

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10578 Berlin

23. April 2024

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Elranatamab**

veröffentlicht am 1. April 2024

Vorgangsnummer 2024-01-15-D-1033

IQWiG Bericht Nr. 1764

1. Zusammenfassung
  2. Einleitung
  3. Stand des Wissens
  4. Dossier und Bewertung von Elranatamab (Elrexfio®)
    - 4.1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
    - 4.2. Studien
    - 4.3. Endpunkte
      - 4.3.1. Überlebenszeit
      - 4.3.2. Morbidität
        - 4.3.2.1. Remissionsrate
        - 4.3.2.2. Progressionsfreies Überleben
        - 4.3.2.3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
        - 4.3.2.4. Nebenwirkungen
    - 4.4. Bericht des IQWiG
  5. Kombinationstherapie
  6. Diskussion
  7. Literatur
-

## 1. Zusammenfassung

Diese frühe Nutzenbewertung von Elranatamab (Elrexfio®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel beim Multiplen Myelom und das erste Verfahren zu diesem bispezifischen Antikörper. Es ist zugelassen als Monotherapie für Patientinnen und Patienten (Pat.) mit rezidiviertem oder refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens 3 vorangegangene Therapien erhalten haben, darunter einen Proteasom-Inhibitor, einen immunmodulatorischen Wirkstoff und einen monoklonalen anti-CD38-Antikörper, und bei denen die Krankheit unter der letzten Therapie fortgeschritten ist. Elranatamab hat keinen Orphan-Drug-Status. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Patientenindividuelle Therapie	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	-	nicht belegt

Unsere Anmerkungen sind:

- Bei Elranatamab handelt es sich um einen weiteren, bispezifischen Antikörper mit gegen B-cell maturation antigen (BCMA) und CD3 gerichteter Spezifität.
- Standard bei Pat., die mindestens drei vorangegangene Therapien einschl. eines Proteasom-Inhibitors, eines immunmodulatorischen Wirkstoffs und eines Anti-CD38-Antikörpers erhalten haben, ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung der Vortherapien, des Allgemeinzustandes, relevanter Komorbiditäten und des individuellen Krankheitsverlaufs.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, multizentrische, nichtrandomisierte Phase II-Studie MagnetisMM-3. Im Dossier werden alle Pat. der Zulassungsstudie und zusätzlich die Kohorte der Pat. ohne BCMA-gerichtete Vortherapie präsentiert. Elranatamab wird in fixen, nicht in gewichtsadaptierten Dosierungen gegeben.
- Elranatamab führte zu einer Ansprechrate von 51,9% in der Gesamtpopulation und von 61,0% in der Kohorte ohne BCMA-gerichtete Vortherapie. Die Mehrheit der Pat. erreichte eine stringente komplette Remission. Das mediane progressionsfreie Überleben in der Gesamtpopulation lag bei 10,0 Monaten, der Median der Gesamtüberlebenszeit bei 17,3 Monaten. In der Kohorte der Pat. ohne BCMA-gerichtete Vortherapie war der Median zum Datenschnitt nicht erreicht.
- Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 90,9% der Pat. auf. Am häufigsten waren Neutropenie, Anämie und Infektionen. Ein Cytokine-Release-Syndrom aller Schweregrade trat bei 58,8% der Pat. auf, bei einem Pat. im Schweregrad 3. Ein Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) wurde bei 4,3% der Pat. dokumentiert.

Elranatamab ist ein weiterer, hoch wirksamer, bispezifischer, gegen BCMA gerichteter Antikörper. Aufgrund des Fehlens von Daten vergleichender Studien ist ein Zusatznutzen nicht quantifizierbar.

## 2. Einleitung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, biologisch sehr heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten

Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, Nierenfunktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion.

Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet wurden [1-3]. Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert.

### 3. Stand des Wissens

Pat., die gegen einen Anti-CD38 Antikörper, einen Proteasominhibitor und einen Immunmodulator refraktär waren, haben eine schlechte Prognose. In Studien aus den letzten Jahren lag die mediane Überlebenszeit von Pat., die bereits mit einem IMiD, einem PI und einem Anti-CD38-Antikörper behandelt wurden oder refraktär gegenüber diesen Therapien waren, zwischen 12-15 Monaten [1-3]. Optionen sind:

- neuere Arzneimittel (alphabetische Reihenfolge): Ciltacabtagen Autoleucel, Carfilzomib, Elotuzumab, Elranatamab, Idecabtagen Vicleucel, Ixazomib, Panobinostat, Pomalidomid, Selinexor, Talquetamab, Teclistamab, Venetoclax/Bortezomib (Off-Label)
- konventionelle Zytostatika (alphabetische Reihenfolge): Bendamustin, Cyclophosphamid, (liposomales) Doxorubicin, Melphalan und Melphalanflufenamid sowie im Off-Label-Use Cisplatin / Etoposid unter Abwägung von Nutzen und Risiken.

Trotz dieser Vielzahl zugelassener Arzneimittel besteht weiter ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf an hochwirksamen und gut verträglichen Arzneimitteln für diese Patientengruppe, eindrucksvoll dokumentiert in LocoMMotion [4].

Als bispezifischer Antikörper bindet Elranatamab mit dem einen Fab-Arm an die Untereinheit CD3 des T-Zell-Rezeptors (T Cell Receptor, TCR) auf der T-Zelle, mit dem anderen Arm an die extrazellulären Anteile von BCMA.

Daten aus der Zulassungsstudie von Elranatamab sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

**Tabelle 2: Elranatamab beim rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom**

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	VGPR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup>	ÜL <sup>4</sup>
MagnetisMM-3	nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK <sup>5</sup> , alle	-	Elranatamab	187	48,1 <sup>6</sup>	10,0	17,3
MagnetisMM-3 [5]	nach PI, IMiD und Anti-CD38 AK <sup>5</sup> , keine BCMA-gerichtete Vortherapie	-	Elranatamab	123	56,1 <sup>6</sup>	n. e. <sup>7</sup>	n. e.

<sup>1</sup> N - Anzahl Pat.; <sup>2</sup> VGPR – sehr gutes partielles Ansprechen; <sup>3</sup> PFÜ – Progressionsfreies Überleben - Zeit bis zum Progress, Median in Monaten; <sup>4</sup> ÜLZ - Gesamtüberleben, Median in Monaten; <sup>5</sup> PI – Proteasom-Inhibitor, IMiD – Immunmodulator; Anti-CD38 AK – Anti-CD38-Antikörper <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> n. e. – Median nicht erreicht;

## 4. Dossier und Bewertung von Elranatamab

### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat keine Subgruppen gebildet. Als ZVT wurde eine patientenindividuelle Therapie festgelegt, mit Auflistung der aktuell zugelassenen Arzneimittel und Arzneimittelkombinationen. Das Vorgehen ist nachvollziehbar. Standard ist eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter besonderer Berücksichtigung der Biologie der Erkrankung, der Symptomatik, der Krankheitsdynamik, des Ansprechens auf die Vortherapie und Komorbiditäten.

## 4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale Phase-II-Studie MagnetisMM-3. In der Auswertung wurden 2 Kohorten gebildet:

- alle	187
- nicht BCMA-vortherapiert	123

Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Datenschnitt für die Nutzenbewertung war der 16. März 2022.

Die Ergebnisse wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5].

## 4. 3. Patientenrelevante Endpunkte

### 4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom. Sie war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Der Median der Gesamtüberlebenszeit in MagnetisMM-3 lag beim letzten Datenschnitt bei 17,3 Monaten. Pat. ohne BCMA-gerichtete Vortherapie hatten eine deutlichere längere Überlebenszeit. Die Graphik der Kaplan-Meier-Analyse ist im Dossier nicht abgebildet.

### 4. 3. 2. Morbidität

#### 4. 3. 2. 1. Remissionsrate

Die Ansprechrate war primärer Endpunkt der Phase-II-Studie. Sie betrug 51,9% in der Gesamtpopulation und 61,0% in der Kohorte ohne BCMA-gerichtete Vortherapie. Innerhalb der Pat. mit sCR/CR wurde eine MRD-Negativitätsrate von 68,6%, bei Pat. ohne BCMA-gerichtete Vortherapie von 72,7% erreicht.

#### 4. 3. 2. 2. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit war einer der sekundären Endpunkte der Zulassungsstudie. Elranatamab führte in der Gesamtstudie zu einer medianen, progressionsfreien Überlebenszeit von 10,0 Monaten, in der Kohorte der Pat. ohne BCMA-gerichtete Vortherapie war der Median zum Datenschnitt des Dossiers nicht erreicht, in einer Präsentation vom Dezember 2023 auf dem ASH-Kongress wurde er mit 17,2 Monaten berichtet [6].

#### 4. 3. 2. 3. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zu Krankheitssymptomatik, patientenbezogener Lebensqualität und zum Gesundheitszustand wurden in MagnetisMM-3 mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 erhoben. Die Auswertungen sind deskriptiv und beschränken sich auf den intraindividuellen Vergleich gegenüber der Baseline. Die Rücklaufquoten waren relativ niedrig und lagen ab Zyklus 2 unter 70%.

#### 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten bei 90,9%% der Pat. auf. Infektionen traten in der Kohorte der Pat. ohne BCMA-gerichtete Vortherapie bei 69,9% auf, im Grad 3/4 bei 39,8%. 6,5% der Pat. starben an Infektionen. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Studie während der COVID-19 Pandemie durchgeführt wurde: 29,3% der Pat. erkrankten an COVID-19 zu einer Zeit, in der Impfzeiten niedrig waren.

Die weiteren häufigsten Nebenwirkungen im Grad 3/4 waren Neutropenie und Anämie. Ein Cytokine-Release-Syndrom aller Schweregrade trat bei 58,8% der Pat. auf, bei einem Pat. im Schweregrad 3. Ein Immuneffektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (Immune effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS) wurde bei 4,3% der Pat. dokumentiert. Eine gute Übersicht gibt die Publikation der Kohorte von Pat. ohne BCMA-gerichtete Vortherapie.

Treatment-emergent adverse events, <i>n</i> (%)	<i>n</i> = 123	
	Any grade	Grade 3 or 4
Any treatment-emergent adverse event	123 (100)	87 (70.7)
Hematologic <sup>a</sup>		
Anemia	60 (48.8)	46 (37.4)
Neutropenia	60 (48.8)	60 (48.8)
Thrombocytopenia	38 (30.9)	29 (23.6)
Lymphopenia	33 (26.8)	31 (25.2)
Nonhematologic		
Cytokine release syndrome	71 (57.7)	0
Diarrhea	52 (42.3)	2 (1.6)
Fatigue	45 (36.6)	4 (3.3)
Decreased appetite	41 (33.3)	1 (0.8)
Pyrexia	37 (30.1)	5 (4.1)
COVID-19 related <sup>b</sup>	36 (29.3) <sup>c</sup>	19 (15.4)
Injection site reaction	33 (26.8)	0
Nausea	33 (26.8)	0
Hypokalemia	32 (26.0)	13 (10.6)
Cough	31 (25.2)	0
Headache	29 (23.6)	0

Die Rate an Therapieabbrüchen aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse lag bei 21%.

#### **4. 4. Bericht des IQWiG**

Der Bericht des IQWiG ist kurz. Aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarms wird die Festlegung „Zusatznutzen nicht belegt“ vorgeschlagen.

Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.

#### **5. Kombinationstherapie**

Die Gabe von Elranatamab erfolgt als Monotherapie.

#### **6. Diskussion**

Elranatamab ist ein neuer bispezifischer Antikörper zur Therapie des rezidierten/refraktären MM. Wie andere, zwischenzeitlich zugelassene Arzneimittel bindet es an das B-Cell Maturation Antigen (BCMA). Das Patientenkollektiv der Zulassungsstudie MagnetisMM-3 entspricht dem, was wir zunehmend in den Praxen und Ambulanzen sehen: Pat., die nicht mehr auf Proteasom-Inhibitoren, immunmodulatorische Substanzen (Lenalidomid) und Anti-CD38-Ak ansprechen. Diese Pat. haben eine ungünstige Prognose, hier besteht ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Zu diskutieren in der frühen Nutzenbewertung von Elranatamab sind vor allem:

##### Wirksamkeit

Die Gesamtansprechrates liegt bei über 60%, mehr als die Hälfte der Pat. erreicht mindestens eine sehr gute partielle Remission (VGPR). Diese Daten liegen weit oberhalb der Ansprechrates aller anderen Therapieoptionen in dieser Behandlungssituation, mit Ausnahme von CAR-T-Zellen und anderen bispezifischen Antikörpern.

##### Vergleich mit anderen Arzneimitteln in dieser Behandlungssituation

Der pU legt keine Daten zum Vergleich von Elranatamab mit anderen Arzneimitteln vor.

##### Nebenwirkungen

Das Nebenwirkungsspektrum entspricht der BCMA gerichteten, zielgerichteten Immuntherapie, insbesondere besteht eine gesteigerte Infektanfälligkeit. Zur Prophylaxe und zur Steuerung der Therapie liegen inzwischen detaillierte Empfehlungen u. a. zum Einsatz von Aciclovir und Cotrimoxazol sowie zum Management opportunistischer Infektionen vor. Von besonderer Bedeutung ist die Behandlung der Hypogammaglobulinämie. Eine Substitution mit Immunglobulinen reduziert das Risiko schwerer Infektionen [7].

##### Applikation

Die Therapie mit Elranatamab wird langfristig bis zum Progress durchgeführt. Für die Weiterentwicklung des Einsatzes von Elranatamab sind Studien mit Verlängerung des Therapieintervalls oder Absetzstudien sinnvoll, insbesondere bei den MRD-negativen Pat.

## Applikation

Die Therapie mit Elranatamab wird langfristig bis zum Progress durchgeführt. Zur Reduktion der Belastung sind Studien mit Verlängerung des Therapieintervalls sinnvoll, insbesondere bei den MRD-negativen Pat.

Elranatamab ist eine weitere, hochwirksame Ergänzung der Therapie von Pat. mit rezidiviertem / refraktärem MM nach mindestens 3 Vortherapien. Aufgrund des Fehlens von Daten vergleichender Studien ist ein Zusatznutzen nicht quantifizierbar.

## **7. Literatur**

1. AWMF S3 Leitlinie Multiples Myelom, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/018-035OL%20KF.html>
2. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28(suppl 4):iv52-iv61, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx096](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096)
3. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al.: Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 32:309-322, 2021. DOI: [10.1016/j.annonc.2020.11.014](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014)
4. Mateos EM, Weisel K, De Stefano V et al.: LocoMMotion: a prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Leukemia Mar 24, 2022*. DOI: [10.1038/s41375-022-01531-2](https://doi.org/10.1038/s41375-022-01531-2)
5. Lesokhin AM, Tomasson MH, Arnulf B et al.: Elranatamab in relapsed or refractory multiple myeloma: phase 2 MagnetisMM-3 trial results. Nat Med 29:2259-2267, 2023. DOI: [10.1038/s41591-023-02528-9](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02528-9)
6. Tomasson M, Iida S, Niesvizky R et al.: Long-Term Efficacy and Safety of Elranatamab Monotherapy in the Phase 2 MagnetisMM-3 Trial in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Blood 142 (Supplement 1): 3385, 2023. [Long-Term Efficacy and Safety of Elranatamab Monotherapy in the Phase 2 MagnetisMM-3 Trial in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma \(RRMM\) | Blood | American Society of Hematology \(ashpublications.org\)](https://ashpublications.org/blood/article/142/Supplement_1/3385)
7. Lancman G, Parsa K, Kotlarz K et al.: IVIg Use Associated with Ten-Fold Reduction of Serious Infections in Multiple Myeloma Patients Treated with Anti-BCMA Bispecific Antibodies. Blood Cancer Discovery, 4:440-451, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1158/2643-3230.BCD-23-0049>

## Stellungnehmer

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Hermann Einsele (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Monika Engelhardt (Universitätsklinik Freiburg, Medizinische Klinik I, Hämatologie/Onkologie, Freiburg), Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Prof. Dr. Stefan Knop (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Martin Kortüm (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. Marc Raab (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) und Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erarbeitet.*