Dosierungsschemas mit Step-up Dosis 1 (0,06 mg/kg) ^a .
Alle Erhaltungsdosen	8 Tage bis 28 Tage	Fortsetzung der Tecvayli® Anwendung mit der letzten Erhaltungsdosis und gemäß Dosierungsschema.
	Mehr als 28 Tage	Wiederaufnahme des Tecvayli® Step-up Dosierungsschemas mit Step-up Dosis 1 (0,06 mg/kg) ^a .
<p>a: Vor der Anwendung von Tecvayli® sollen Arzneimittel zur Vorbehandlung angewendet und die Patienten entsprechend überwacht werden. Abkürzungen: kg: Kilogramm; mg: Milligramm</p>		

Arzneimittel zur Vorbehandlung

Die folgenden Arzneimittel zur Vorbehandlung müssen 1 bis 3 Stunden vor jeder Dosis des Tecvayli® Step-up Dosierungsschemas (siehe Tabelle 3-19) angewendet werden, um das Risiko für ein Zytokin-Freisetzungssyndrom zu verringern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation).

- Kortikosteroid (orales oder intravenöses Dexamethason 16 mg)
- Antihistaminikum (orales oder intravenöses Diphenhydramin 50 mg oder Äquivalent)
- Antipyretika (orales oder intravenöses Paracetamol 650 bis 1.000 mg oder Äquivalent)

Die Anwendung von Arzneimitteln zur Vorbehandlung kann auch vor der Anwendung nachfolgender Dosen von Tecvayli® bei den folgenden Patienten erforderlich sein:

- Patienten, die im Rahmen des Tecvayli® Step-up Dosierungsschemas aufgrund von Dosisverzögerungen (siehe Tabelle 2 der Fachinformation) die Dosis wiederholen, oder
- Patienten, bei denen nach der vorangegangenen Dosis ein Zytokin-Freisetzungssyndrom aufgetreten ist (siehe Tabelle 3-21)

Art der Anwendung

Die in der Fachinformation beschriebenen Vorbereitungs- und Anwendungsanweisungen in diesem Abschnitt genau befolgt werden, um mögliche Dosierungsfehler der Durchstechflasche mit Tecvayli® 10 mg/ml und Tecvayli® 90 mg/ml zu minimieren.

Tecvayli® darf nur durch subkutane Injektion angewendet werden. Tecvayli® darf nicht intravenös angewendet werden.

Die Durchstechflasche mit Tecvayli® 10 mg/ml und Tecvayli® 90 mg/ml sind nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt. Durchstechflasche mit unterschiedlichen Konzentrationen von Tecvayli® sollen nicht kombiniert werden, um die Erhaltungsdosis zu erreichen. Bei der Vorbereitung und Anwendung von Tecvayli® ist eine aseptische Technik anzuwenden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Es gibt kein relevantes Anwendungsgebiet zur Behandlung des multiplen Myeloms mit Tecvayli® bei Kindern und Jugendlichen.

Ältere Patienten

Es sind keine Dosisanpassungen erforderlich.

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung sowie mit leichter Leberfunktionsstörung wird keine Dosisanpassung empfohlen.

Gegenanzeigen

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

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

Bei Patienten, die Tecvayli® erhalten, kann ein Zytokin-Freisetzungssyndrom, einschließlich lebensbedrohlicher oder tödlicher Reaktionen, auftreten.

Klinische Anzeichen und Symptome eines Zytokin-Freisetzungssyndroms können u. a. Fieber, Hypoxie, Schüttelfrost, Hypotonie, Tachykardie, Kopfschmerzen und erhöhte Leberenzyme

sein. Zu den potenziell lebensbedrohlichen Komplikationen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms gehören kardiale Dysfunktion, akutes Atemnotsyndrom im Erwachsenenalter, neurologische Toxizität, Nieren- und/ oder Leberversagen und disseminierte intravasale Gerinnung (Disseminated Intravascular Coagulation, DIC).

Die Behandlung mit Tecvayli® soll gemäß dem Step-up Dosierungsschema eingeleitet werden, um das Risiko für ein Zytokin-Freisetzungssyndrom zu verringern. Vor jeder Dosis im Rahmen des Tecvayli® Step-up Dosierungsschemas sollen Arzneimittel zur Vorbehandlung (Kortikosteroide, Antihistaminika und Antipyretika) angewendet werden, um das Risiko für ein Zytokin-Freisetzungssyndrom zu verringern (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Die folgenden Patienten sollen angewiesen werden, in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben und sie sollen über einen Zeitraum von 48 Stunden täglich überwacht werden:

- Wenn der Patient eine beliebige Dosis im Rahmen des Tecvayli® Step-up Dosierungsschemas erhalten hat (auf Anzeichen und Symptome eines Zytokin-Freisetzungssyndroms).
- Wenn der Patient nach einem Zytokin-Freisetzungssyndrom Grad 2 oder höher erneut Tecvayli® erhalten hat.

Bei Patienten, bei denen nach der letzten Dosis ein Zytokin-Freisetzungssyndrom auftritt, sollen vor der nächsten Dosis von Tecvayli® Arzneimittel zur Vorbehandlung angewendet werden.

Die Patienten sind anzuweisen, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms einen Arzt aufzusuchen. Bei den ersten Anzeichen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms müssen die Patienten sofort in Hinblick auf eine stationäre Krankenhausaufnahme beurteilt werden. Je nach Schweregrad soll eine Behandlung mit unterstützenden Maßnahmen, Tocilizumab und/ oder Kortikosteroiden eingeleitet werden, wie in Tabelle 3-22 angegeben. Die Anwendung myeloischer Wachstumsfaktoren, insbesondere des Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktors (Granulocyte-Macrophage Colony-stimulating Factor, GM-CSF), kann Symptome des Zytokin-Freisetzungssyndroms verschlechtern und ist während des Auftretens eines Zytokin-Freisetzungssyndroms zu vermeiden. Die Behandlung mit Tecvayli® soll bis zum Abklingen des Zytokin-Freisetzungssyndroms, wie in Tabelle 3-21 angegeben, ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Tabelle 3-21: Empfohlene Maßnahmen bei Nebenwirkungen nach der Anwendung von Tecvayli®

Nebenwirkungen	Grad	Maßnahmen
Zytokin-Freisetzungssyndrom ^a (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	Grad 1 <ul style="list-style-type: none"> • Temperatur ≥ 38 °C ^b 	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Tecvayli® bis zum Abklingen der Nebenwirkung. • Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms siehe Tabelle 4 der Fachinformation. • Anwendung von Arzneimitteln zur Vorbehandlung vor der nächsten Anwendung von Tecvayli®.
	Grad 2 <ul style="list-style-type: none"> • Temperatur ≥ 38 °C ^b mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypotonie, die auf Flüssigkeitszufuhr anspricht und keine Vasopressoren erfordert, oder ○ Sauerstoffbedarf über Low-Flow-Nasenkanüle ^c oder Blow-by 	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Tecvayli® bis zum Abklingen der Nebenwirkung. • Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms siehe Tabelle 3-22. • Anwendung von Arzneimitteln zur Vorbehandlung vor der nächsten Anwendung von Tecvayli®. • Tägliche Überwachung des Patienten in einem Zeitraum von 48 Stunden nach der nächsten Anwendung von Tecvayli®.
	Grad 3 (Dauer: weniger als 48 Stunden) <ul style="list-style-type: none"> • Temperatur ≥ 38 °C ^b mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert, oder ○ Sauerstoffbedarf über High-Flow-Nasenkanüle ^c, eine Sauerstoffmaske, eine Maske ohne Rückatmung oder eine Venturi-Maske 	<ul style="list-style-type: none"> • Tägliche Überwachung des Patienten in einem Zeitraum von 48 Stunden nach der nächsten Anwendung von Tecvayli®. Anweisung des Patienten, während der täglichen Überwachung in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben.

Nebenwirkungen	Grad	Maßnahmen
	<p>Grad 3 (Wiederkehrend oder Dauer von mehr als 48 Stunden)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatur ≥ 38 °C^b mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert, oder ○ Sauerstoffbedarf über High-Flow-Nasenkanüle, eine Sauerstoffmaske, eine Maske ohne Rückatmung oder eine Venturi-Maske <p>Grad 4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Temperatur ≥ 38 °C^b mit entweder: • Hypotonie, die mehrere Vasopressoren (außer Vasopressin) erfordert, oder • Sauerstoffbedarf bei positivem Druck (z. B. kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck [CPAP], bilevel positiver Atemwegsdruck [BiPAP], Intubation und mechanische Beatmung). 	<ul style="list-style-type: none"> • Dauerhaftes Absetzen der Therapie mit Tecvayli®. • Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms siehe Tabelle 3-22
Immuneffektorzellen-assoziiertes Neurotoxizitäts-syndrom (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) ^d (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	Grad 1	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Tecvayli® bis zum Abklingen der Nebenwirkung. • Behandlung des Immuneffektorzellenassoziierten Neurotoxizitätssyndroms siehe Tabelle 3-23.
	Grad 2 Grad 3 (Erstes Auftreten)	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Tecvayli® bis zum Abklingen der Nebenwirkung. • Behandlung des Immuneffektorzellenassoziierten Neurotoxizitätssyndroms siehe Tabelle 5. • Tägliche Überwachung des Patienten über einen Zeitraum von 48 Stunden nach der nächsten Anwendung von Tecvayli®. Anweisung des Patienten, während der täglichen Überwachung in der Nähe einer medizinischen Einrichtung zu bleiben.
	Grad 3 (wiederkehrend) Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Dauerhaftes Absetzen der Therapie mit Tecvayli®. • Behandlung des Immuneffektorzellenassoziierten Neurotoxizitätssyndroms siehe Tabelle 5.

Nebenwirkungen	Grad	Maßnahmen
Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)	Alle Grade	Das Tecvayli® Step-up Dosierungsschema darf nicht bei Patienten mit aktiver Infektion angewendet werden. Das Tecvayli® Step-up Dosierungsschema kann nach Abklingen der aktiven Infektion wiederaufgenommen werden.
	Grad 3 Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen der nachfolgenden Erhaltungsdosen von Tecvayli® (d. h. Dosen, die nach dem Tecvayli® Step-up Dosierungsschema angewendet werden) bis die Infektion auf Grad 2 oder weniger zurückgeht.
Hämatologische Toxizitäten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 der Fachinformation)	Absolute Neutrophilenzahl weniger als $0,5 \times 10^9/l$	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Tecvayli® bis die absolute Neutrophilenzahl $0,5 \hat{=} 10^9/l$ oder mehr beträgt.
	Febrile Neutropenie	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Tecvayli® bis die absolute Neutrophilenzahl $1,0 \hat{=} 10^9/l$ beträgt und das Fieber zurückgeht.
	Hämoglobin unter 8 g/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Tecvayli® bis das Hämoglobin 8 g/dl oder mehr beträgt.
	Thrombozytenzahl unter 25 000/ μ l Thrombozytenzahl zwischen 25 000/ μ l und 50 000/ μ l mit Blutungen	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Tecvayli® bis die Thrombozytenzahl 25 000/μl oder mehr beträgt und keine Anzeichen von Blutungen vorliegen.
Sonstige Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation) ^c	Grad 3 Grad 4	<ul style="list-style-type: none"> • Aussetzen von Tecvayli® bis die Nebenwirkung auf Grad 2 oder weniger zurückgeht.
<p>a: Basierend auf der Einstufung der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) für Zytokin-Freisetzungssyndrome (2).</p> <p>b: Zurückzuführen auf Zytokin-Freisetzungssyndrome. Fieber muss nicht immer gleichzeitig mit Hypotonie oder Hypoxie auftreten, da es durch Maßnahmen wie fiebersenkende Mittel oder eine Antizytokintherapie (z. B. Tocilizumab oder Kortikosteroide) maskiert werden kann.</p> <p>c: Low-Flow-Nasenkanüle mit einem Durchfluss von ≤ 6 l/min und High-Flow-Nasenkanüle mit einem Durchfluss von >6 l/min</p> <p>d: Basierend auf der Einstufung der ASTCT für ICANS.</p> <p>e: Basierend auf National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE), Version 4.03.</p> <p>Abkürzungen: ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; BiPAP: bilevel positiver Atemwegsdruck (Biphasic Positive Airway Pressure); CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (Continuous Positive Airway Pressure); NCI-CTCAE: National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events; d. h.: das heißt; g: Gramm; ICANS: Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell Associated Neurotoxic Syndrome) ; National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; l: Liter; min: Minute; z. B.: zum Beispiel</p>		

Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms

Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom soll anhand des klinischen Erscheinungsbildes identifiziert werden. Die Patienten sollen auf andere Ursachen für Fieber, Hypoxie und Hypotonie untersucht und behandelt werden.

Bei Verdacht auf ein Zytokin-Freisetzungssyndrom ist Tecvayli® bis zum Abklingen der Nebenwirkung auszusetzen (siehe Tabelle 3-21). Ein Zytokin-Freisetzungssyndrom soll gemäß den Empfehlungen der Tabelle 3-22 behandelt werden. Je nach Bedarf sind unterstützende Maßnahmen zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms (einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Antipyretika, intravenöse Flüssigkeitszufuhr, Vasopressoren, zusätzliche Sauerstoffgabe) zu ergreifen. Laboruntersuchungen zur Überwachung in Hinblick auf eine DIC sowie der hämatologischen Parameter und der Lungen-, Herz-, Nieren- und Leberfunktion sollen in Betracht gezogen werden.

Tabelle 3-22: Empfehlungen zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms mit Tocilizumab und Kortikosteroiden

Grad ^c	Vorliegende Symptome	Tocilizumab ^a	Kortikosteroide ^b
Grad 1	Temperatur ≥ 38 °C ^c	Kann in Betracht gezogen werden	Nicht zutreffend
Grad 2	Temperatur ≥ 38 °C ^c mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie, die auf Flüssigkeitszufuhr anspricht und keine Vasopressoren erfordert, oder • Sauerstoffbedarf über Low-Flow-Nasenkanüle ^d oder Blow-by 	Anwendung von Tocilizumab ^b 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg). Bei Bedarf Wiederholung der Anwendung von Tocilizumab alle 8 Stunden, wenn der Patient nicht auf intravenöse Flüssigkeitszufuhr oder eine Erhöhung der Sauerstoffzufuhr anspricht. Beschränkung auf maximal 3 Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden; insgesamt maximal 4 Dosen.	Wenn innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Anwendung von Tocilizumab keine Besserung eintritt, Anwendung von Methylprednisolon 1 mg/kg zweimal täglich intravenös oder Dexamethason (10 mg intravenös alle 6 Stunden). Fortsetzung der Anwendung von Kortikosteroiden, bis das Ereignis auf Grad 1 oder weniger abgeklungen ist; anschließend über 3 Tage ausschleichen.
Grad 3	Temperatur ≥ 38 °C ^c mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie, die einen Vasopressor mit oder ohne Vasopressin erfordert, oder • Sauerstoffbedarf über High-Flow-Nasenkanüled, eine Sauerstoffmaske, eine Maske ohne Rückatmung oder eine Venturi-Maske 	Anwendung von Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg). Bei Bedarf Wiederholung der Anwendung von Tocilizumab alle 8 Stunden, wenn der Patient nicht auf intravenöse Flüssigkeitszufuhr oder eine Erhöhung der Sauerstoffzufuhr anspricht. Beschränkung auf maximal 3 Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden; insgesamt maximal 4 Dosen.	Wenn keine Besserung eintritt, Anwendung von Methylprednisolon 1 mg/kg zweimal täglich intravenös oder Dexamethason (10 mg intravenös alle 6 Stunden). Fortsetzung der Anwendung von Kortikosteroiden, bis das Ereignis auf Grad 1 oder weniger abgeklungen ist; anschließend über 3 Tage ausschleichen.

Grad ^e	Vorliegende Symptome	Tocilizumab ^a	Kortikosteroide ^b
Grad 4	Temperatur ≥ 38 °C c mit entweder: <ul style="list-style-type: none"> • Hypotonie, die mehrere Vasopressoren (außer Vasopressin) erfordert, oder • Sauerstoffbedarf bei positivem Druck (z. B. kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck [CPAP], bilevel positiver Atemwegsdruck [BiPAP], Intubation und mechanische Beatmung). 	Anwendung von Tocilizumab 8 mg/kg intravenös über 1 Stunde (nicht mehr als 800 mg). Bei Bedarf Wiederholung der Anwendung von Tocilizumab alle 8 Stunden, wenn der Patient nicht auf intravenöse Flüssigkeitszufuhr oder eine Erhöhung der Sauerstoffzufuhr anspricht. Beschränkung auf maximal 3 Dosen in einem Zeitraum von 24 Stunden; insgesamt maximal 4 Dosen.	Wie oben oder nach ärztlichem Ermessen Anwendung Methylprednisolon 1.000 mg täglich intravenös für 3 Tage. Tritt keine Besserung ein oder verschlechtert sich der Zustand, alternative Immunsuppressiva ^b in Betracht ziehen.
<p>a: Für Einzelheiten siehe die Fachinformation zu Tocilizumab.</p> <p>b: Bei fehlendem Ansprechen des Zytokin-Freisetzungssyndroms gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien verfahren.</p> <p>c: Auf Zytokin-Freisetzungssyndrome zurückzuführen. Fieber muss nicht immer gleichzeitig mit Hypotonie oder Hypoxie auftreten, da es durch Interventionen wie Antipyretika oder Antizytokintherapie (z. B. Tocilizumab oder Kortikosteroide) maskiert werden kann.</p> <p>d: Low-Flow-Nasenkantile mit einem Durchfluss von ≤ 6 l/min und High-Flow-Nasenkantile mit einem Durchfluss von >6 l/min.</p> <p>e: Basierend auf der Einstufung der ASTCT für Zytokin-Freisetzungssyndrome (2).</p> <p>Abkürzungen: ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; BiPAP: bilevel positiver Atemwegsdruck; CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (Continuous Positive Airway Pressure); i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; l: Liter; mg: Milligramm; z. B.: zum Beispiel</p>			

Neurologische Toxizitäten

Nach der Behandlung mit Tecvayli[®] können schwerwiegende oder lebensbedrohliche neurologische Toxizitäten, einschließlich des Immuneffektorzellenassoziierten Neurotoxizitätssyndroms (ICANS), auftreten.

Die Patienten sollen während der Behandlung auf Anzeichen oder Symptome neurologischer Toxizitäten überwacht und umgehend behandelt werden.

Die Patienten sind anzuweisen, beim Auftreten von Anzeichen oder Symptomen einer neurologischen Toxizität einen Arzt aufzusuchen. Bei den ersten Anzeichen einer neurologischen Toxizität, einschließlich ICANS, sollen die Patienten sofort beurteilt und entsprechend dem Schweregrad behandelt werden. Patienten, bei denen ein ICANS Grad 2 oder höher oder bei denen das erste Auftreten eines ICANS Grad 3 mit der vorherigen Dosis von Tecvayli[®] auftritt, sollen angewiesen werden, sich in der Nähe einer medizinischen Einrichtung aufzuhalten und sie sollen über einen Zeitraum von 48 Stunden täglich auf Anzeichen und Symptome überwacht werden.

Bei einem ICANS und anderen neurologischen Toxizitäten soll die Behandlung mit Tecvayli[®], wie in Tabelle 3 der Fachinformation angegeben, ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Aufgrund des Potenzials für das Auftreten eines ICANS sollen die Patienten darauf hingewiesen werden, während des Tecvayli[®] Step-up Dosierungsschemas und in den 48 Stunden nach Beendigung des Tecvayli[®] Step-up Dosierungsschemas sowie beim erstmaligen Auftreten neurologischer Symptome kein Fahrzeug zu führen und keine schweren Maschinen zu bedienen.

Behandlung neurologischer Toxizitäten

Bei den ersten Anzeichen einer neurologischen Toxizität, einschließlich eines ICANS, muss eine neurologische Beurteilung in Betracht gezogen werden. Andere Ursachen für neurologische Symptome sollen ausgeschlossen werden. Tecvayli[®] ist bis zum Abklingen der Nebenwirkung auszusetzen (siehe Tabelle 3-21). Bei schweren oder lebensbedrohlichen neurologischen Toxizitäten müssen eine intensivmedizinische Versorgung und unterstützende Maßnahmen bereitgestellt werden. Die allgemeine Behandlung bei neurologischer Toxizität (z. B. ICANS mit oder ohne gleichzeitigem Zytokin-Freisetzungssyndrom) ist in Tabelle 3-23 zusammengefasst.

Tabelle 3-23: Leitlinien für die Behandlung des ICANS

Grad	Vorliegende Symptome ^a	Gleichzeitiges Zytokin-Freisetzungssyndrom	Kein gleichzeitiges Zytokin-Freisetzungssyndrom
Grad 1	ICE-Score 7-9 ^b oder getrübler Bewusstseinszustand: wacht spontan auf	Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms gemäß Tabelle 4.	Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. neurologische Konsultation und Beurteilung nach ärztlichem Ermessen.
		Überwachung der neurologischen Symptome und ggf. neurologische Konsultation und Beurteilung nach ärztlichem Ermessen.	
		Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen.	

Grad	Vorliegende Symptome ^a	Gleichzeitiges Zytokin-Freisetzungssyndrom	Kein gleichzeitiges Zytokin-Freisetzungssyndrom
Grad 2	ICE-Score 3-6 ^b oder getrübler Bewusstseinszustand ^c : wacht auf Ansprache auf	Anwendung von Tocilizumab gemäß Tabelle 4 zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms. Tritt nach Beginn der Behandlung mit Tocilizumab keine Besserung ein, Anwendung von Dexamethason ^d 10 mg alle 6 Stunden intravenös, sofern nicht bereits andere Kortikosteroide angewendet werden. Die Anwendung von Dexamethason ist bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortzusetzen und dann auszuschleichen.	Anwendung von Dexamethason ^d 10 mg intravenös alle 6 Stunden. Die Anwendung von Dexamethason ist bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortzusetzen und dann auszuschleichen.
		Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen. Bei Bedarf Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten für weitere Beurteilung in Betracht ziehen.	
Grad 3	ICE-Score 0-2 ^b oder getrübler Bewusstseinszustand ^c : erwacht nur bei taktiler Reizung Krampfanfälle ^c , entweder: 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 Neurobildgebung ^c .	Anwendung von Tocilizumab gemäß Tabelle 4 zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms. Zusätzlich mit der ersten Dosis Tocilizumab Anwendung von Dexamethason d 10 mg intravenös und Wiederholung der Dosis alle 6 Stunden. Die Anwendung von Dexamethason ist bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortzusetzen und dann auszuschleichen.	Anwendung von Dexamethason 10 mg intravenös alle 6 Stunden. Die Anwendung von Dexamethason ist bis zur Besserung auf Grad 1 oder weniger fortzusetzen und dann auszuschleichen.
		Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen. Bei Bedarf Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten für weitere Beurteilung in Betracht ziehen.	

Grad	Vorliegende Symptome ^a	Gleichzeitiges Zytokin-Freisetzungssyndrom	Kein gleichzeitiges Zytokin-Freisetzungssyndrom
Grad 4	<p>ICE-Score 0 ^b</p> <p>oder getrübler Bewusstseinszustand, entweder:</p> <p>der Patient ist nicht aufweckbar oder benötigt starke oder sich wiederholende taktile Reize, um zu erwachen, oder Stupor oder Koma, oder</p> <p>Krampfanfälle ^c, entweder:</p> <p>lebensbedrohlicher länger anhaltender Krampfanfall (>5 Minuten) oder sich wiederholende klinische oder elektrische Anfälle ohne zwischenzeitliche Rückkehr zum Ausgangszustand oder</p> <p>motorische Befunde ^c:</p> <p>tiefgreifende fokale motorische Schwäche wie Hemiparese oder Paraparese oder</p> <p>erhöhter Hirndruck/Hirnödem ^c, mit Anzeichen/Symptomen wie z. B.:</p> <p>diffuses Hirnödem in der Neurobildgebung oder dezerebrale oder dekortikale Körperhaltung oder Lähmung des VI. Hirnnervs oder Papillenödem, oder Cushing-Triade</p>	<p>Anwendung von Tocilizumab gemäß Tabelle 4 zur Behandlung des Zytokin-Freisetzungssyndroms.</p> <p>Wie oben oder ggf. Anwendung von Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös mit der ersten Dosis von Tocilizumab und Fortsetzung der intravenösen Anwendung von Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös für 2 oder mehr Tage.</p> <p>Nicht sedierende, anfallshemmende Arzneimittel (z. B. Levetiracetam) zur Anfallsprophylaxe in Betracht ziehen. Bei Bedarf Konsultation eines Neurologen und anderer Spezialisten für weitere Beurteilung in Betracht ziehen. Bei erhöhtem Hirndruck/Hirnödem gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien verfahren.</p>	<p>Wie oben oder ggf. Anwendung von Methylprednisolon 1 000 mg täglich intravenös für 3 oder mehr Tage; bei Besserung Behandlung wie oben.</p>

Grad	Vorliegende Symptome ^a	Gleichzeitiges Zytokin-Freisetzungssyndrom	Kein gleichzeitiges Zytokin-Freisetzungssyndrom
<p>a: Die Behandlung richtet sich nach dem schwerwiegendsten Ereignis, das nicht auf eine andere Ursache zurückzuführen ist.</p> <p>b: Ist der Patient aufweckbar und fähig, das Assessment der Immuneffektorzellenassoziierten Enzephalopathie (Immune effector Cell associated Encephalopathy, ICE) 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); Aufmerksamkeit (von 100 in Zehnerschritten rückwärts zählen = 1 Punkt). Wenn der Patient nicht aufweckbar und nicht imstande ist, das ICE-Assessment durchzuführen (ICANS Grad 4) = 0 Punkte.</p> <p>c: Auf keine andere Ursache zurückzuführen.</p> <p>d: Alle Angaben zur Anwendung von Dexamethason beziehen sich auf Dexamethason oder ein Äquivalent.</p> <p>Abkürzungen: EEG: Elektroenzephalogramm; ICANS: Immuneffektorzellenassoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell Associated Neurotoxic Syndrome); ICE: Immuneffektorzellenassoziierte Enzephalopathie (Immune effector Cell associated Encephalopathy); i.v.: intravenös; l: Liter; mg: Milligramm; z. B.: zum Beispiel</p>			

Infektionen

Bei Patienten, die Tecvayli[®] erhielten, wurden schwere, lebensbedrohliche oder tödliche Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Während der Therapie mit Tecvayli[®] traten neue oder reaktivierte Virusinfektionen auf. Eine progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) ist auch während der Therapie mit Tecvayli[®] aufgetreten.

Die Patienten sollen vor und während der Behandlung mit Tecvayli[®] auf Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht und entsprechend behandelt werden. Prophylaktische Antibiotika sollen entsprechend den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien gegeben werden.

Das Tecvayli[®] Step-up Dosierungsschema darf nicht bei Patienten mit aktiver Infektion angewendet werden. Bezüglich der nachfolgenden Dosen soll die Behandlung mit Tecvayli[®], wie in Tabelle 3 angegeben, ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hepatitis-B-Virus Reaktivierung

Bei Patienten, die mit gegen B-Zellen gerichteten Arzneimitteln behandelt werden, kann eine Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) auftreten, die in einigen Fällen zu fulminanter Hepatitis, Leberversagen und Tod führen kann.

Patienten, bei denen eine positive HBV-Serologie nachgewiesen wurde, sollen während der Behandlung mit Tecvayli[®] und mindestens sechs Monate lang nach Beendigung der Behandlung mit Tecvayli[®] auf klinische und labortechnische Anzeichen einer HBV-Reaktivierung überwacht werden.

Bei Patienten, bei denen es während der Behandlung mit Tecvayli[®] zu einer HBV-Reaktivierung kommt, soll die Behandlung mit Tecvayli[®] wie in Tabelle 3-21 angegeben

ausgesetzt und gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien verfahren werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Hypogammaglobulinämie

Bei Patienten, die Tecvayli® erhalten, wurde Hypogammaglobulinämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Der Immunglobulinspiegel soll während der Behandlung mit Tecvayli® überwacht werden. Bei 39 % der Patienten wurde zur Behandlung der Hypogammaglobulinämie eine intravenöse oder subkutane Immunglobulintherapie eingesetzt. Die Patienten sollen gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien behandelt werden, dazu gehören u. a. Infektionsschutzmaßnahmen, antibiotische oder antivirale Prophylaxe und Anwendung einer Immunglobulinersatztherapie.

Impfstoffe

Die Immunreaktion auf Impfstoffe kann bei der Anwendung von Tecvayli® verringert sein.

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

Neutropenie

Bei Patienten, die Tecvayli® erhielten, wurden Neutropenie und febrile Neutropenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Das große Blutbild soll zu Beginn der Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung kontrolliert werden. Es sollen unterstützenden Maßnahmen gemäß den lokalen institutionellen Behandlungsleitlinien eingeleitet werden.

Patienten mit Neutropenie sollen auf Anzeichen einer Infektion überwacht werden.

Die Behandlung mit Tecvayli® soll, wie in Tabelle 3-21 angegeben, ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

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 Tecvayli® durchgeführt.

Die anfängliche Freisetzung von Zytokinen im Zusammenhang mit dem Beginn der Behandlung mit Tecvayli® könnte CYP450-Enzyme unterdrücken. Das höchste Risiko für Wechselwirkungen ist zu Beginn des Tecvayli® Step-up Dosierungsschemas bis 7 Tage nach

der ersten Erhaltungsdosis oder während eines Zytokin-Freisetzungssyndrom-Ereignisses zu erwarten. Während dieses Zeitraums sollen Patienten, die gleichzeitig CYP450-Substrate mit einem engen therapeutischen Index erhalten, auf Toxizität oder Arzneimittelakkumulation (z. B. Ciclosporin) überwacht werden. Die Dosis der Begleitmedikation soll bei Bedarf angepasst werden.

Hinweise zur Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Frauen und Männern

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

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während der Behandlung und bis fünf Monate nach der letzten Dosis von Tecvayli® eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. In klinischen Studien haben männliche Patienten mit einer weiblichen Partnerin im gebärfähigen Alter während der Behandlung und drei Monate lang nach der letzten Teclistamab-Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode angewendet.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Teclistamab bei Schwangeren oder tierexperimentelle Daten zur Bewertung des Risikos von Teclistamab während der Schwangerschaft vor. Humanes IgG passiert bekanntlich die Plazenta nach dem ersten Trimester der Schwangerschaft. Teclistamab, ein humanisierter Antikörper auf IgG4-Basis, kann daher von der Mutter auf den sich entwickelnden Fetus übertragen werden. Die Anwendung von Tecvayli® während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen. Tecvayli® ist mit einer Hypogammaglobulinämie assoziiert, daher soll die Bestimmung des Immunglobulinspiegels bei Neugeborenen von Müttern, die mit Tecvayli® behandelt werden, in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Teclistamab in die Muttermilch oder beim Tier in die Milch übergeht, Auswirkungen auf gestillte Neugeborene zeigt oder die Milchbildung beeinträchtigt. Wegen des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen von Tecvayli® bei gestillten Neugeborenen sollen Patientinnen darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Tecvayli® und mindestens fünf Monate nach der letzten Dosis nicht zu stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Teclistamab auf die Fertilität vor. Die Auswirkungen von Teclistamab auf die männliche oder weibliche Fertilität wurden in tierexperimentellen Studien nicht untersucht.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Aufgrund des Potenzials für das Auftreten eines ICANS besteht bei Patienten, die Tecvayli® erhalten, das Risiko einer Bewusstseinsstrübung (siehe Abschnitt 4.8). Die Patienten sollen angewiesen werden, während des und in einem Zeitraum von 48 Stunden nach Beendigung des Tecvayli® Step-up Dosierungsschemas sowie beim erstmaligen Auftreten neurologischer Symptome (Tabelle 1) kein Fahrzeug zu führen und keine schweren oder potenziell gefährlichen Maschinen zu bedienen (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Hinweise zu Überdosierung

Anzeichen und Symptome

Die maximal verträgliche Dosis von Teclistamab wurde nicht ermittelt. In klinischen Studien wurden Dosen von bis zu 6 mg/kg angewendet.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung soll der Patient auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden, und es soll sofort eine angemessene Behandlung der Symptome eingeleitet werden.

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 folgenden Angaben beziehen sich auf den Annex II (B-C) der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC Annex II) (3) und die Bedingungen des Inverkehrbringens als obligaten Teil der Zulassung. Die vorgesehenen Elemente, die im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht werden, sind im Abschnitt 3.4.3 aufgeführt.

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Tecvayli® ist ein Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (Periodic Safety Update Reports, PSURs) für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder, MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt die in Tabelle 3-24 genannten Maßnahmen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens ab.

Tabelle 3-24: Festgelegte Maßnahmen des Inhabers der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Beschreibung	Fällig am
Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Teclistamab indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom zu bestätigen, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie 64007957MMY3001 vorlegen, einer randomisierten Phase III-Studie, in der Teclistamab in Kombination mit Daratumumab s.c. versus Daratumumab s.c., Pomalidomid und Dexamethason (DPd) oder Daratumumab s.c., Bortezomib und Dexamethason (DVd) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom untersucht wird.	März 2028
Um die Dauer des Ansprechens und die Langzeit-Sicherheit bei Patienten mit multiplen Myelom, die zuvor mit ≥ 3 früheren Therapielinien, darunter ein Immunmodulator, ein Proteasom-inhibitor und ein Anti-CD38-Antikörper, behandelt wurden, weiter zu charakterisieren, wird der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den finalen Studienbericht der Studie 64007957MMY1001 vorlegen, einer offenen Phase I/II-Studie zur Dosis-escalation von Teclistamab, einem humanisierten BCMA x CD3-bispezifischen Antikörper, bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplen Myelom.	Dezember 2028
Abkürzungen: BCMA: B-Zell-Reifungsantigen (B-Cell Maturation Antigen); CD: Cluster of Differentiation; DPd: Daratumumab, Pomalidomid, Dexamethason; DVd: Daratumumab, Bortezomib, Dexamethason; s.c.: subkutan	

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.

Risk-Management-Plan

Der 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 Europäische Arzneimittel-Agentur;
- 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 Tecvayli® vermarktet wird, alle Patienten/Betreuer, die erwartungsgemäß mit der Anwendung von Teclistamab in Kontakt kommen, Zugang zu einer Patientenkarte haben bzw. eine Patientenkarte erhalten, welche die Patienten über die Risiken eines Zytokin-Freisetzungssyndroms informiert und aufklärt. Die Patientenkarte enthält auch einen Warnhinweis für medizinisches Fachpersonal, das den Patienten behandelt, dass der Patient Teclistamab erhält. Die Patientenkarte enthält die folgenden Kernaussagen:

- Eine Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome eines Zytokin-Freisetzungssyndroms
- Eine Beschreibung, wann bei Anzeichen und Symptomen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms dringend ein Arzt aufzusuchen ist oder ein Notarzt gerufen werden muss
- Die Kontaktdaten des verschreibenden Arztes

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.

3.4.4 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 folgenden Angaben beziehen sich auf die tabellarische Zusammenfassung der in Part V, V.2. Additional Risk Minimisation Measures“ (zusätzliche risikominimierende Aktivitäten) aufgeführten Angaben des EU-RMP (4) einschließlich der Elemente, die für den europäischen öffentlichen Beurteilungsreport EPAR vorgesehen sind. Wichtige identifizierte bzw. potentielle Risiken, die über Routinemaßnahmen behandelt bzw. ausreichend beschrieben sind, finden sich detailliert in Part V, V.1. „Routine Risk Minimisation Measures“ (Routine risikominimierende Maßnahmen) des EU-RMP und werden an dieser Stelle nicht weiter spezifiziert, da sie Gegenstand der Fachinformation sind und bereits in Abschnitt 3.4.1 dargestellt sind.

Tabelle 3-25: Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen

Zusätzliche risikominimierende Maßnahme 1	
Patientenkarte	
Zielsetzung	<ul style="list-style-type: none"> Minimierung des festgestellten erheblichen Risikos eines Zytokin-Freisetzungssyndroms
Begründung für die zusätzliche risikominimierende Maßnahme	<ul style="list-style-type: none"> Information der Patienten über Zytokin-Freisetzungssyndrome im Zusammenhang mit Teclistamab und Bewusstseinsklärung für Symptome, die eine sofortige medizinische Aufmerksamkeit erfordern Den Patienten wird geraten, sich in der Nähe des Ortes aufzuhalten, an dem sie Teclistamab erhalten haben, und zwar 48 Stunden nach jeder Dosis des Step-up Dosierungsschemas. Bereitstellung einer Patientenkarte, die die Patienten anweist, sie stets mit sich zu führen und sie an alle sie versorgenden medizinischen Fachkräfte auszuhändigen (einschließlich im Notfall), damit der Patient rechtzeitig auf das Vorliegen eines Zytokin-Freisetzungssyndroms überprüft und behandelt werden kann.
Zielgruppe und geplanter Verteilungsweg	Alle Patienten/Betreuer, die mit Teclistamab in Berührung kommen
Pläne zur Bewertung der Wirkung der Maßnahme und Kriterien für ihren Erfolg	Plan zur Bewertung der Wirkung: Aufnahme von Trendanalysen in Berichte zum Zytokin-Freisetzungssyndrom von Postmarketing-Sicherheitsdaten in den PBRER/PSUR Kriterien für den Erfolg: Stabile Trendanalysen in den Berichten (nach 2 Jahren nach der Zulassung)
Abkürzungen: PBRER: regelmäßiger Nutzen-Risiko-Bewertungsbericht (Periodic Benefit-Risk Evaluation Report); PSUR: regelmäßig aktualisierter Unbedenklichkeitsbericht (Periodic Safety Update Report)	

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.

Über die zuvor aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

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

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 im Abschnitt 3.4 sind der im EPAR veröffentlichten Zusammenfassung der SmPC und der Zusammenfassung des RMP entnommen. Die Referenzen sind in Abschnitt 3.4.7 gelistet.

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. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation TECVAYLI® Injektionslösung*. Stand: August 2023. 2023.
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*. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(4):625-638.
3. Europäische Kommission. *SmPC – Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels TECVAYLI 10 mg/ml Injektionslösung, TECVAYLI 90 mg/ml Injektionslösung*. 2023 [abgerufen am: 29.08.2023]. Verfügbar unter: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230816160221/anx_160221_de.pdf.
4. EMA. *European Medicines Agency. Risk Management Plan Teclistamab. Version 2.3. Document No: EDMS-RIM-1121159, 1.0 vom 23.08.2023*. 2023.

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 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

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.

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

Nicht zutreffend.