



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Elranatamab (D-1033)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 27. Mai 2024

von 13:30 Uhr bis 14:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Pfizer Pharma GmbH (Pfizer)**:

Frau Böhme
Frau Dr. Herzberg
Frau Dr. Grabow-Schlesinger
Herr Kürschner

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Sanofi Aventis Deutschland GmbH (Sanofi)**:

Herr Dr. Damm
Frau Wülfing

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Regeneron GmbH (Regeneron)**:

Frau Briswalter
Frau Dr. Rüb

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Menarini Stemline Deutschland GmbH (Menarini)**:

Frau Borghoff
Frau Dr. Deichmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr PD Dr. Fetscher

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM)**:

Herr Prof. Dr. Knop

Angemeldete Teilnehmende für die **German-speaking Myeloma Multicenter Group e. V. (GMMG)**:

Herr Prof. Dr. Raab
Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat



Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren, ich darf Sie ganz herzlich zu unserer nächsten Anhörung begrüßen. Sie sehen, dass Herr Professor Hecken heute nicht da ist. Ich vertrete ihn. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des G-BA und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel.

Unsere heutige Anhörung bezieht sich auf den Wirkstoff Elranatamab. Elranatamab wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten 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.

Die Anhörung heute bezieht sich auf die Nutzenbewertung des IQWiG vom 11. April 2024. Dazu haben auf schriftlichem Wege der pharmazeutische Unternehmer Pfizer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie gemeinsam mit der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) und der German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) sowie die Unternehmen Regeneron, Sanofi und Stemline Stellungnahmen eingereicht, zudem der Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa).

Wie immer bei unseren Anhörungen führen wir Wortprotokoll, sodass ich gehalten bin, jetzt auch die Anwesenheit festzustellen. Vom pharmazeutischen Unternehmer sind Frau Böhme, Frau Dr. Herzberg, Frau Dr. Grabow-Schlesinger und Herr Kürschner zugeschaltet. Von der AkdÄ ist Herr Professor Ludwig zugeschaltet.

(Herr Prof. Dr. Ludwig [AkdÄ]: Herr Dr. Fetscher kann heute möglicherweise nicht! Ich habe heute Morgen mit ihm telefoniert, er hat sehr viel klinisch zu tun!)

– Okay. – Herr Professor Wörmann von der DGHO ist noch nicht zugeschaltet. Von der DSMM ist Herr Professor Knop zugeschaltet. Von der GMMG ist Herr Professor Raab noch nicht zugeschaltet, während ich Frau Professorin Weisel sehe. Von Sanofi ist Herr Dr. Damm nicht zugeschaltet, während Frau Wülfing zugeschaltet ist. Von Regeneron ist Frau Dr. Rüb zugeschaltet, Frau Briswalter jedoch nicht.

(Frau Dr. Rüb [Regeneron]: Frau Briswalter sollte demnächst auch kommen!)

– Okay. – Von Menarini Stemline sind Frau Borghoff und Frau Dr. Deichmann und vom vfa ist Herr Bussiliat zugeschaltet.

Wie immer beginnen wir mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. –Frau Böhme, Sie haben dazu das Wort, bitte schön.

Frau Böhme (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Vorsitzender! Zunächst möchte ich kurz meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen, die heute mit mir anwesend sind. Frau Dr. Claudia Herzberg ist als Medizinische Direktorin im Bereich Hämatologie und Biosimilars verantwortlich. – Frau Dr. Regina Grabow-Schlesinger ist Senior Medical Affairs Scientist im Team von Frau Herzberg und für medizinische Aspekte verantwortlich. – Herr Niklas Kürschner ist Senior Manager Health Technology Assessment und für das Nutzendossier verantwortlich. – Mein Name ist Sarah Böhme. Ich leite bei Pfizer das Team, das für alle Projekte im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung verantwortlich ist.

Ihr Einverständnis vorausgesetzt, sehr geehrter Herr Vorsitzender, werden Frau Herzberg und ich uns die einführenden Worte aufteilen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Damit bin ich selbstverständlich einverstanden. Außerdem kann ich sagen, dass Herr Professor Wörmann inzwischen auch anwesend ist. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Böhme (Pfizer): Vielen Dank für das Einverständnis; herzlich willkommen, Herr Professor Wörmann.

Elranatamab wurde am 6. Dezember 2023 in der Europäischen Union zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom zugelassen. Die Patientinnen und Patienten müssen zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben. Der Zulassung von Elranatamab liegt die einarmige multinationale Studie MagnetisMM-3 zugrunde.

Mit dem Dossier haben wir die Ergebnisse der Studie MagnetisMM-3 eingereicht, basierend auf den Datenschnitten von März und April 2023. Zudem wurde ein indirekter Vergleich mit einem externen Kontrollarm aus der deutschen Datenbank „TherapieMonitor Multiples Myelom“ durchgeführt. Aufgrund der fehlenden Überlappung der Patientengruppen wurden die Daten des externen Kontrollarms jedoch als nicht geeignet für einen validen Vergleich eingestuft. Somit stellen die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudie MagnetisMM-3 die bestverfügbare Evidenz zur Bewertung des Zusatznutzens von Elranatamab im vorliegenden Anwendungsgebiet dar. Am 15. April ist die Nutzenbewertung des IQWiG erschienen. Das IQWiG sieht darin einen Zusatznutzen als nicht belegt an.

Im Rahmen der Stellungnahme hat Pfizer einen aktualisierten Datenschnitt der Zulassungsstudie MagnetisMM-3 eingereicht, die den Zusatznutzen von Elranatamab weiter untermauert. So überlebten Patienten in der bewertungsrelevanten Kohorte der Studie im Median mehr als 21 Monate, und dies in einem Therapiestadium, in dem die Patienten stark vorbehandelt sind.

Zusammenfassend zeichnet sich Elranatamab durch eine schnelle und nachhaltige Wirksamkeit bei insgesamt vorhersehbarem und beherrschbarem Verträglichkeitsprofil aus. Auf Basis der verfügbaren Evidenz sehen wir einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Elranatamab.

Basierend auf der anhaltend intensiven Erforschung neuer Therapieoptionen ergibt sich im vorliegenden Anwendungsgebiet eine sehr dynamische, sich rasant weiterentwickelnde Therapielandschaft. Die hohe Dynamik führt zu Herausforderungen für die Nutzenbewertung. Im Zuge dessen fehlen aus Sicht von Pfizer bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie beispielsweise wichtige innovative Therapieoptionen, die im Anwendungsgebiet von Elranatamab zugelassen und vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung bereits bewertet wurden. Gleichzeitig enthält die zweckmäßige Vergleichstherapie Therapieschemata, die auch in der fortgeschrittenen Therapielinie nicht mehr dem aktuellen medizinischen Standard entsprechen.

Für die medizinische Perspektive zu diesem und zu weiteren Aspekten übergebe ich nun an Frau Dr. Herzberg.

Frau Dr. Herzberg (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren, gerne stelle ich Ihnen in den nächsten Minuten die Therapiesituation für Patienten im Anwendungsgebiet dar, ebenso, welche Rolle Elranatamab in dieser Situation spielt.

In welcher Situation befinden sich rezidivierte und refraktäre Patienten, die drei vorangegangene Therapien erhalten haben und progredient sind? Elranatamab ist für Patienten zugelassen, die ein rezidiviertes und refraktäres Multiples Myelom haben und drei vorangegangene Therapien erhielten, darunter einen Immunmodulator, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

Die Medikamente aus diesen drei Substanzklassen werden in den frühen Linien bereits als Kombinationsregime verabreicht und haben die Prognose der Myelompatienten deutlich verbessert. Das Multiple Myelom ist jedoch weiterhin nicht heilbar und geprägt durch genetische Veränderungen im Verlauf der Erkrankung. Jedes Rezidiv führt zu einem erhöhten Risiko von Therapieresistenzen, verkürzter Remission und geringerem Ansprechen auf nachfolgende Therapien. Die betroffenen Patienten weisen außerdem nach mehrfachen Vortherapien ein höheres Alter auf, sind oft multimorbide und haben durch progressionsbedingte Symptome und Intoleranzen gegenüber den Vortherapien eine verschlechterte Lebensqualität. Oft sind sie auch mit Müdigkeit, Infektanfälligkeit, Nierenschädigungen und Knochenschmerzen konfrontiert.

Die LocoMMotion-Studie untersuchte die klinische Versorgung von Patienten ab der vierten Therapielinie, die ebenfalls alle drei Substanzklassen erhalten haben und von 2019 bis 2020 in die Studie rekrutiert wurden. Mit einem medianen progressionsfreien Überleben von 4,6 Monaten und einem medianen Gesamtüberleben von 13,8 Monaten hatten die Patienten eine schlechte Prognose. Aus diesem Grund ist die Verfügbarkeit von neuen Therapiemöglichkeiten mit alternativen Zielstrukturen wie dem BCMA, dem B-Zell-Reifungsantigen, für Patienten in der Zielpopulation essenziell, um die Prognose, das Ansprechen und das Überleben in diesem späten Krankheitsstadium zu verbessern.

Wie hat sich nun die Therapielandschaft für diese stark vorbehandelten Patienten in den letzten Jahren gewandelt bzw. wie sieht sie jetzt aktuell aus? Für vorbehandelte Patienten, die alle drei Substanzklassen erhalten haben, gibt es nicht den einen festgelegten Standard. Es gibt vielmehr eine Vielzahl an Optionen, die in Abhängigkeit von Vortherapie sowie Tiefe und Dauer des Ansprechens patientenindividuell eingesetzt und die in evidenzbasierten Leitlinien empfohlen werden. Zu beachten ist, dass die Leitlinien der ESMO und der DGHO vor der Zulassung zum Beispiel der CAR-T-Zellen und bispezifischen Antikörper und von Selinexor publiziert wurden. Von daher sind diese auch noch nicht in den Empfehlungen enthalten.

Hervorheben möchte ich außerdem, dass sich die Empfehlungen vor allem auf Dreifachkombinationen stützen und Zweifachkombinationen bzw. Monotherapien nicht in gleicher Weise empfohlen werden. Die Leitlinien der AWMF, also die S3-Leitlinien aus dem Jahr 2022, haben bereits das zu dieser Zeit neu verfügbare Ide-Cel als empfohlene Standardoption aufgeführt, und die aktuellen NCCN-Leitlinien aus dem Jahr 2023 empfehlen für vorbehandelte Patienten im Anwendungsgebiet Elranatamab, Teclistamab, Talquetamab, Selinexor und die beiden CAR-T-Zell-Produkte, was auch den aktuellen Behandlungsstandards laut Fachgesellschaften und Studiengruppen entspricht.

Man kann festhalten, dass nach der Exposition mit Medikamenten aus den drei Substanzklassen der Bedarf für eine neue Zielstruktur hoch ist und dass diese Therapien zeitnah als empfohlener Standard in aktuelle Leitlinien aufgenommen wurden. Bei den nun anstehenden Updates der deutschen DGHO- und S3-Leitlinien ist von einer Aufnahme dieser innovativen Therapien mit entsprechender Evidenz im Bereich der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten auszugehen.

Wir stellen daher fest, dass laut Empfehlungen und derzeitigem klinischem Vorgehen die vom G-BA definierte Auswahl an zweckmäßigen Vergleichstherapien den aktuellen therapeutischen Standard nicht ausreichend abbildet. Folgende Therapien und Kombinationen, die auch die Verfahren zur Nutzenbewertung abgeschlossen haben, sollten als akzeptierte und empfohlene Standards hinzugefügt werden. Das wären das Ide-Cel, das Cilta-Cel, Teclistamab, Talquetamab, ebenso Selinexor in Kombination mit Dexamethason und Melphalanflufenamid in Kombination mit Dexamethason.

Welchen Stellenwert nimmt nun Elranatamab in diesem Therapieumfeld ein? Die Zulassung von Elranatamab im besprochenen Anwendungsgebiet beruht auf der offenen multizentrischen einarmigen Phase-II-Studie MagnetisMM-3. Die Patienten im Anwendungsgebiet von Elranatamab zeichnen sich durch eine hohe Anzahl an Vortherapien aus. Nahezu alle

Patienten waren nicht nur dreifach exponiert, sondern auch dreifach refraktär gegenüber mindestens einer Substanz aus den drei Wirkstoffklassen. Viele Patienten waren sogar fünffach exponiert. Sie haben mindestens zwei Immunmodulatoren, mindestens zwei Proteasom-Inhibitoren und einen Anti-CD38-Antikörper erhalten. Es handelt sich folglich um ein stark vorbehandeltes Patientenkollektiv. Dennoch zeigte die Studie MagnetisMM-3 ein langes Gesamt- und progressionsfreies Überleben sowie ein tiefes und langanhaltendes Ansprechen bei einem handhabbaren Verträglichkeitsprofil.

Mit dem aktuellen Datenschnitt konnte eine allgemeine Ansprechrate von 61 Prozent, ein medianes progressionsfreies Überleben von 17,2 und ein medianes Gesamtüberleben von 21,9 Monaten gezeigt werden. Dabei ist Elranatamab einfach anzuwenden, mit einer fixen, gewichtsunabhängigen Dosierung. Gemäß MagnetisMM-3-Protokoll wird in der Fachinformation zur Verbesserung der Verträglichkeit bei vorhandenem Ansprechen, von Partial Remission oder besser, eine Applikation alle zwei Wochen ab Woche 25 vorgegeben. Dieses vereinfachte, patientenfreundliche Regime konnten auch nahezu alle Patienten in der MagnetisMM-3-Studie beginnen.

Derzeit wird in der Studie auch der Übergang auf ein vierwöchentliches Dosisintervall bei Patienten geprüft, die sechs Zyklen lang das zweiwöchentliche Regime durchlaufen haben. Dieses vierwöchentliche Dosischema könnte ebenso perspektivisch in die Fachinformation eingefügt werden, um eine sichere, aber auch verträgliche Anwendung von Elranatamab weiter zu unterstützen. – Vielen Dank. Ich freue mich auf die Diskussion.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Herzberg, für diese Ausführungen. – Ich habe eine erste Frage an die Kliniker. Elranatamab stellt eine gegen BCMA gerichtete Therapie dar und kann auch bei Patientinnen und Patienten eingesetzt werden, die bereits mit einer BCMA-gerichteten Therapie vorbehandelt worden sind. Wie schätzen Sie den Stellenwert von Elranatamab nach einer BCMA-gerichteten Vortherapie ein? – Wer könnte zu dieser ersten Frage an die Kliniker etwas sagen?

Übrigens bitte ich, da wir 47 Teilnehmer sind, ich aber nur 20 davon auf dem Bildschirm habe, alle Teilnehmer, sich tatsächlich, wie es Frau Weisel auch gemacht hat, mit einem „X“ im Chat einzuloggen. Dann kann ich Sie leichter erkennen, damit ich Ihnen auch das Wort erteilen kann. – Frau Professor Weisel, Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG/DGHO): Ich sehe es als eine sehr relevante Datenlage und auch Situation an, dass man bei Zustand nach BCMA-gerichteter Therapie hier Evidenz für die Anwendung von Elranatamab hat, und dies aus sowohl wissenschaftlichen als auch klinischen Gründen, die ich ganz kurz ausführe.

Erstens ist es aus wissenschaftlichen Gründen deshalb relevant, weil wir zunehmend Daten sehen, wonach Resistenzen gegen bispezifische Antikörper durch Mutationen in den Bindungsstellen am BCMA-Zielantigen hervorgerufen werden können und man sich zumindest theoretisch auch vorstellen kann, dass dadurch, indem andere Bindungsstellen zur Verfügung stehen, auch Resistenzen überwunden werden können.

Zweitens ist es auch aus der klinischen Real-World-Evidenz gerade der US-amerikanischen Kollegen relevant, die über positive Ergebnisse von bispezifischen Antikörpern – jetzt einmal insgesamt über die Substanz hinaus – nach Versagen oder Rückfällen nach CAR-T-Zell-Behandlung berichten.

Darüber hinaus ist es natürlich aus klinischer Sicht bedeutsam, da wir wissen, dass die Patientinnen und Patienten mit Multiplen Myelomen aus den gegen BCMA gerichteten Therapien in der Regel oft doch noch mal in relativ gutem Allgemeinzustand herauskommen, und weil wir weiterhin einen Bedarf an Medikamenten haben, die effektiv sind und die wir danach einsetzen können. Insofern ist darin meines Erachtens durchaus ein wesentlicher Aspekt für uns enthalten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Weisel. – Herr Professor Knop hat sich als Nächster gemeldet. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM/DGHO): Ich kann mich den Ausführungen von Frau Professor Weisel anschließen. Ich denke, die Landschaft und auch die Dynamik sind unglaublich, sowohl was die Therapielandschaft als auch was das Verständnis des Einflusses einer Vortherapie auf eine Folgetherapie anbelangt. Ich glaube, am konsolidiertesten sind die Daten im Moment dafür, dass dann, wenn man zuvor eine nicht-T-Zell-involvierende Therapie, also namentlich ein Immunwirkstoffkonjugat gegen BCMA, eingesetzt hat – dann eine dieser hocheffektiven Immuntherapien –, auf jeden Fall gilt, was auch für Elranatamab zutrifft. Zudem gibt es momentan zumindest eine ganze Reihe anekdotischer Berichte, dass eine gegen BCMA, also dasselbe Antigen gerichtete, antikörperbasierte Elranatamab-Immuntherapie auch nach CAR-T-Zell-Therapie funktionieren kann.

Ich glaube, die Substanz erweitert das therapeutische Arsenal, und sie hat den Vorteil, dass sie im Unterschied zu den zellulären Therapien eben direkt in der Apotheke zur Verfügung steht. Das heißt, wenn man heute beschließt, dass ein Patient eine hochwirksame T-Zell-involvierende Therapie braucht, dann kann man das am Nachmittag einsetzen. Die Dosierungsmöglichkeit von Elranatamab, diese Fixdosierung, ist auch etwas, was es im Alltag durchaus handlicher und weniger fehleranfällig macht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Als Nächster ist Herr Professor Ludwig von der AkdÄ dran. – Bitte schön, Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Zunächst einmal ist das, was die beiden Vorredner sagen, die sich intensiv mit dem Multiplen Myelom beschäftigen, unbestritten. Gleichzeitig muss man darauf hinweisen, dass wir eine Vielzahl neuer Arzneistoffe gerade bei der Behandlung des Multiplen Myeloms in den letzten Jahren gesehen haben, ohne dass die Evidenzbasierung tatsächlich zum Zeitpunkt der Zulassung vorlag. Das heißt, wir bewegen uns in einem Bereich, der finanziell extrem lukrativ ist. Ich darf Ihnen sagen, dass Daratumumab mit einer winzigen Verordnungszahl in Deutschland insgesamt, verglichen zu anderen Arzneimitteln, bereits an Position drei der teuersten Medikamente gelandet ist.

Das heißt, wir brauchen dringend vernünftige vergleichende Studien. Das geht ja auch aus dem, was die Vertreterin des Herstellers gesagt hat, eindeutig hervor. Wir haben eine Vielzahl Alternativen, aber diese sollten nicht aufgrund nicht-kontrollierter Studien zugelassen werden, sondern wir brauchen diese Studien, um sowohl hinsichtlich Effektivität, aber natürlich auch hinsichtlich Nebenwirkungen, die ja auch bei dem Wirkstoff, den wir gerade besprechen, keineswegs gering sind, Klarheit zu erlangen.

Ich empfehle jedem, sich einmal die Fachinformationen anzuschauen. Ich glaube nicht, dass ein behandelnder Arzt in der Lage ist, diese Fachinformationen in der Kürze der Zeit, die er in der Praxis hat, so zu lesen, dass er sie wirklich adäquat in seinem Therapieschema berücksichtigt. Das heißt, wir befinden uns in einem von der Zahl der Medikamente her absolut interessanten und wichtigen Gebiet; aber wir haben gleichzeitig die Forderung – „wir“ heißt jetzt die Bundesärztekammer, die AkdÄ –, dass die Evidenzbasierung dieser Wirkstoffe durch adäquate Studien besser belegt wird. Deswegen haben wir uns auch in unserer Stellungnahme weitgehend der Position des IQWiG angeschlossen. Ich glaube, wir brauchen diese Studien nicht, weil wir zweifeln, dass das wichtige Neuerungen sind, sondern weil wir einfach sowohl hinsichtlich Wirksamkeit als auch hinsichtlich Sequenz und hinsichtlich Nebenwirkungen sehr viel mehr Daten brauchen, bevor Ärzte, die nicht die Zeit haben, alle diese Studien zu lesen, diese Wirkstoffe einsetzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Ludwig. – Herr Knop dazu noch mal, bitte.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM/DGHO): Ich kann das, was Herr Ludwig sagt, nur unterstützen. Wir brauchen natürlich die Evidenz, und diejenige Währung, in der wir Evidenz generieren und

auch schätzen, sind natürlich randomisierte Phase-III-Studien. Wenn wir auf die zellulären Immuntherapien zurückgehen oder einen Schritt weiter gehen – je nachdem, wie man es sieht – , dann hatten wir ja beide gegen BCMA gerichteten CAR-T-Zell-Therapien primär auch aus ein-armigen Studien zugelassen, denen man dann solche Modellierungsanalysen an die Seite gestellt hat, worin man die Population sozusagen nachahmte und dann zu zeigen versucht hat, dass die experimentelle Substanz wirksamer ist.

Für beide CAR-T-Zell-Präparate – ich finde es auch beeindruckend, in welchem kurzem Abstand das gelungen ist – gibt es mittlerweile randomisierte Studien, die ja eindrucksvoll beweisen, dass sich die Ergebnisse, die man aus den indirekten Vergleichen zu ziehen geglaubt hat, auch bestätigen lassen. Insofern, ganz klar: Randomisierte Phase-III-Studien brauchen wir. Aber ich glaube, dass das Delta, das aufgeht und jetzt insbesondere beim Elranatamab mit einem progressionsfreien Intervall von 17 Monaten schon eindrucksvoll lang ist, sich auch in einer randomisierten Phase-III-Studie reproduzieren können. Aber ganz klar: Im Moment haben wir die Evidenz nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Knop. – Ich eröffne die Frageunde aller 47 Teilnehmer. – Frau Pitura von der KBV, bitte.

Frau Pitura: Ich habe eine Frage nach der laufenden RCT MagnetisMM-5 an den pharmazeutischen Unternehmer. Die Studie wurde ja nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da noch keine Studienergebnisse vorliegen. Das IQWiG konnte auf Basis der Studieninformation nicht beurteilen, ob die Studie oder eine Teilpopulation aus der Studie grundsätzlich für die vorliegende Nutzenbewertung relevant wäre.

Das ist eine dreiarmlige Studie: Darin wird das zugelassene Elranatamab als Monotherapie zum einen mit Elranatamab in Kombination mit Daratumumab und zum anderen mit Daratumumab + Pomalidomid + Dexamethason verglichen. Hier wurden Patienten eingeschlossen, die zuvor mindestens eine Therapie bekommen haben; zugelassen wurde es jetzt hier in der weiter fortgeschrittenen Therapielinie. Deswegen meine Frage: Können Sie sagen, wie viele Patienten – Stand jetzt – in das vorliegende Anwendungsgebiet fallen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dazu hat sich Frau Herzberg vom pharmazeutischen Unternehmen gemeldet. – Frau Herzberg, bitte.

Frau Dr. Herzberg (Pfizer): Ich will kurz damit starten, dass wir mit Elranatamab ein festgelegtes Entwicklungsprogramm verfolgen, in dem jetzt selbstverständlich die randomisierten Studien folgen, damit wir auch die Evidenz liefern können. Bei uns laufen im Bereich der Studien für Patienten mit mindestens einer Vortherapie derzeit zwei Studien. Das ist die MagnetisMM-5, aber auch die MagnetisMM-32. Das wären die zwei Studien, die zu erwähnen sind. Sie sind beide randomisiert, wie Sie sagten, mit Kontrollarm, sodass wir hier doch Evidenz nachreichen können. – Herr Kürschner wollte, glaube ich, im Anschluss noch ergänzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Kürschner, dann machen Sie das; bitte schön.

Herr Kürschner (Pfizer): Wie Frau Dr. Herzberg ausgeführt hat, gibt es eine Schnittmenge zwischen der MagnetisMM-3-Studie, die aktuell Gegenstand der heutigen Diskussion hier ist, und der MagnetisMM-5 für genau diejenigen Patienten, die drei vorangegangene Therapielinien erhalten haben. Zum jetzigen Zeitpunkt, da die Studie auch noch laufend ist, ist aber nicht klar, wie groß diese Schnittmenge genau sein wird. Wir gehen aber in jedem Fall davon aus, dass die dort generierte Evidenz im Blick auf die Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von Elranatamab wichtig werden wird.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Pitura, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Frau Pitura: Ich habe noch eine zusätzliche Frage, auch diese Studie betreffend. – Sie haben in Ihrem Dossier als geplantes Studienende jetzt den 28. September 2026 angegeben. Auf ClinicalTrials.gov wird als primäres Abschlussdatum der 27. Dezember 2024 angegeben. Können

Sie sagen, wann erste Daten vorliegen werden bzw. wann Sie mit der Zulassung der Kombinationsbehandlung rechnen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Kürschner von Pfizer, bitte schön.

Herr Kürschner (Pfizer): Mit Blick auf die Auflagen durch die EMA wird die Studie als maßgeblich betrachtet, auch mit Blick auf die Konfirmatorik und vor dem Hintergrund der bedingten Zulassung. Die Frist für die Einreichung der finalen Studienergebnisse, die im EPAR festgehalten ist, liegt aktuell bei Juni 2027.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ist Ihnen das ausreichend, Frau Pitura?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. – Dann ist Frau Krumbiegel von GKV-SV dran. – Bitte schön, Frau Krumbiegel.

Frau Dr. Krumbiegel: Unsere erste Frage an den pharmazeutischen Unternehmer hat Frau Pitura schon gestellt; wir hätten nämlich dieselbe Frage gehabt. Außerdem haben wir noch mal eine Frage an die Kliniker zum Stellenwert von Elranatamab als Monotherapie in der aktuellen Versorgung neben den bereits sehr gut etablierten Therapieoptionen, und im Anschluss dann eine Frage dazu, wie die Elranatamab-Monotherapie zukünftig einen Stellenwert auch in den früheren Therapielinien haben wird.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Professor Weisel, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG/DGHO): Das ist keine einfache Frage; anderenfalls hätten Sie sie selbst beantwortet, Frau Krumbiegel. Ich versuche es mal: Natürlich liegt uns mit Teclistamab – dazu haben wir ja hier auch alle zusammengesessen – ein zweiter bispezifischer Antikörper gegen BCMA vor, auch mit entsprechend vorliegenden Studiendaten, und es gibt da jetzt, wie wir alle wissen, keinen Kopf-an-Kopf-Vergleich der beiden bispezifischen Antikörper.

Natürlich kann man bispezifische Antikörper biologisch modifizieren mit Affinitäten. Im Moment fehlt uns natürlich auch der direkte Vergleich an Toxizitäten. Das war insbesondere erschwert, weil diese Studien – dafür kann natürlich niemand etwas – in unterschiedlichen Phasen der Pandemie rekrutiert haben und somit die eine oder andere Studie, wie Sie sich vorstellen können, bei hochgradig immunsupprimierten Patienten durch die Delta-Welle anders beeinflusst war als dann wieder in einer anderen Studie. Da gibt es also ein paar große Unterschiede.

Das heißt, im Moment können wir auch von der klinischen Seite nicht sagen, wie sich die beiden sozusagen unterscheiden. Hinsichtlich der Indikation ist die Zulassung ja sehr vergleichbar. Das war das Einzige, was wir eben vorher hervorgehoben haben: Es müssten jetzt schon mehr Daten zum Einsatz von Elranatamab nach Anti-BCMA-Vorbehandlung vorliegen, als wir das zu Teclistamab haben.

Wir haben jetzt die Zulassung der CAR-T-Zell-Therapien in der frühen Linie als neuen therapeutischen Standard mit randomisierten Studien. Wir sehen im Moment insgesamt viele Studienaktivitäten zum Einsatz der bispezifischen Antikörper in ganz unterschiedlicher Indikation bis hin zur ersten Therapielinie. Ich glaube, im Moment wissen wir noch nicht, wie sich das in den Anwendungen und Zulassungen genauer abbilden wird, weil einfach sehr viele Dinge parallel evaluiert werden und wir die Ergebnisse abwarten müssen, bevor wir das dann tatsächlich einordnen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Als Nächster Herr Professor Wörmann. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe kaum etwas zu ergänzen, vielleicht noch einmal die inhaltliche Struktur, weil wir gerade intensiv in Leitlinien diskutieren, welche Empfehlungen wir haben.

Für die Leitlinien ist im Moment das Erste, was wir berücksichtigen: Welche Art von Therapie ist vorher gegeben worden? Um es konkret zu sagen: Da geht es gar nicht so sehr um die erste oder zweite Linie, sondern darum, welche Präparate bereits verwendet worden sind. Hierbei scheint das Wichtigste die Lenalidomid-Refraktärität zu sein, weil es da eindeutig Refraktärität gibt, auch weil dann die Patienten unter dieser Erhaltungstherapie rezidivieren.

Der zweite wichtigste Punkt für uns ist die Stärke der Evidenz. Im jetzigen Zeitpunkt haben wir eben relativ wenige Substanzen und Arzneimittel, bei denen wir wirklich Phase-III-Evidenz haben. Sie werden auch in der Empfehlung, die wir geben werden, eine höhere Priorität gegenüber der relativ großen Anzahl von Präparaten bekommen, die parallel entwickelt wurden, aber nicht gegeneinander verglichen wurden.

Der dritte hierbei noch kritische Punkt ist die Komorbidität, der Umstand, dass es eine Reihe von Patienten gibt, bei denen man die Toxizität nicht geben kann. Wir müssen bei Elranatamab eben auch kritisch betrachten, dass immerhin 21 Prozent der Patienten die Therapie abgebrochen haben. Das heißt: Ja, es ist eine biologische Therapie. Wir haben klare Mechanismen, um die Toxizität nach Möglichkeit zu reduzieren. Trotzdem ist das nicht zu unterschätzen.

Das sind im Moment die Kriterien. Das hilft hier nur zum Teil, weil wir eben wirklich nur unsere Prinzipien deutlich machen können. Aber da wir für Elranatamab keine Phase-III-Studien-evidenz haben, steht es im Moment im Ranking aufgrund dessen, was ich gerade versucht habe auszuführen, nicht sehr weit oben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ich erkläre eben noch für das Protokoll, dass Herr Privatdozent Dr. Fetscher inzwischen an dieser Anhörung teilnimmt. Als Nächster ist Herr Professor Knop dran. – Bitte schön, Herr Professor Knop.

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Ich habe eigentlich nur noch eine minimale Ergänzung. Es wird jetzt in gut zweieinhalb Wochen beim Europäischen Hämatologenkongress eine Matched Adjusted Indirect Comparison zwischen den beiden gegen BCMA gerichteten bispezifischen Antikörpern geben, wo man den Eindruck hat, dass möglicherweise Elranatamab doch eine etwas größere Effektivität hat, was sowohl die Remissionstiefe, aber vor allem auch das progressionsfreie Intervall angeht. Also, am Ende ist es so: Wir haben diese Phase-III-Studien bisher nicht, wir werden sie brauchen; aber möglicherweise wird es doch, so ähnlich die Präparate auf den ersten Blick aussehen, gewisse Differenzierungen geben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Gibt es weitere Wortmeldungen? – Frau Holtkamp von der Patientenvertretung; bitte schön.

Frau Dr. Holtkamp: Ich habe eine Frage zu dem derzeitigen Standard im Anwendungsgebiet. Da habe ich ein bisschen die Wahrnehmung, dass es unterschiedliche Statements dazu gab – ich meine da insbesondere die zytostatische Therapie –, und mich interessiert auch Ihre Einordnung zu den neueren Substanzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Weisel, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG/DGHO): Ja, im Grunde genommen muss ich jetzt tatsächlich wieder auf die LocoMMotion-Studie zurückkommen, die wir auch schon öfter mal diskutiert haben. Das war eine Studie, die in den CAR-T-Zell-Zentren zum Real-World-Einsatz der Therapeutika bei triple-class exponierten Patientinnen und Patienten durchgeführt wurde. LocoMMotion hat gezeigt, dass über 90 verschiedene Therapieregime eingesetzt wurden. Das zeigt, wie heterogen die Situation bei den einzelnen Patientinnen und Patienten ist, wie sie in das Rezidiv kommen. Herr Wörmann hat immer wieder herausgearbeitet, wie heterogen die Patientenpopulation ist.

Das heißt, im Grunde genommen – da möchte ich auch noch mal die Ausführungen von Herrn Wörmann bestärken – stehen wir da und müssen natürlich zunächst einmal immer ganz systematisch vorgehen: Welche Substanzklassen hat der Patient gehabt, auf welche Substanzklassen ist er refraktär, und was ist jetzt das Beste?

Grundsätzlich kann man vereinfacht sagen: Jeder Patient, der einen Proteasom-Inhibitor gehabt hat, auf einen Immunmodulator und auf einen Anti-CD38-Antikörper refraktär oder auf den Immunmodulator intolerant ist, sollte einer Anti-BCMA-gerichteten Therapie zugänglich gemacht werden. Danach muss man überlegen, welche die angemessene Therapie ist, weil die Alternativen zur gegen BCMA gerichteten Therapie bei der Mehrheit der Patienten mit einer geringeren Effektivität vergesellschaftet sind, auch wenn man natürlich in der einzelnen Situation hinsichtlich Komorbiditäten oder Aggressivität der Erkrankung durchaus auch einmal eine andere Entscheidung treffen kann.

Insgesamt wissen wir auch, dass die Immuntherapeutika der neuen Generation gegen BCMA – wenn die Patienten entsprechend ausgewählt sind – mit einer angemessenen Sicherheit appliziert werden können, zumal auch die Evaluation der Lebensqualität bei den Patientinnen und Patienten durchgeführt wurde und angemessene Ergebnisse gezeigt hat.

Also, das ist schwierig zu beantworten, Frau Holtkamp. Können Sie es ansonsten noch einmal konkretisieren, oder konnte ich Ihnen weiterhelfen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Zum einen wurden jetzt gerade ganz konkrete Substanzen genannt, zusätzlich zu den BCMA-gerichteten Therapieansätzen auch noch Selinexor und Melflufen sowie am anderen Ende des Spektrums die Zytostatika. Dazu würde mich Ihre Meinung ebenfalls interessieren.

Frau Prof. Dr. Weisel (GMMG/DGHO): Okay, sagen wir mal so: Selinexor ist eine Substanz, die wir ab dem ersten Rezidiv in Kombination zur Verfügung haben und die wir aufgrund ihrer fehlenden negativen Einwirkungen auf die T-Zellen zunehmend auch in Bridging-Situationen vor CAR-T-Zell-Therapie einsetzen, insgesamt eine Substanz, die aber sicherlich in der Kombination mit Dexamethason, wie sie in den hinteren Linien zugelassen ist, auch wenn es keine randomisierte Studie gibt, mit einer geringeren Effektivität und progressionsfreiem Überleben, als für die gegen BCMA gerichteten Substanzen dokumentiert wurde, wenn auch die Patientenpopulationen nicht hundertprozentig vergleichbar waren.

Melflufen ist für Patientinnen und Patienten, die nicht Hochdosis-Therapie mit Melphalan nach autologer Blutstammzelltransplantation hatten oder eine lange Remission danach, eine Alternative, die von den Effektivitätsdaten eher in einem niedrigeren Bereich liegt, als wir das von den gegen BCMA gerichteten Therapien kennen.

Natürlich benutzen wir alle sehr gerne im Alltag die Cyclophosphamid-Kombination oder auch mal Kombinationschemotherapien, dies vor allem, wenn wir aggressiveren Rezidiven oder auch extramedullären Erkrankungen gegenüberstehen. Aber das sind in der Regel individuelle Therapieentscheidungen beim einzelnen Patienten mit besonderer Erkrankungsbiologie.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Ludwig, Sie sind als Nächster an der Reihe.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Zunächst würde ich gerne nochmals betonen, dass angesichts der Vielzahl neuer Arzneistoffe gerade zur Behandlung des Multiplen Myeloms natürlich ein Vorgehen, wie es Herr Wörmann skizziert hat, extrem wichtig ist. – Ich glaube, Herr Wörmann, die AkdÄ würde Ihre drei Kriterien – erstens Vortherapien, zweitens Stärke der Evidenz in Phase III, die wir bei sehr vielen der neuen Wirkstoffe gegen das Multiple Myelom derzeit gar nicht haben, und drittens Komorbidität – prinzipiell ähnlich sehen.

Was bisher gar nicht angesprochen wurde, waren die immunologischen Effekte dieser neuen gegen BCMA gerichteten Arzneistoffe. Da lernen wir gerade. Wir wissen sicherlich noch nicht alles dazu, und wir müssen höllisch aufpassen; denn wir behandeln nicht Teenager, sondern ältere Leute mit Begleiterkrankungen, häufig zumindest, die natürlich durchaus erhebliche Probleme haben, wenn sie so immunsupprimiert behandelt werden, und wenn man sich die Fachinformation anschaut, so sieht man dort zu verschiedenen Nebenwirkungen auch sehr konkrete Vorschläge. Als jemand, der sich seit 30 Jahren mit Arzneimitteltherapiesicherheit

beschäftigt, zweifle ich allerdings, dass alle Ärzte, die dann Elranatamab verordnen werden, diese Fachinformation lesen, da es sehr zeitaufwendig ist, wenn man die verschiedenen Probleme, die dort hinsichtlich der Nebenwirkungen angesprochen sind, wirklich verstehen möchte.

Kurze Frage noch an den Hersteller zum Schluss: Inwieweit planen Sie denn – Sie haben selber auch zu einem löslichen BCMA-Maturations-, also Reifungsantigen publiziert –, dieses Antigen in weiteren Studien, die Sie ja durchführen müssen, auch als Marker zu etablieren?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Will jemand vom pharmazeutischen Unternehmer dazu Stellung nehmen, die Frage beantworten? – Frau Herzberg, bitte.

Frau Dr. Herzberg (Pfizer): Wir haben in der Phase-I-Studie eben BCMA-Spiegel zwar gemessen; aber das, worauf Sie anspielen, ist ja die Korrelation zum Ansprechen. – Ich denke, dass das im Rahmen des von Pfizer unterstützten klinischen Entwicklungsprogramms derzeit nicht Bestandteil ist, aber in weiteren akademischen Projekten derzeit untersucht wird. Aber ich kann Ihnen nicht sagen, wann die Daten zur Verfügung stehen werden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Knop, Sie hatten erst die gelbe Hand aufgemacht und sie dann wieder entfernt. Wie ist das zu verstehen?

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Ich habe mittlerweile nach der weit fortgeschrittenen Diskussion keine zusätzlichen Anmerkungen mehr.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank. – Weitere Wortmeldungen? – Keine mehr? – Doch, Frau Holtkamp. – Sie haben das Wort, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Noch eine Rückfrage an Herrn Professor Knop: Wann werden diese Daten, die am EH zu Teclistamab erwartet werden, veröffentlicht werden?

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Das ist als Poster akzeptiert beim EH, genau, also zum Europäischen Hämatologiekongress, der in zweieinhalb Wochen in Madrid startet.

Frau Dr. Holtkamp: Und wann ist mit der Vollpublikation zu rechnen?

Herr Prof. Dr. Knop (DSMM): Ich war nicht involviert in die Datenakquise. Diese Frage kann ich Ihnen leider nicht beantworten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Herr Wörmann kann das vielleicht beantworten.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, ich wollte nur Wasser in das Feuer von Frau Holtkamp gießen. Die indirekten Vergleiche sind wichtig; das haben wir ja mit LocoMMotion gesehen, und wir haben intensiv diskutiert, wie valide sie sind. Ich glaube, dieser indirekte Vergleich wird ein Hinweis sein, um zu schauen, wo man es positionieren kann, auch im indirekten Vergleich.

Ich glaube nicht, dass ich auch nur den Eindruck erwecken möchte, dass wir die Evidenz als so stark empfinden werden, dass wir darauf hinterher wirklich eine starke Empfehlung basieren würden. Ich glaube, es gibt einen Hinweis für die Kliniker, um zu sagen, das passt eher oder das passt weniger. Aber ich glaube, dass das für unsere Gewichtung keinen fundamentalen Unterschied machen wird, und ich sehe mit Freude, dass Herr Knop das auch so sieht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja, vielen Dank. – Weitere Wortmeldungen? Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit, eine Zusammenfassung aus seiner Sicht zu geben. – Sie haben das Wort, Frau Böhme.

Frau Böhme (Pfizer): Vielen Dank für die letzten knapp 45 Minuten der guten Diskussion. Es wurde diskutiert, dass es im Anwendungsgebiet einen anhaltenden therapeutischen Bedarf für innovative und wirksame Therapien gibt. Zu Beginn ging es insbesondere darum, dass auch nach CAR-T-Zell-Therapien und nach bispezifischen Antikörpern ein entsprechender Bedarf besteht. Es wurde konkret auch darüber gesprochen, inwieweit sich die bispezifischen

Antikörper gegebenenfalls unterscheiden, und darüber, dass die Vortherapie einen wichtigen Stellenwert auch in der Therapieentscheidung hat.

Konkret wurde hier in der Anhörung natürlich über den Stellenwert von Elranatamab als weiterer zur Verfügung stehender bispezifischer Antikörper gesprochen. Es wurde mehrfach bekräftigt, dass der Bedarf für vergleichende Studien vorliegt. Es wurde hierzu auch genannt, dass noch einige Studienprogramme zu den bispezifischen Antikörpern laufen, so auch zu Elranatamab, und dies auch noch in laufenden randomisierten kontrollierten Studien untersucht wird. Konkret gab es hier auch Fragen zu MagnetisMM-5 und zur Datenverfügbarkeit.

Insgesamt muss man sagen: Die vorliegende Evidenz aus der einarmigen Studie MagnetisMM-3 stellt zum aktuellen Zeitpunkt die bestverfügbare Evidenz dar. Wir hatten zu Beginn die entsprechenden Ergebnisse der Studie genannt; insbesondere die allgemeine Ansprechrate von 61 Prozent und das mediane Gesamtüberleben von 21,9 Monaten wurden genannt. Es wurde aber natürlich auch das Thema Verträglichkeit angesprochen, das selbstverständlich auch in der Behandlung entsprechend zu berücksichtigen ist. Hierzu gibt es auch entsprechende Ausführungen in der Fachinformation; Herr Professor Wörmann hat es erwähnt, und Professor Ludwig hat es ergänzt. Diese Ausführungen sind natürlich für das Therapiemanagement entsprechend zu berücksichtigen.

Insgesamt können wir sagen: Im Zuge der bestmöglichen patientenindividuellen Therapie stellt Elranatamab eine wichtige Therapieoption für Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet dar. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Böhme, für dieses Schlusswort. – Ich möchte mich bei Ihnen allen bedanken, insbesondere bei den Klinikern. Wir werden dies alles, was Sie gesagt haben, zu gewichten haben.

Wir sind damit am Ende dieser Anhörung. Ich wünsche all denjenigen, die nicht am anschließenden Fachaustausch zu Talquetamab teilnehmen, einen schönen Tag. Diese Anhörung ist jetzt beendet. Auf Wiedersehen!

Schluss der Anhörung: 14:17 Uhr