

IQWiG-Berichte – Nr. 426

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

Dossierbewertung

Auftrag: A16-32
Version: 1.0
Stand: 29.08.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

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

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.06.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-32

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

Für die vorliegende Dossierbewertung stand keine Beraterin / kein Berater zu medizinisch-fachlichen Fragen zur Verfügung.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Sascha Abbas
- Christiane Balg
- Katharina Biester
- Catharina Brockhaus
- Michaela Florina Kerekes
- Anja Schwalm
- Dorothea Sow
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Elotuzumab, Multiples Myelom, Nutzenbewertung

Keywords: Elotuzumab, Multiple Myeloma, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	vi
Abkürzungsverzeichnis.....	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	6
2.3.1 Informationsbeschaffung.....	6
2.3.2 Studienpool des pU für den direkten Vergleich	7
2.3.3 Bewertung des vorgelegten Studienpools	7
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	13
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	13
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	14
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	15
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	15
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	15
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	15
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	16
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	16
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	16
2.7.2.3.2 Studienpool	17
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	17
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	17
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	17
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	17

2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	18
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	18
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	18
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	18
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	18
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	19
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	19
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	19
3	Kosten der Therapie	20
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	20
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	20
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	20
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	20
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	23
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	23
3.2.1	Behandlungsdauer	23
3.2.2	Verbrauch	24
3.2.3	Kosten	24
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	24
3.2.5	Jahrestherapiekosten	24
3.2.6	Versorgungsanteile	25
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	25
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	26
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	26
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	27
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	29
5	Literatur	30

Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie..... 33

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Elotuzumab	3
Tabelle 3: Elotuzumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	5
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Elotuzumab	6
Tabelle 5: Gegenüberstellung der Dexamethason-Dosierung gemäß Zulassung und der Dexamethason-Dosierung in der Studie ELOQUENT 2	8
Tabelle 6: Gegenüberstellung der Dexamethason-Dosierung gemäß Zulassung und der Dexamethason-Dosierung der Studie Rajkumar 2010 im Studienarm mit hoch dosiertem Dexamethason	10
Tabelle 7: Elotuzumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	14
Tabelle 8: Elotuzumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	26
Tabelle 9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 10: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	28
Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	33
Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Elotuzumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.06.2016 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Für die vorliegende Bewertung war die Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) vorgesehen. Diese Beratung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis umfassen. Darüber hinaus sollte bei Bedarf eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen. Allerdings konnten keine externen Sachverständigen, die die notwendigen Voraussetzungen (fachlich-klinische und -wissenschaftliche Expertise, keine gravierenden Interessenkonflikte, kurzfristige zeitliche Verfügbarkeit) erfüllen, über die vorgesehenen Prozesse identifiziert werden. Auch Anfragen bei Fachgesellschaften blieben diesbezüglich erfolglos.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website

des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhang. In Kapitel 2 bis 3 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Elotuzumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.06.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Elotuzumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	Bortezomib als Monotherapie oder Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Anwendung von Elotuzumab in Kombination mit anderen Arzneimitteln im Rahmen einer remissionsinduzierenden Induktionstherapie erfolgt. Daher kommt eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation, die eine anschließende Behandlungsoption darstellen kann, nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Aus den in Tabelle 2 dargestellten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wählt der pU Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason aus und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCT) herangezogen werden.

Ergebnisse

Der pU legt für die vorliegende Fragestellung die noch laufende multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Zulassungsstudie ELOQUENT 2 vor. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, mindestens einer bis maximal 3 Vortherapien und einer dokumentierten Progression nach der letzten Therapie. In der Studie wurde Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (N = 321) mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (N = 325) verglichen.

Die Studie ELOQUENT 2 ist aufgrund des nicht zulassungsgemäßen Dosierungsschemas von Dexamethason im Vergleichsarm nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Elotuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Die Gabe von Dexamethason in der Kombination mit Elotuzumab und Lenalidomid wird von der Zulassung von Elotuzumab, die Kombination mit Lenalidomid allein von der Zulassung von Lenalidomid beschrieben. Das Dosierungsschema von Dexamethason unterscheidet sich abhängig davon, in welcher Kombination es gegeben wird. In Kombination mit Elotuzumab und Lenalidomid wird Dexamethason niedriger als in Kombination mit Lenalidomid allein dosiert und ohne pulsierte Gabe eingesetzt (zur Kombination mit Lenalidomid allein siehe unten). Das Dosierungsschema im Interventionsarm nicht jedoch im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 entspricht den Vorgaben der Fachinformation.

Gründe für die fehlende Eignung der Studie ELOQUENT 2 für die Nutzenbewertung

- Das Dosierungsschema im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 weicht sowohl in der Höhe der Dexamethason-Dosierung in den ersten 4 Behandlungszyklen als auch aufgrund der generell fehlenden pulsierten Gabe deutlich von der Zulassung ab.

Dexamethason wird gemäß Zulassung kombiniert mit Lenalidomid zur Behandlung von vorbehandelten Patienten mit multiplem Myelom in der Dosierung von 40 mg (oral) 1-mal täglich an 4 aufeinanderfolgenden Tagen, als pulsierte Gabe, verabreicht. In den ersten 4 Zyklen ist Dexamethason demnach an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 einzunehmen. Ab dem 5. Zyklus soll nur noch ein Puls erfolgen, nämlich an den Tagen 1 bis 4. Im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 wurde Dexamethason 40 mg (oral) aber nur 1-mal wöchentlich eingenommen. Damit beträgt die Gesamtdosis von Dexamethason in der Studie ELOQUENT 2 in der Vergleichsgruppe nur 160 mg pro Zyklus, während gemäß Zulassung in den ersten 4 Zyklen Dexamethason mit insgesamt 480 mg pro Zyklus dosiert werden soll. Darüber hinaus entfällt in der Studie ELOQUENT 2 die pulsierte Gabe.

- Aus Leitlinien geht nicht hervor, dass bei vorbehandeltem multiplem Myelom eine Dexamethason-Dosierung außerhalb des Zulassungsstatus anzuwenden sei.
- Für die Anwendbarkeit der Ergebnisse des Vergleichsarms der Studie ELOQUENT 2 muss in adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen hinreichend sicher und plausibel nachgewiesen werden, dass Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte nicht

wesentlich durch die unterschiedliche Therapiesituation (in diesem Fall die Dosierung des Dexamethason außerhalb des Zulassungsstatus) beeinflusst werden. Diesen Nachweis legt der pU nicht vor.

- Die Richtung einer möglichen Verzerrung durch das nicht zulassungskonforme Dosierungsschema im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 (unterdosiert und nicht pulsiert) anstelle des zugelassenen Schemas ist nicht abschätzbar. Damit sind die Ergebnisse der Studie für die Nutzenbewertung nicht zu interpretieren.
- Ziel der Nutzenbewertung ist die Untersuchung des Zusatznutzens von Elotuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Durch das niedrig dosierte Dexamethason ohne pulsierte Gabe im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 wurde eine „Add-on-Therapie“ zum Wirksamkeitsnachweis von Elotuzumab im Sinne eines Placebovergleichs angestrebt. Ein solcher Vergleich ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Elotuzumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	Bortezomib als Monotherapie oder Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Anwendung von Elotuzumab in Kombination mit anderen Arzneimitteln im Rahmen einer remissionsinduzierenden Induktionstherapie erfolgt. Daher kommt eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation, die eine anschließende Behandlungsoption darstellen kann, nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Elotuzumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	Bortezomib als Monotherapie oder Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Anwendung von Elotuzumab in Kombination mit anderen Arzneimitteln im Rahmen einer remissionsinduzierenden Induktionstherapie erfolgt. Daher kommt eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation, die eine anschließende Behandlungsoption darstellen kann, nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Aus den in Tabelle 4 dargestellten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wählt der pU Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason aus und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens sollten randomisierte kontrollierte Studien (RCT) herangezogen werden.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

2.3.1 Informationsbeschaffung

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Elotuzumab (Stand zum 19.05.2016)
- bibliografische Recherche zu Elotuzumab (letzte Suche am 19.05.2016)
- Suche in Studienregistern zu Elotuzumab (letzte Suche am 06.05.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Elotuzumab (letzte Suche am 14.06.2016)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.3.2 Studienpool des pU für den direkten Vergleich

Mit den genannten Schritten der Informationsbeschaffung identifiziert der pU die RCT ELOQUENT 2 [3] für die vorliegende Fragestellung.

Die vom pU vorgelegte RCT ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Elotuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Der Grund dafür ist, dass das Dosierungsschema von Dexamethason im Vergleichsarm deutlich von der Zulassung abweicht. Damit ist kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie möglich. Die Argumentation des pU zur Anwendbarkeit der Ergebnisse aus der Studie ELOQUENT 2 trotz dieser deutlichen Abweichung ist nicht adäquat. Die Richtung einer möglichen Verzerrung durch das nicht zulassungskonforme Dosierungsschema anstelle des zugelassenen Schemas ist nicht abschätzbar, sodass die Ergebnisse der Studie für die Nutzenbewertung nicht zu interpretieren sind.

2.3.3 Bewertung des vorgelegten Studienpools

Die Studien- und Interventionscharakteristika der Studie ELOQUENT 2 sind im Anhang A dargestellt.

Die Studie ELOQUENT 2 ist eine noch laufende multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Zulassungsstudie. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, mindestens einer bis maximal 3 Vortherapien und einer dokumentierten Progression nach der letzten Therapie. In der Studie wurde Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (N = 321) mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (N = 325) verglichen. Die finalen Analysen sind nach 466 Ereignissen für das progressionsfreie Überleben und nach 427 Ereignissen für Gesamtüberleben geplant.

Die Behandlungen erfolgen sowohl im Interventionsarm als auch im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 in Zyklen. Ein Zyklus beträgt dabei 28 Tage. Das zugelassene Dosierungsschema von Dexamethason unterscheidet sich abhängig davon, ob es in Kombination mit Elotuzumab und Lenalidomid gegeben wird oder nur mit Lenalidomid allein. Die Gabe von Dexamethason in Kombination mit Elotuzumab und Lenalidomid wird von der Zulassung von Elotuzumab beschrieben [4]. Dabei soll Dexamethason wöchentlich in den ersten 2 Zyklen in einer Gesamtmenge von 112 mg oral und 32 mg intravenös pro Zyklus sowie ab dem 3. Zyklus in einer Gesamtmenge von 136 mg oral und 16 mg intravenös dosiert werden. Das Dosierungsschema im Interventionsarm entspricht damit den Vorgaben der Fachinformation.

Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2: Anwendung von Dexamethason nicht gemäß Zulassung

Im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 wurde Lenalidomid zulassungsgemäß eingesetzt [5]. Die Gabe von Dexamethason in der Kombination mit Lenalidomid wird ebenfalls von der Zulassung von Lenalidomid beschrieben. Im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 wurde Dexamethason nicht gemäß dieser Zulassung für die in der vorliegenden Dossierbewertung relevante Patientenpopulation der vorbehandelten Patienten gegeben. Das verwendete Dosierungsschema entspricht vielmehr dem zugelassenen Schema zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom.

Tabelle 5 stellt die Dosierung von Dexamethason gemäß Zulassung der Dosierung im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 gegenüber.

Tabelle 5: Gegenüberstellung der Dexamethason-Dosierung gemäß Zulassung und der Dexamethason-Dosierung in der Studie ELOQUENT 2

Dexamethason-Dosierung	Zyklus ^a 1–4			Ab Zyklus ^a 5				
Gemäß Zulassung [5] ^b	Zyklustag							
	1–4	9–12	17–20	1–4	9–12	17–20		
Tagesdosis (mg)	40	40	40	40	–	–		
Gesamtdosis je Zyklus ^a (mg)	480 (pulsierte Gabe)			160 (pulsierte Gabe)				
Im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2	Zyklustag							
	1	8	15	22	1	8	15	22
Tagesdosis (mg)	40	40	40	40	40	40	40	40
Gesamtdosis je Zyklus ^a (mg)	160 (nicht pulsierte Gabe)				160 (nicht pulsierte Gabe)			
a: 28-Tage-Zyklus								
b: in Kombination mit Lenalidomid bei Patienten mit multiplem Myelom mit mindestens einer Vortherapie								
–: keine Dexamethason-Gabe								

Dexamethason wird gemäß Zulassung kombiniert mit Lenalidomid zur Behandlung von vorbehandelten Patienten mit multiplem Myelom in der Dosierung von 40 mg (oral) 1-mal täglich an 4 aufeinanderfolgenden Tagen, als sogenannte pulsierte Gabe, verabreicht. In den ersten 4 Zyklen ist Dexamethason demnach an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 einzunehmen. Ab dem 5. Zyklus soll nur noch ein Puls erfolgen, nämlich an den Tagen 1 bis 4. Im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 wurde Dexamethason 40 mg (oral) aber nur 1-mal wöchentlich eingenommen. Damit beträgt die Gesamtdosis von Dexamethason in der Studie ELOQUENT 2 in der Vergleichsgruppe nur 160 mg pro Zyklus, während gemäß Zulassung in den ersten 4 Zyklen Dexamethason mit insgesamt 480 mg pro Zyklus dosiert werden soll. Darüber hinaus entfällt in der Studie ELOQUENT 2 die pulsierte Gabe.

Argumentation des pU, die Studie ELOQUENT 2 in die Nutzenbewertung einzuschließen

Der pU argumentiert, warum die Studie ELOQUENT 2 aus seiner Sicht trotz Dosierung außerhalb des Zulassungsstatus im Vergleichsarm geeignet ist, den Zusatznutzen von Elotuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die vorliegende Fragestellung abzuleiten. Dabei beschreibt er, dass die in der „Induktionsphase“ niedrige Dexamethason-Dosierung im vorliegenden Indikationsgebiet aktueller Versorgungsstandard („Standard of Care“) sei. Er sieht sich durch die wissenschaftliche Beratung (Scientific Advice) [6] des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der europäischen Zulassungsbehörde darin bestätigt.

Der pU stützt sein Vorgehen auf die Studien von Rajkumar 2010 [7] und San Miguel 2007 [8]. Des Weiteren stellt er die Ergebnisse zur objektiven Ansprechrate der Studie ELOQUENT 2 und der Zulassungsstudien von Lenalidomid (MM-009, MM-010) unter Nennung des Bewertungsberichts der europäischen Zulassungsbehörde [9] gegenüber.

Der pU schlussfolgert aus Studiendesigns der aktuellen Zulassungsstudien zu Carfilzomib [10] und Ixazomib [11], in denen jeweils niedrige Dosierungen von Dexamethason gegeben worden seien, dass das CHMP die niedrige Dexamethason-Dosierung als Studienkomparator akzeptiere. Das Studiendesign der Studie ELOQUENT 2 ermögliche die unverzerrte Untersuchung von Elotuzumab als „Add-on-Therapie“ im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason allein.

Der Argumentation des pU wird aus den folgenden Gründen nicht gefolgt.

Niedrige Dexamethason-Dosierung bei vorbehandeltem multiplem Myelom ist aus Leitlinien nicht als Versorgungsstandard ableitbar

Die Aussage des pU, die Dosierung von Dexamethason im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 (nachfolgend als niedrige Dosierung bezeichnet) sei aktueller Versorgungsstandard, ist nicht nachvollziehbar. Der pU sieht sich durch die wissenschaftliche Beratung des CHMP darin bestätigt, dass diese Dosierung aktueller Versorgungsstandard sei. Weitere Inhalte der Beratung, die ebenfalls die Wahl des Komparators adressieren, beschreibt der pU nicht. Er legt in seinem Dossier keinen Nachweis vor, dass die niedrige Dosierung dem aktuellen Versorgungsstandard entspricht.

Aus Leitlinien geht nicht hervor, dass bei vorbehandeltem multiplem Myelom eine niedrigere Dexamethason-Dosierung anzuwenden sei [12-17]. Die Mehrzahl dieser Leitlinien [12,13,15,16] verweist auf die entsprechenden Zulassungsstudien zu Lenalidomid zur Behandlung von Patienten mit vorbehandeltem multiplem Myelom (MM-009 und MM-010 [18,19]). Diese 2 Zulassungsstudien setzten genau die von der Zulassung empfohlene Dosierung von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ein.

Studien Rajkumar 2010 und San Miguel 2007 stützen die Anwendung von niedrig dosiertem Dexamethason bei vorbehandelten Patienten mit multiplem Myelom nicht

Der pU nennt die Studien Rajkumar 2010 und San Miguel 2007, die eine „geringere Toxizität und bessere Wirksamkeit“ bei einer niedrigen verglichen mit einer hohen Dexamethason-Dosierung jeweils in Kombination mit Lenalidomid aufwiesen. Allerdings weist keine der beiden vom pU genannten Studien nach, dass die niedrige Dexamethason-Dosierung der Dosierung gemäß Zulassung vorzuziehen ist.

Rajkumar 2010

Die Studie Rajkumar 2010 verglich die niedrige Dexamethason-Dosierung mit einer hohen Dexamethason-Dosierung jeweils in Kombination mit Lenalidomid bei neu diagnostiziertem multiplem Myelom.

Einer der beiden Gründe, dass die Studie Rajkumar 2010 nicht geeignet ist die niedrige Dexamethason-Dosierung der Dosierung gemäß Zulassung vorzuziehen, ist, dass die in dieser Studie untersuchte Population nicht der Zielpopulation von Elotuzumab entspricht. Es bleibt unklar, ob die Ergebnisse auf vorbehandelte Patienten übertragbar wären.

Der zweite Grund für die fehlende Eignung der Studie Rajkumar 2010 ist, dass im Studienarm der hohen Dexamethason-Dosierung eine höhere Dosis gegeben wurde, als sie von der Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen wird.

Tabelle 6 stellt die Dexamethason-Dosierung gemäß Zulassung der Dosierung im Studienarm der Studie Rajkumar 2010 mit hoch dosierten Dexamethason gegenüber.

Tabelle 6: Gegenüberstellung der Dexamethason-Dosierung gemäß Zulassung und der Dexamethason-Dosierung der Studie Rajkumar 2010 im Studienarm mit hoch dosiertem Dexamethason

Dexamethason-Dosierung	Zyklus ^a 1–4			Ab Zyklus ^a 5		
Gemäß Zulassung [5] ^b	Zyklustag					
	1–4	9–12	17–20	1–4	9–12	17–20
Tagesdosis (mg)	40	40	40	40	–	–
Gesamtdosis je Zyklus ^a (mg)	480 (pulierte Gabe)			160 (pulierte Gabe)		
Hoch dosiertes Dexamethason (Rajkumar 2010)	Zyklustag					
	1–4	9–12	17–20	1–4	9–12	17–20
Tagesdosis (mg)	40	40	40	40	40	40
Gesamtdosis je Zyklus ^a (mg)	480 (pulierte Gabe)			480 (pulierte Gabe)		
a: 28-Tage-Zyklus						
b: in Kombination mit Lenalidomid bei Patienten mit multiplem Myelom mit mindestens einer Vortherapie						
–: keine Dexamethason-Gabe						

Die Gabe in den ersten 4 Zyklen im Studienarm mit hoch dosiertem Dexamethason der Studie Rajkumar 2010 entspricht der Dosierung gemäß Zulassung von Dexamethason (in der Kombination mit Lenalidomid) zur Behandlung von Patienten mit multiplem Myelom und mindestens einer Vortherapie. Entscheidend ist allerdings, dass in der Studie Rajkumar 2010 nach dem 4. Zyklus nicht auf eine Gesamtdosis von 160 mg je Zyklus reduziert wurde, sondern weiterhin die 3-fache Dosis, nämlich 480 mg je Zyklus fortgeführt wurde.

Aufgrund der deutlichen Überschreitung der zugelassenen Dosierung von Dexamethason ab dem 5. Zyklus eignet sich der Vergleich der Studie Rajkumar 2010 nicht dafür, Vorteile in der „Toxizität“ und „Wirksamkeit“, wie es der pU nennt, einer niedrigen Dosierung gegenüber der Dosierung gemäß Zulassung anzuführen. Die Autoren der Publikation zur Studie Rajkumar 2010 selbst erachten diesen Aspekt als eine wichtige Limitation ihrer Studie. Sie diskutieren, dass ein Grund für die schlechtere Überlebensrate im Studienarm mit hoch dosierten Dexamethason durch den „unangemessenen“ Gebrauch des hoch dosierten Dexamethason über den 4. Zyklus hinaus sein könnte. Zudem diskutieren die Autoren, dass in der Studie keine Thrombose- oder Antibiotikaphylaxe durchgeführt wurde, was ebenfalls zur höheren Mortalität im Studienarm mit hoch dosiertem Dexamethason beigetragen haben könnte.

San Miguel 2007

Die vom pU genannte Studie San Miguel 2007 führte eine Post-hoc-Analyse auf Basis der jeweiligen Interventionsarme (Lenalidomid + Dexamethason) der Zulassungsstudien von Lenalidomid bei vorbehandelten Patienten mit multiplem Myelom durch. Die Patienten der Lenalidomid + Dexamethason-Arme der beiden Studien wurden abhängig davon, ob die Dexamethason-Dosis wegen unerwünschter Ereignisse reduziert wurde oder nicht, in 2 Gruppen aufgeteilt. Anschließend wurden die Ergebnisse dieser beiden Patientengruppen innerhalb der Lenalidomid + Dexamethason-Arme verglichen. Die Analysen liegen nur als Abstract vor. Zudem eignet sich diese Post-hoc-Analyse ohnehin nicht, um zu zeigen, dass eine niedrige Dexamethason-Dosis Vorteile gegenüber der Dosierung gemäß Zulassung hat, da mit der Analyse eine andere Fragestellung untersucht wurde und es sich nicht um einen kontrollierten Vergleich handelt.

Anwendbarkeit der Ergebnisse der Studie ELOQUENT 2 ist nicht gezeigt

Laut pU sehe das CHMP für die Studie ELOQUENT 2 ein Verzerrungspotenzial für den „Wirksamkeitsnachweis“ nur im Falle eines ungenügenden Ansprechens der Patienten im Arm mit niedriger Dexamethason-Dosierung. Diese Aussage ist aus den Unterlagen zu der wissenschaftlichen Beratung nicht nachvollziehbar. Auch hier führt der pU weitere Punkte der wissenschaftlichen Beratung des CHMP nicht auf.

Um zu zeigen, dass ein Verzerrungspotenzial, wie oben beschrieben, nicht vorliegt, vergleicht der pU deskriptiv die objektive Ansprechrate im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 mit der zusammengefassten Rate der Interventionsarme der Lenalidomid-Zulassungsstudien. Der pU schlussfolgert aus der höheren objektiven Ansprechrate in der Studie ELOQUENT 2 von

65,5 % vs. 60,1 % in den zusammengefassten Ansprechraten der Lenalidomid-Studien, dass kein Verzerrungspotenzial „bezüglich des Wirksamkeitsnachweises aufgrund eines ungenügenden Ansprechens“ der Patienten mit niedriger Dexamethason-Dosierung zu bestehen scheint. Der pU räumt ein, dass dieser Vergleich mit Limitationen behaftet sei, äußert sich hierzu aber nicht weiter.

Das Vorgehen des pU ist nicht adäquat. Für die Anwendbarkeit der Ergebnisse des Vergleichsarms der Studie ELOQUENT 2 muss in adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen hinreichend sicher und plausibel nachgewiesen werden, dass Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte nicht wesentlich durch die unterschiedliche Therapiesituation (in diesem Fall die unterdosierte und nicht pulsierte Gabe des Dexamethason außerhalb des Zulassungsstatus) beeinflusst werden. Einen solchen Nachweis legt der pU nicht vor. Die Verwendung nur eines nicht patientenrelevanten Parameters, hier die objektive Ansprechraten, die auch der pU nur als „Zusatzanalyse“ in seinem Dossier darstellt, ist nicht adäquat.

Die Richtung einer möglichen Verzerrung durch das nicht zulassungskonforme Dosierungsschema im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 (unterdosierte und nicht pulsierte) anstelle des zugelassenen Schemas ist nicht abschätzbar. Damit sind die Ergebnisse der Studie für die Nutzenbewertung nicht zu interpretieren.

„Add-on-Therapie“ mit Elotuzumab im Sinne eines Placebovergleichs für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Der pU zählt die Zulassungsstudien von Carfilzomib und Ixazomib auf, welche in den jeweiligen Vergleichsarmen die Dexamethason-Dosierung verwenden würden, die auch im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 verwendet wurde. Der pU schlussfolgert daraus, dass das CHMP die niedrige Dexamethason-Dosierung als Studienkomparator akzeptiere. Aufgrund der niedrigen Dexamethason-Dosierung in Kombination mit Lenalidomid in jeweils beiden Studienarmen könne der Effekt der „Add-on-Therapie“ (in ELOQUENT 2: Elotuzumab) „allein unverzerrt“ untersucht werden.

Abgesehen davon, dass die Zulassungsstudie zu Ixazomib weder die Kombination aus Lenalidomid und Dexamethason allein einsetzte und zudem eine andere Indikation untersucht (solitäres Plasmozytom des Knochens), ist es generell nicht adäquat aus der Akzeptanz von Studien für die Zulassung zu schlussfolgern, dass bestimmte Behandlungsregime auch für Fragestellungen der Nutzenbewertung per se relevant sind. So zielt eine wie vom pU beschriebene und als „Add-on“ benannte Therapie, wie in der Studie ELOQUENT 2 angestrebt, auf die Wirksamkeit von Elotuzumab im Sinne eines Placebovergleichs ab. Da aber das Ziel der Nutzenbewertung die Untersuchung des Zusatznutzens von Elotuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist, ist ein derartiger Vergleich für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

pU diskutiert fehlende pulsierte Gabe von Dexamethason im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 nicht

Der pU adressiert in seiner Argumentation ausschließlich die nicht zulassungskonforme Höhe der Dexamethason-Dosierung im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2. Er äußert sich nicht dazu, dass in diesem Studienarm auch auf eine pulsierte Gabe von Dexamethason verzichtet wurde, wie sie die Zulassung empfiehlt.

Es ist nicht adäquat, dass der pU sich nicht dazu äußert, ob der Verzicht auf die pulsierte Gabe für vorbehandelte Patienten mit multiplem Myelom Konsequenzen haben könnte und welche das wären. Aus der Literatur geht hervor, dass die Rationale hinter einer pulsierten Gabe von Steroiden die Vermeidung von Komplikation und Nebenwirkungen sowie eine schnellere und stärkere „Wirksamkeit“ ist. Gleichzeitig ist ein Ziel, den Bedarf einer langanhaltenden Steroidtherapie zu reduzieren [20,21]. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist es denkbar, dass gerade bei bereits vorbehandelten Patienten und mit fortgeschrittener Erkrankung die pulsierte Dosierung des Dexamethason von Bedeutung ist, um eine schnellere Kontrolle der Erkrankung zu erreichen.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab legt der pU keine geeigneten Daten vor. Ein Zusatznutzen von Elotuzumab ist damit nicht belegt.

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: Elotuzumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	Bortezomib als Monotherapie oder Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Anwendung von Elotuzumab in Kombination mit anderen Arzneimitteln im Rahmen einer remissionsinduzierenden Induktionstherapie erfolgt. Daher kommt eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation, die eine anschließende Behandlungsoption darstellen kann, nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die Bewertung weicht vom Vorgehen des pU ab, der auf der Basis der von ihm vorgelegten Daten einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Elotuzumab ableitet.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da keine Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

Mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason wählt der pU eine der vom G-BA festgelegten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

- Bortezomib als Monotherapie oder
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.

Dem Vorgehen des pU wird gefolgt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab gegenüber der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit vorbehandeltem multiplem Myelom. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis von RCT erfolgen.

Der Fragestellung und den Ein- und Ausschlusskriterien des pU wird bis auf den folgenden Punkt gefolgt:

Bei der Definition des Einschlusskriteriums des pU zum Komparator fehlt der Hinweis auf eine zulassungskonforme Anwendung gemäß der Fachinformation von Lenalidomid [5]. Aufgrund des Verzichts auf dieses notwendige Kriterium selektiert der pU in seinem Dossier eine für die Fragestellung nicht relevante Studie (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitt 2.3), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie die Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1 Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Aus den vom pU vorgelegten Unterlagen ergab sich kein Hinweis darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Die Vollständigkeitsprüfung ergab keine relevante RCT.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der pU legt die RCT ELOQUENT 2 zur Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab vor. Die Studie ist aufgrund der nicht zulassungskonformen Anwendung von Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid im Vergleichsarm (unterdosiert und nicht pulsiert) nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Elotuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt keine relevante RCT vor (siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU zu Ergebnissen der von ihm eingeschlossenen RCT werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Elotuzumab herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Elotuzumab herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Elotuzumab herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossene Studie ELOQUENT 2. Die vom pU vorgelegten Daten sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht geeignet. Dies liegt an der nicht zulassungskonformen Anwendung von Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 (unterdosiert und nicht pulsiert, siehe Abschnitt 2.3). Die Angaben des pU werden daher nicht kommentiert.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Elotuzumab zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, beruht auf der Studie ELOQUENT 2. Der pU leitet aus den Ergebnissen einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab.

Die Einschätzung des pU zum Zusatznutzen wird nicht geteilt. Die vom pU vorgelegten Daten sind aufgrund der nicht zulassungskonformen Anwendung von Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 (unterdosiert und nicht pulsiert) nicht für die Beantwortung der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung geeignet (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Elotuzumab eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Elotuzumab herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien.

Da in die vorliegende Nutzenbewertung keine Studie zur Bewertung von Elotuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeschlossen wurde, wird die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte nicht kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Erkrankung multiples Myelom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation besteht laut Fachinformation von Elotuzumab aus erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben [4].

Laut Fachinformation wird Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason angewendet. Der pU führt aus, dass nur solche Patienten für die Behandlung mit Elotuzumab infrage kommen, die auch mit dem Kombinationspartner Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden können.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert unter anderem den therapeutischen Bedarf bei vorbehandelten Patienten an wirksameren Behandlungsoptionen mit akzeptablen Nebenwirkungen und Aufrechterhaltung der Lebensqualität.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU leitet die Größe der Zielpopulation in mehreren Schritten ab:

- 1) Zunächst ermittelt der pU eine 10-Jahres-Prävalenz der Erkrankung ICD-10 C90 (Plasmozytom) für das Jahr 2016. Als Grundlage dienen ihm Daten zur 5-Jahres-Prävalenz und absoluten 5-Jahres-Überlebensrate des Robert Koch-Instituts (RKI) aus dem Jahr 2012 [22,23]. Der pU errechnet eine jährliche Steigerungsrate von 2,05 % für die 5-Jahres-Prävalenz und prognostiziert für das Jahr 2016 eine 5-Jahres-Prävalenz von 20 501 Patienten. Um zusätzlich die Patienten zu erfassen, die länger als 5 Jahre erkrankt sind, überträgt der pU eine durchschnittliche (absolute) 5-Jahres-Überlebensrate von 40,5 % auf die 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2012. Laut pU ergeben sich 7655 Patienten, die vor 2012 erkrankt sind und im Jahr 2016 noch leben. Durch Addition der Patienten resultiert nach Angabe des pU eine 10-Jahres-Prävalenz von 28 156 Patienten mit der Diagnose Plasmozytom.

In einem weiteren Schritt geht der pU von einem Anteil der Erkrankung multiples Myelom an allen Erkrankungen mit der Diagnose ICD-10 C90 von 93 % aus. Der pU verweist dabei auf die Dossierbewertung zu Pomalidomid aus dem Jahr 2013 [24]. Damals wurden Daten aus dem Krebsregister Saarland aus dem Jahr 2010 erläutert.

- 2) Patienten mit Smouldering multiplem Myelom sind nicht Teil der Zielpopulation, da diese laut pU nicht behandelt werden. Dies sind 11,5 % der Patienten mit multiplem Myelom und der pU verweist hier ebenfalls auf die Dossierbewertung zu Pomalidomid aus dem Jahr 2013 [24]. Es ergeben sich somit 23 173 Patienten.

Um diese Patientenzahl zu validieren, zieht der pU eine Analyse von Krankenkassendaten heran [25]. Der zugrunde gelegte Datensatz umfasst rund 3 Mio. GKV-Versicherte, von denen 2 784 289 im gesamten Kalenderjahr 2013 beobachtbar waren und daher in der Analyse berücksichtigt werden. Die Repräsentativität wurde anhand ausgesuchter Kenngrößen mit den vom Bundesversicherungsamt publizierten Daten des Risikostrukturausgleichs verglichen. Es wurden alle Patienten mit mindestens einer Diagnose ICD-10 C90 im stationären Bereich (Haupt- oder Nebendiagnose) oder mindestens 2 gesicherten Diagnosen in unterschiedlichen Quartalen im ambulanten Bereich und mindestens einer Verschreibung mit Thalidomid, Lenalidomid, Pomalidomid, Bortezomib oder Bendamustin im Jahr 2013 erfasst. Es wurde eine Prävalenz von 26,9/100 000 Versicherten ermittelt. Der pU überträgt diese Rate auf den aktuellen Bevölkerungsstand aus dem Jahr 2015. Daraus resultiert eine Prävalenz von 21 868 (behandelten) Patienten, die der pU auf 20 337 Patienten mit der Diagnose ICD-10 C90.0 (multiples Myelom) reduziert.

Der pU weist daraufhin eine Spanne von 20 337 bis 23 173 Patienten mit einem behandlungsbedürftigen multiplen Myelom aus.

- 3) Um die Patienten mit einer Vorbehandlung zu bestimmen, schätzt der pU zunächst den Anteil der Patienten in der ersten Therapielinie. Er nimmt an, dass dieser über den Anteil der Inzidenz an der 10-Jahres-Prävalenz, jeweils prognostiziert für das Jahr 2016, geschätzt werden kann (23,1 %).

Zusätzlich legt der pU eine Analyse eines Marktforschungsinstituts vor, aus der er einen Anteil von 37 % der Patienten in der ersten Therapielinie an allen behandelten Patienten mit multiplem Myelom für das 1. Quartal 2015 entnimmt [26].

Der pU errechnet daraufhin einen durchschnittlichen Anteil von 30 % der Patienten in der ersten Therapielinie und zieht diesen von den in Schritt 2) ermittelten Patienten ab. Somit ergeben sich 14 236 bis 16 221 Patienten mit mindestens einer Vortherapie.

- 4) Der pU geht davon aus, dass nur die Patienten für eine Behandlung mit Elotuzumab Teil der Zielpopulation sind, die die Kombinationspartner Lenalidomid und Dexamethason erhalten können. Der pU ermittelt daher den Anteil der Patienten, die bisher mit Lenalidomid (Mono- oder Kombinationstherapie) ab der zweiten Therapielinie behandelt wurden. Anschließend reduziert er die Zielpopulation auf diesen Anteil.

Die Anteile der Patienten mit einer Behandlung mit Lenalidomid in der jeweiligen Therapielinie entnimmt der pU einer Analyse eines Marktforschungsinstituts mit Daten aus dem Jahr 2015 (54 % in der Zweitlinie, 23 % in der Drittlinie und 9 % ab der Viertlinie) [27]. Der pU ermittelt einen (nach Patientenanzahl gewichteten) Anteil von

42,8 % der Patienten, die ab der 2. Therapielinie mit Lenalidomid (Mono- oder Kombinationstherapie) behandelt werden.

- 5) Basierend auf den Daten der KM1-Statistik des Bundesgesundheitsministeriums geht der pU von einem GKV-Anteil von 86,47 % aus.

Somit ergibt sich laut pU eine GKV-Zielpopulation von 5269 bis 6004 Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Die Herleitung der Zielpopulation ist größtenteils nachvollziehbar dargestellt, weist jedoch methodische Mängel auf. Folgende Aspekte werden kritisch gesehen:

Zu 1) Die Berechnung des pU zu der 10-Jahres-Prävalenz ist zum Teil methodisch nicht nachvollziehbar. Laut RKI bezieht sich die 5-Jahres-Überlebensrate auf Patienten nach Erstdiagnose, d. h. auf neu diagnostizierte Patienten. Der pU überträgt diese Rate jedoch auf die 5-Jahres-Prävalenz (für das Jahr 2012), die nicht nur neu diagnostizierte sondern auch innerhalb der 5 Jahre zuvor erkrankte Patienten erfasst. An dieser Stelle ist bei der angegebenen Obergrenze zur Prävalenz von einer Unsicherheit auszugehen.

Dem Krebsregister Saarland können zudem aktuellere Daten für den Anteil der Erkrankung multiples Myelom an allen Erkrankungen der Diagnose ICD-10 C90 entnommen werden [28,29]. Demnach liegt dieser Anteil für das Jahr 2011 bei 97,7 % und für das Jahr 2012 bei 96,3 %.

Zu 3) Die Ermittlung der Patienten in der ersten Therapielinie über die Inzidenz abzuschätzen, ist kritisch zu sehen. Es gibt Hinweise darauf, dass die (mittlere) Verweildauer in der ersten Therapielinie über ein Jahr hinausgehen kann [30]. Dadurch kann der Anteil der Patienten in der ersten Therapielinie höher bzw. der Anteil der Patienten ab der zweiten Therapielinie (mit mindestens einer vorangegangenen Therapie) niedriger liegen. Die Abschätzung bleibt kritisch, auch wenn nach Anmerkung des pU ein Teil der neuerkrankten Patienten innerhalb des ersten Jahres verstirbt. Auch bei der Analyse des Marktforschungsinstituts bleibt unklar, ob die Verweildauer der Patienten in der ersten Therapielinie (inklusive einer möglichen Therapiepause) ausreichend berücksichtigt wird.

Zudem ist nicht nachvollziehbar, warum der pU einen Anteilsdurchschnitt der Patienten in der ersten Therapielinie (aus den eigenen Berechnungen und der Analyse des Marktforschungsinstituts) bildet und keine Spanne für die weitere Berechnung zugrunde legt.

Zu 4) Der pU nimmt an, dass nur der Anteil der Patienten, die bisher mit Lenalidomid (Mono- oder Kombinationstherapie) ab der zweiten Therapielinie behandelt wurden, für die Zielpopulation von Elotuzumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) infrage kommt. Gemäß der Dossiervorlage ist die Anzahl der Patienten in der GKV

anzugeben, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt.

Insgesamt ist die Größe der Zielpopulation aufgrund der dargestellten methodischen Mängel nicht abschließend zu bewerten, da die unterschiedlichen Kritikpunkte zu Über- und Unterschätzungen führen, die nicht quantifizierbar sind.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU nimmt auch in den nächsten 5 Jahren eine jährliche Steigerungsrate von 2,05 % für die 5-Jahres-Prävalenz des multiplen Myeloms an.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Bei der Behandlungsdauer von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason geht der pU von einer kontinuierlichen Therapie aus. Laut Fachinformation sollte die Behandlung „so lange fortgesetzt werden, bis es zu einem Krankheitsprogress kommt oder bis zum Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität“ [4]. Elotuzumab und die Kombinationspartner werden in einem 28-tägigen Zyklus verabreicht. Es resultieren 13 vollständig abgeschlossene Zyklen pro Jahr. Der pU weist auf die höhere Anzahl an Behandlungstagen (Elotuzumab) bzw. abweichenden Dosierungen (Dexamethason) zu Beginn der Therapie (1. und 2. Zyklus) hin.

Bei der Behandlungsdauer von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason geht der pU ebenfalls von einer kontinuierlichen Therapie aus. Lenalidomid wird laut Fachinformation 1-mal täglich an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Zyklus verabreicht [5]. Es resultieren 13 vollständig abgeschlossene Zyklen pro Jahr. Der pU weist auf die höhere Anzahl an Behandlungstagen mit Dexamethason zu Beginn der Therapie hin (Zyklus 1 bis 4).

Bortezomib kann laut Fachinformation sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Dexamethason oder Doxorubicin (pegyliert liposomal) in einem 21-tägigen Zyklus verabreicht werden [31]. Der pU ermittelt eine Behandlungsdauer von 8 Zyklen für Bortezomib als Monotherapie, 8 Zyklen für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason und 17 Zyklen (pro Jahr bei einer kontinuierlichen Therapie) für Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal). Diese Anzahl an Zyklen ist laut Fachinformation

jedoch nur für bestimmte Patienten vorgesehen [31]. Um alle Patienten zu erfassen, ergeben sich folgende Behandlungsdauern laut Fachinformation: 8 bis 10 Zyklen für Bortezomib (Monotherapie), 4 bis 8 Zyklen für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason und 8 Zyklen bis zu 17 vollständige Zyklen pro Jahr bei einer kontinuierlichen Therapie für Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal).

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Elotuzumab richtet sich nach dem Körpergewicht, der von Bortezomib und Doxorubicin (pegyliert liposomal) nach der Körperoberfläche. Der pU berücksichtigt dies anhand der aktuellen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 [32] und der Dubois-Formel.

Sämtliche Berechnungen des pU zum Verbrauch sind korrekt.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.05.2016 (15.06.2016 für Elotuzumab) wieder. Dabei werden sämtliche Festbeträge und Rabatte berücksichtigt.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt ausschließlich die Kosten für die Prämedikation (Dexamethason, H1-Antihistaminikum, H2-Antihistaminikum und Paracetamol) von Elotuzumab.

Laut den Fachinformationen können weitere Kosten entstehen z. B. für die parenterale Verabreichung von Elotuzumab, Bortezomib und Doxorubicin (pegyliert liposomal) und für verschiedene Bluttests. Die Fachinformation von Bortezomib empfiehlt zudem eine antivirale Prophylaxe (Herpes-Zoster-Virus-Reaktivierung) [31].

Der pU berücksichtigt die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe für Elotuzumab, Bortezomib und Doxorubicin (pegyliert liposomal).

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 194 848,28 bis 194 862,31 € (zzgl. 1846,00 € nach Hilfstaxe) für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason, 97 261,27 € für Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, 48 522,88 € (zzgl. 2592,00 € nach Hilfstaxe) für Bortezomib in der Monotherapie, 48 723,66 € (zzgl. 2592,00 € nach Hilfstaxe) für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason und 138 753,49 € (zzgl. 1377,00 € nach Hilfstaxe) für Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal). Diese Jahrestherapiekosten ergeben sich durch die Addition der Angaben im Dossier.

Die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sowie für Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason sind plausibel.

Die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Bortezomib in der Monotherapie sind für die zugrunde gelegten 8 Zyklen plausibel. Bei einer Behandlungsdauer von 10 Zyklen sind sie entsprechend höher.

Die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Bortezomib in der Kombinationstherapie (mit Dexamethason bzw. Doxorubicin, pegyliert liposomal) sind für die zugrunde gelegten 8 bzw. 17 Zyklen plausibel. Bei einer Behandlungsdauer von 4 bzw. 8 Zyklen sind sie entsprechend niedriger.

Der pU berücksichtigt als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ausschließlich die Kosten für die Prämedikation von Elotuzumab. Damit berücksichtigt er nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für die von ihm zugrunde gelegte Anzahl an Zyklen plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass aufgrund einer Vielzahl von Einflussfaktoren ein Versorgungsanteil für Elotuzumab nicht abschätzbar ist.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Größe der Zielpopulation ist aufgrund der methodischen Mängel nicht abschließend zu bewerten.

Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason sowie für Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason sind plausibel. Die Arzneimittelkosten für Bortezomib sind für die zugrunde gelegten Zyklen sowohl in der Monotherapie (8 Zyklen) als auch in der Kombinationstherapie (8 bzw. 17 Zyklen) plausibel. Aus der Fachinformation von Bortezomib ergibt sich jedoch jeweils eine Spanne für die Anzahl an Zyklen [31]. Dadurch können die Arzneimittelkosten für Bortezomib in der Monotherapie höher und in der Kombinationstherapie niedriger sein. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für die von ihm zugrunde gelegte Anzahl an Zyklen plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Elotuzumab ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 8 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 8: Elotuzumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	Bortezomib als Monotherapie oder Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. b: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Anwendung von Elotuzumab in Kombination mit anderen Arzneimitteln im Rahmen einer remissionsinduzierenden Induktionstherapie erfolgt. Daher kommt eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation, die eine anschließende Behandlungsoption darstellen kann, nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	5269 bis 6004 ^a	Die Größe der Zielpopulation ist aufgrund der methodischen Mängel nicht abschließend zu bewerten.
a: Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 10: 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 Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	194 848,28 bis 194 862,31 ^b zzgl. 1846,00	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU berücksichtigt nicht alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason		97 261,27 ^c	Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind plausibel.
Bortezomib		48 522,88 ^c zzgl. 2592,00	Die Arzneimittelkosten für Bortezomib sowohl in der Monotherapie als auch in den Kombinationstherapien sind für die vom pU zugrunde gelegte Anzahl an Zyklen plausibel (Monotherapie 8 Zyklen, Kombinationstherapie 8 bzw. 17 Zyklen). Aus der Fachinformation ergibt sich jedoch jeweils eine Spanne für die Anzahl an Zyklen. Dadurch können die Arzneimittelkosten für Bortezomib in der Monotherapie höher und in beiden Kombinationstherapien niedriger sein. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe sind für die vom pU zugrunde gelegte Anzahl an Zyklen plausibel.
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason		48 723,66 ^c zzgl. 2592,00	
Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal)		138 753,49 ^c zzgl. 1377,00	
a: Addition der Angaben des pU. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe werden separat ausgewiesen. b: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten (Therapieschema ab dem 3. Zyklus) und den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. c: Die Jahrestherapiekosten entsprechen den Arzneimittelkosten (für Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason: Therapieschema ab dem 5.Zyklus). GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

„Aus der aktuellen Fachinformation ergeben sich die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen Einsatz auf Basis der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisse.

Die Behandlung mit Elotuzumab sollte von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der über Erfahrung in der Behandlung des Multiplen Myeloms verfügt. Um infusionsbedingten Reaktionen vorzubeugen, müssen die Patienten 45-90 Minuten vor der Elotuzumab-Infusion eine Prämedikation (Dexamethason, Paracetamol, sowie H1- und H2-Antihistaminikum) erhalten.

Patienten müssen während der Behandlung mit Elotuzumab auf Anzeichen oder Symptome von Infusionsreaktionen beobachtet werden. In der Fachinformation sind spezifische Richtlinien zur Behandlung von Infusionsreaktionen empfohlen, ebenso Bedingungen für Therapieabbrüche und Therapieunterbrechungen aufgrund auftretender Infusionsreaktionen beschrieben.

Für ältere Menschen, sowie Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sind keine Dosisanpassungen erforderlich, wobei Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Elotuzumab bei Patienten ≥ 85 Jahre sehr limitiert sind.

Bei der Infusion von Elotuzumab müssen die in der Fachinformation vermerkten Informationen zur Berechnung der Dosis, der Zubereitung der Infusion und der Anwendung (z.B. Infusionsgeschwindigkeit) beachtet werden.“

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2015; 373(7): 621-631.
4. Bristol-Myers Squibb. Empliciti 300mg/400mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation [online]. 05.2016 [Zugriff: 29.06.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Celgene. Revlimid Hartkapseln; Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 29.06.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. European Medicines Agency. Elotuzumab: scientific advice [unveröffentlicht]. 2010.
7. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. Lancet Oncol 2010; 11(1): 29-37.
8. San Miguel JF, Dimopoulos M, Weber D, Olesnyckyj M, Yu Z, Zeldis J et al. Dexamethasone dose adjustments seem to result in better efficacy and improved tolerability in patients with relapsed/refractory multiple myeloma who are treated with lenalidomide/dexamethasone (MM009/010 sub-analysis). Blood 2007; 110(11): 2712.
9. European Medicines Agency. Revlimid: European public assessment report [online]. 13.01.2012 [Zugriff: 11.03.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000717/WC500122184.pdf.
10. Onyx Therapeutics. Phase 3 study comparing carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone (CRd) vs lenalidomide and dexamethasone (Rd) in subjects with relapsed multiple myeloma: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.11.2015 [Zugriff: 25.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01080391>.
11. Alliance for Clinical Trials in Oncology. Ixazomib citrate, lenalidomide, dexamethasone, and zoledronic acid or zoledronic acid alone after radiation therapy in treating patients with solitary plasmacytoma of bone: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.01.2016 [Zugriff: 25.04.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516423>.

12. Palumbo A, Sezer O, Kyle R, Miguel JS, Orłowski RZ, Moreau P et al. International Myeloma Working Group guidelines for the management of multiple myeloma patients ineligible for standard high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2009; 23(10): 1716-1730.
13. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(Suppl 6): vi133-vi137.
14. Kortüm M, Driessen C, Einsele H, Goldschmidt H, Gunsilius E, Kropff M et al. Multiples Myelom: Leitlinie [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. 09.2013 [Zugriff: 12.07.2016]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.
15. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Ashcroft J, Yong K et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014 [online]. 2014 [Zugriff: 13.06.2016]. URL: http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCS_H.pdf.
16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma; version 3.2016 [online]. 15.01.2016 [Zugriff: 22.07.2016]. URL: www.nccn.org.
17. National Institute for Health and Care Excellence. Myeloma: diagnosis and management. London: NICE; 2016. (NICE Guidelines; Band 35). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/resources/myeloma-diagnosis-and-management-1837394042821>.
18. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2133-2142.
19. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357(21): 2123-2132.
20. Pentikäinen PJ. Pharmacological aspects of corticosteroid pulse therapy. *Scand J Rheumatol* 1984; 13(Suppl 54): 6-9.
21. Sinha A, Bagga A. Pulse steroid therapy. *Indian J Pediatr* 2008; 75(10): 1057-1066.
22. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI; 2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile.
23. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Plasmozytom (C90); Prävalenz, Fallzahlen in Deutschland [online]. 17.12.2015 [Zugriff: 25.01.2016]. URL: www.krebsdaten.de/abfrage.

24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pomalidomid: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G13-03 [online]. 14.11.2013 [Zugriff: 03.12.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 195). URL: https://www.iqwig.de/download/G13-03_Pomalidomid_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
25. Gesundheitsforen Leipzig. Prävalenzbestimmung von Patienten mit Multiplem Myelom in Krankenkassenabrechnungsdaten: Studienbericht [unveröffentlicht]. 2015.
26. Oncology Information Service. TherapyMonitor multiple myeloma: health care structure analysis Germany Q1 2015 [unveröffentlicht]. 2015.
27. Oncology Information Service. Analyse zum Therapiealgorithmus im Multiplen Myelom: Bericht zum Einsatz von Bortezomib und Lenalidomid in den einzelnen Therapielinien [unveröffentlicht]. 2016.
28. Krebsregister Saarland. Datenbankabfrage: multiples Myelom u. immunproliferative Neub. (ICD-Nr. 203); multiples Myelom (ICD-Nr. 2030); Fallzahlen; Altersgruppen von 0 bis 85+; beide Geschlechter; multiple Tumoren berücksichtigt; Erkrankungsjahr 2011 [online]. [Zugriff: 22.06.2016]. URL: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html>.
29. Krebsregister Saarland. Datenbankabfrage: multiples Myelom u. immunproliferative Neub. (ICD-Nr. 203); multiples Myelom (ICD-Nr. 2030); Fallzahlen; Altersgruppen von 0 bis 85+; beide Geschlechter; multiple Tumoren berücksichtigt; Erkrankungsjahr 2012 [online]. [Zugriff: 22.06.2016]. URL: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html>.
30. Celgene. Pomalidomid (Imnovid): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 29.09.2015 [Zugriff: 04.07.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1163/2015-09-29_Modul3A_Pomalidomid.pdf.
31. Janssen. Velcade 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 04.2015 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
32. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 22.02.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.

Anhang A – Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie

Tabelle 11: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ELOQUENT 2	RCT, offen, parallel	erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit multiplem Myelom, 1–3 Vortherapien ^b , dokumentierter Progression nach letzter Therapie (rezidiert oder refraktär) und ECOG PS ≤ 2	Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason (N = 321) Lenalidomid + Dexamethason (N = 325)	Screening: ≤ 28 Tage vor Randomisierung Behandlung: bis Krankheitsprogression, oder Auftreten inakzeptabler Toxizitäten Nachbeobachtung: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Studienende oder Rückzug der Einverständniserklärung	168 Studienzentren in Australien, Europa, Israel, Japan, Kanada, USA 06/2011–laufend 1. Datenschnitt: 29.10.2014 2. Datenschnitt: 29.10.2015	primär: PFS, ORR sekundär: Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Morbidität, UE
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier, Modul 4 A. b: Nicht erlaubte Vortherapien: Elotuzumab oder immunmodulatorische Substanzen (mit Ausnahme von Lenalidomid und Thalidomid). Eine Vortherapie mit Lenalidomid war nur bei Erfüllung aller der folgenden Kriterien erlaubt: mindestens partielles Ansprechen, nicht refraktär gegenüber Lenalidomid, kein Therapieabbruch wegen UE Grad ≥ 3, ≤ 9 Zyklen Behandlung und Progression ≥ 9 Monate nach letzter Lenalidomid-Dosis. ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl randomisierter Patienten; ORR: objektive Ansprechrte; PFS: progressionsfreies Überleben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 12: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
ELOQUENT 2	Elotuzumab 10 mg/kg i. v. an den Tagen 1, 8, 15, 22 in den Zyklen ^a 1 und 2; ab Zyklus ^a 3: an den Tagen 1 und 15 + Lenalidomid 25 mg/Tag oral an den Tagen 1–21 eines jeden Zyklus ^a + Dexamethason: ▪ Wochen mit Elotuzumab-Gabe: 28 mg oral + 8 mg i. v.^b an den Tagen 1, 8, 15, 22 eines jeden Zyklus^a ▪ Wochen ohne Elotuzumab-Gabe: 40 mg oral an den Tagen 1, 8, 15, 22 eines jeden Zyklus^a	Lenalidomid 25 mg/Tag oral an den Tagen 1–21 eines jeden Zyklus ^a + Dexamethason 40 mg oral an den Tagen 1, 8, 15, 22 eines jeden Zyklus ^a	Prämedikation ^c vor Elotuzumab-Gabe ▪ H1-Blocker (Diphenhydramin 25–50 mg oral oder i. v.) + H2-Blocker (Ranitidin 50 mg oral oder i. v.) + Paracetamol 650–1000 mg oral Erforderliche Begleitmedikation: ▪ Thromboseprophylaxe, z. B. Acetylsalicylsäure, niedermolekulares Heparin, Vitamin-K-Antagonisten Nicht erlaubte Begleitmedikation: ▪ andere systemische Myelomtherapien ▪ andere Steroidtherapien (außer zur Behandlung eines UE oder ≤ 10 mg Prednison/Tag [oder einem Äquivalent] oder Steroide mit wenig bis keiner systemischen Absorption)
a: 28-Tage-Zyklus b: Im Rahmen der Prämedikation bei Patienten ohne vorherige Infusionsreaktion oder vorherige Infusionsreaktion mit Grad 1; bei vorheriger Infusionsreaktion mit Grad ≥ 2 wurden die i. v. Medikation (8 mg–18 mg) und die orale Medikation (16 mg–28 mg) abweichend dosiert. c: über die i. v. Dexamethason-Gabe hinausgehende Prämedikation; Dosierung je nach Grad der vorherigen Infusionsreaktion i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus			