



Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason)

Vom 2. April 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 7. Mai 2020 (BAnz AT 05.06.2020 B3), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Elotuzumab gemäß dem Beschluss vom 1. Dezember 2016 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Elotuzumab

Beschluss vom: 2. April 2020

In Kraft getreten am: 2. April 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. August 2019):

Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
- oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
- oder
- Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason
- oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
- oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
- oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Elotuzumab gegenüber Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Beschluss wurde aufgehoben

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben

Studie ELOQUENT-3: Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason vs. Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (laufende randomisierte kontrollierte offene Phase 2-Studie)

Mortalität

Endpunkt	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid+ Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	60	n. e. [29,94; n.e.] 20 (33,3)	57	17,41 [13,83; n.e.] 28 (49,1)	0,54 [0,30; 0,96] 0,034 n.b.

Morbidität

Endpunkt	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid+ Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zu Ereignis [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)^b					
	60	10,22 [5,59; 15,31] 40 (66,7)	57	4,67 [2,83; 7,16] 50 (87,7)	0,499 [0,325; 0,765] 0,0011 5,55 Monate

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-80) und dem Addendum (A20-12) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason			Pomalidomid + Dexamethason			Intervention vs. Kontrolle
	N	Werte Studienbeginn MW ^c (SD)	Änderung Beobachtungs-ende MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW ^c (SD)	Änderung Beobachtungs-ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^d	54	65,5 (18,6)	-0,1 (2,6)	49	69,2 (20,9)	-2,2 (2,7)	2,1 [-3,2; 7,3]; 0,440
Symptomschwere							
MDASI-MM Total Symptom Severity ^e	49	1,5 (1,4)	0,6 (0,2)	41	1,6 (1,4)	0,4 (0,2)	0,2 [-0,2; 0,6]; 0,233
Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome							
MDASI-MM Symptom Interference ^e	49	2,5 (2,7)	0,9 (0,3)	41	2,1 (2,0)	0,7 (0,4)	0,2 [-0,5; 0,9]; 0,601

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Nebenwirkungen^f

Endpunkt	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid+ Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	60	0,23 [0,10; 0,26] 58 (96,7)	55	0,10 [0,03; 0,26] 53 (96,4)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	60	9,20 [3,35; 17,31] 37 (61,7)	55	7,23 [3,32; n.e.] 28 (50,9)	0,99 [0,59; 1,65] 0,958

Endpunkt	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid+ Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)					
gesamt	60	5,22 [0,76; 10,15] 39 (65,0)	55	0,72 [0,69; 1,87] 43 (78,2)	0,62 [0,40; 0,98] 0,040 4,5 Monate
2-3 Therapielinien	35	7,89 [1,54; n.e.] 20 (57,1)	35	0,72 [0,62; 1,41] 31 (88,6)	0,39 [0,22; 0,69] 0,001 7,17 Monate
≥ 4 Therapielinien	25	1,22 [0,53; 10,12] 19 (76,0)	20	2,40 [0,49; n.e.] 12 (60,0)	1,33 [0,65; 2,75] 0,433
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (≥1 Wirkstoffkomponente)					
	60	n.e. [n.e.; n.e.] 11 (18,3)	55	n.e. [n.e.; n.e.] 12 (21,8)	0,63 [0,27; 1,44] 0,270
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Neutropenie (CTCAE-Grad 3-4)					
	60	n.e. 8 (13,3)	55	n.e. 16 (29,1)	0,41 [0,17; 0,97] 0,033 n.b.
Anämie (CTCAE-Grad 3-4)					
	60	n.e. 6 (10,0)	55	n.e. 12 (21,8)	0,37 [0,14; 0,98] 0,038 n.b.
<p>^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung, wenn berechenbar</p> <p>^b Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>^c wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung der ITT-Population</p> <p>^d höhere Werte auf der Skala entsprechen einem besseren Gesundheitszustand, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Elotuzumab</p> <p>^e höhere Werte auf der Skala entsprechen einer höheren Symptomschwere bzw. Beeinträchtigung, ein negativer Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Elotuzumab</p> <p>^f Erhebung erfolgte bis 60 Tage nach Behandlungsende; folgende PTs, die eine Progression des multiplen Myeloms darstellen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt: Progression einer malignen Neoplasie, Knochenmetastasen, Plasmazellleukämie, Plasmazellmyelom</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N =</p>					

Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; EQ-5D = European Quality of Life-5 Dimensions; MD = Mittelwertdifferenz; MDASI-MM = M. D. Anderson Symptom Inventory – Multiple Myeloma; MMRM = gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; VAS = visuelle Analogskala

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	↑	Vorteile für einzelne Endpunkte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen
<p>Erläuterungen: ↑, ↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei hohem oder unklarem Verzerrungspotential ↑↑, ↓↓: statistisch signifikanter und relevanter positiver bzw. negativer Effekt bei niedrigem Verzerrungspotential ↔: kein relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor n.b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben

ca. 2.500 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Empliciti® (Wirkstoff: Elotuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. November 2019):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/empliciti-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Elotuzumab soll nur durch in der Therapie von Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mindestens zwei Vortherapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Elotuzumab	88.211,40 €
Pomalidomid	118.236,43 €
Dexamethason	202,51 €
Gesamt:	206.650,34 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	196,43 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	
Bortezomib	18.020,96 € - 36.041,92 €
Dexamethason	74,78 € - 149,56 €
Gesamt:	18.095,74 € -36.191,48 €
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	
Lenalidomid	100.192,43 €
Dexamethason	312,46 €
Gesamt:	100.504,89 €
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason	
Pomalidomid	118.236,43 €
Dexamethason	178,89 €
Gesamt:	118.415,32 €
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Elotuzumab	88.211,40 €
Lenalidomid	100.192,43 €
Dexamethason	179,54 €
Gesamt:	188.583,37 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	310,15 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Carfilzomib	90.826,28 €
Lenalidomid	100.192,43 €
Dexamethason	178,89 €
Gesamt:	191.197,60 €
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	
Carfilzomib	171.103,50 €
Dexamethason	243,03 €
Gesamt:	171.346,53 €
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	
Daratumumab	139.876,34 €
Lenalidomid	100.192,43 €
Dexamethason	107,87 €
Gesamt:	240.176,64 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	201,85 € - 203,42 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	
Daratumumab	127.713,18 €
Bortezomib	36.041,92 €
Dexamethason	123,85 €
Gesamt:	163.878,95 €
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	201,85 € - 203,42 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. März 2020)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason					
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1 - 4	19	1.349 €
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4 - 6	16 - 32	1.296 € - 2.592 €
Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2 - 4	30	2.130 €
Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2 - 6	76	6.156 €
Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	78	6.318 €
Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason					
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1 - 4	23	1.633 €
Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason					
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1 - 3	23	1.491 €

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. April 2020 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juli 2021 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben