

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Elranatamab
Multiples Myelom, rezidiv und refraktär, nach
mind. 3 Vortherapien**

Berlin, den 06. Mai 2024

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Wirkstoff (Multiples Myelom, rezidiv und re-
fraktär, nach mind. 3 Vortherapien) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1764

multiples Myelom

Auftrag: A24-12, Version 1.0, Stand: 11.04.2024:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7413/2024-01-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Elranatamab_D-1033.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2024-01-15-D.1033:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1051>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte	4
Einleitung	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte	5
Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT).....	5
Eingereichte Daten	6
Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Fazit	7
Literaturverzeichnis	7

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Einleitung

Elranatamab ist ein bispezifischer T-Zell-Antikörper, der CD3ε auf T-Zellen und das B-Zell-Reifungsantigen (B-cell maturation antigen, BCMA) auf Plasmazellen, Plasmablasten und multiplen Myelomzellen bindet. Die Bindung von Elranatamab an BCMA auf Tumorzellen und CD3 auf T-Zellen ist unabhängig von der Spezifität der nativen T-Zell-Rezeptoren („T cell receptor“, TCR) oder der Abhängigkeit von Molekülen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (major histocompatibility, MHC) der Klasse 1. Durch Elranatamab aktivierte T-Zellen führten zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und bewirkten die Lyse von Zellen des multiplen Myeloms (MM).

Elranatamab ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem MM, 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).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Dossierbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Dossierbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Elranatamab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
<p>Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben</p>	<p>eine patientenindividuelle Therapie^{b,c,d} unter Auswahl von:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bortezomib Monotherapie • Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin • Bortezomib + Dexamethason • Carfilzomib + Lenalidomid und Dexamethason • Carfilzomib + Dexamethason • Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason • Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason • Daratumumab Monotherapie • Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason • Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason • Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason • Isatuximab + Pomalidomid + Dexamethason • Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason • Lenalidomid + Dexamethason • Panobinostat + Bortezomib und Dexamethason • Pomalidomid + Bortezomib und Dexamethason • Pomalidomid + Dexamethason • Cyclophosphamid in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln • Melphalan als Monotherapie oder in Kombination mit Prednisolon oder Prednison • Doxorubicin als Monotherapie oder in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln • Vincristin in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln • Dexamethason in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln • Prednisolon in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln • Prednison in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln • Best-Supportive-Care^e <p>unter Berücksichtigung der Vortherapien sowie Ausprägung und Dauer des Ansprechens.</p>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT). b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. c. Es wird davon ausgegangen, dass bei der Wahl der ZVT die besondere Situation der refraktären Patientinnen und Patienten berücksichtigt wird. d. Für die Umsetzung der patientenindividuellen Therapie in einer direkt vergleichenden Studie wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht, die eine patientenindividuelle Therapieentscheidung unter Berücksichtigung der genannten Kriterien ermöglicht (Multi-Komparator-Studie). e. Als „Best Supportive Care“ wird diejenige Therapie verstanden, die eine best-mögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. CD: Cluster of Differentiation</p>	

Die AkdÄ stimmt dieser Festlegung prinzipiell zu. In der Zielpopulation besteht jedoch Refraktärität gegenüber drei Arzneistoffklassen, so dass ein Teil der vom G-BA angegebenen Vergleichstherapien nicht sinnvoll einsetzbar ist.

In erster Linie kommen daher „klassische“ Zytostatika als ZVT in Betracht: Doxorubicin, Cyclophosphamid, Melphalan, Bendamustin, Vincristin; teils als Monotherapie, teils in Kombination mit weiteren antineoplastischen Substanzen.

Eingereichte Daten

Die zulassungsrelevante Studie, MagnetisMM-3 (2, 3) ist eine noch laufende, multizentrische, multinationale, einarmige Studie der Phase II. Dieses Design ermöglicht keine belastbare Bewertung des Zusatznutzens.

In diese Studie wurden 187 erwachsene Patientinnen und Patienten mit MM eingeschlossen, die refraktär gegenüber mindestens einem immunmodulatorischen Wirkstoff, einem Proteasominhibitor und einem Anti-CD38-Antikörper sind und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Innerhalb der Studie gibt es zwei Teilpopulationen. Die Patientinnen und Patienten der Kohorte A waren naiv gegenüber einer gegen BCMA(B-Cell Maturation Antigen [B-Zell-Reifungsantigen])-gerichteten Therapie, während die Patientinnen und Patienten der Kohorte B bereits eine gegen BCMA-gerichtete Therapie erhalten hatten. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) stellt in Modul 4A primär die Daten der relevanteren Kohorte A vor; diese umfasste 123 Patientinnen und Patienten mit einem medianen Alter von 68 Jahren.

Weitere Daten zu einem direkten Vergleich von Elranatamab mit der ZVT liegen nicht vor. Auch ein vom pU angestrebter indirekter Vergleich gegen retrospektiv erhobene Registerdaten konnte nicht vollständig durchgeführt werden (Modul 4A S. 139) und ist für die Bewertung nicht verwendbar.

Weiterhin existieren drei publizierte Vergleiche der Daten von MagnetisMM-3 mit Versorgungsdaten aus Registern (4–6); diese sind jedoch ebenfalls für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

In der Kohorte A der Studie MagnetisMM-3 wurde das mediane Überleben in Monaten beim letzten Datenschnitt noch nicht erreicht; in der Gesamtpopulation betrug es 17,31 Monate.

Insgesamt zeigten 61 % der Patientinnen und Patienten in Kohorte A ein objektives Ansprechen auf die Therapie mit Elranatamab.

Es erlitten 75,6 % der Patientinnen und Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen und 91,1 % schwere Nebenwirkungen (CTCAE Grad ≥ 3).

Es führten insgesamt bei etwa ein Fünftel der Patientinnen und Patienten (26/123 [21,1 %]) in Kohorte A, Nebenwirkungen zu einem Therapieabbruch (Modul 4A S. 253) an.

Bei 20,3 % (25/123) der Patientinnen und Patienten in Kohorte A kam es zu „unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führten (CTCAE Grad 5)“ (Modul 4A S. 253), was für eine sehr hohe Toxizität spricht.

Periphere Neuropathien wurden in 21,1 % der Fälle, ein Zytokin-Freisetzungssyndrom in 57,7 % der Fälle, Herzerkrankungen in 18,7 % der Fälle, Diarrhö in 41,5 % der Fälle, Asthenie in 19,5 % der Fälle und Ermüdung in 36,3 % der Fälle berichtet.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Elranatamab bewirkte auch nach mehrfacher Vortherapie eine hohe Ansprechrate (61 %, Modul 4A, S. 156) in dieser Indikation. Ein „dramatischer Effekt“ ist daraus jedoch nicht abzuleiten und es besteht eine sehr hohe Toxizität.

Durch das Fehlen von direkt vergleichenden Daten ist eine Bewertung und Übertragung der Daten auf die Versorgung erheblich erschwert. Deshalb kann für Elranatamab in dieser Indikation kein Zusatznutzen festgestellt werden.

Fazit

Aus Sicht der AkdÄ ist für Elranatamab im Vergleich mit der ZVT bei Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem 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, ein **Zusatznutzen nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation „Elrexfio® 40 mg/ml Injektionslösung“. Stand: Dezember; 2023.
2. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B, Bahlis NJ, Miles Prince H, Niesvizky R et al. Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. *Nat Med* 2023; 29(9):2259–67. doi: 10.1038/s41591-023-02528-9.
3. Mohty M, Bahlis NJ, Nooka AK, DiBonaventura M, Ren J, Conte U. Impact of elranatamab on quality of life: Patient-reported outcomes from MagnetisMM-3. *Br J Haematol* 2024. doi: 10.1111/bjh.19346.
4. Costa LJ, LeBlanc TW, Tesch H, Sonneveld P, Kyle RP, Sinyavskaya L et al. Elranatamab efficacy in MagnetisMM-3 compared with real-world control arms in triple-class refractory multiple myeloma. *Future Oncol* 2024. doi: 10.2217/fon-2023-0995.
5. Mol I, Hu Y, LeBlanc TW, Cappelleri JC, Chu H, Nador G et al. A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of elranatamab versus physician's choice of treatment in patients with triple-class exposed/refractory multiple myeloma. *Curr Med Res Opin* 2024; 40(2):199–207. doi: 10.1080/03007995.2023.2277850.
6. Mol I, Hu Y, LeBlanc TW, Cappelleri JC, Chu H, Nador G et al. A matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of elranatamab versus teclistamab in patients with triple-class exposed/refractory multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2024:1–9. doi: 10.1080/10428194.2024.2313628.