

# 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 rezidivierten 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).

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--

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

#### 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:<sup>1</sup>

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) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	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) <sup>a</sup>
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>b</sup></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

<sup>1</sup> 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 <sup>c</sup> (SD)	Änderung Beobachtungs-ende MW (SE)	N	Werte Studienbeginn MW <sup>c</sup> (SD)	Änderung Beobachtungs-ende MW (SE)	MD [95 %-KI]; p-Wert
<b>Gesundheitszustand</b>							
EQ-5D VAS <sup>d</sup>	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
<b>Symptomschwere</b>							
MDASI-MM Total Symptom Severity <sup>e</sup>	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
<b>Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome</b>							
MDASI-MM Symtom Interference <sup>e</sup>	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<sup>f</sup>

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) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	60	0,23 [0,10; 0,26] 58 (96,7)	55	0,10 [0,03; 0,26] 53 (96,4)	
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	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) <sup>a</sup>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)</b>					
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
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen (≥1 Wirkstoffkomponente)</b>					
	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
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
<b>Neutropenie (CTCAE-Grad 3-4)</b>					
	60	n.e. 8 (13,3)	55	n.e. 16 (29,1)	0,41 [0,17; 0,97] 0,033 n.b.
<b>Anämie (CTCAE-Grad 3-4)</b>					
	60	n.e. 6 (10,0)	55	n.e. 12 (21,8)	0,37 [0,14; 0,98] 0,038 n.b.
<p><sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung, wenn berechenbar</p> <p><sup>b</sup> Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p><sup>c</sup> wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung der ITT-Population</p> <p><sup>d</sup> höhere Werte auf der Skala entsprechen einem besseren Gesundheitszustand, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Elotuzumab</p> <p><sup>e</sup> höhere Werte auf der Skala entsprechen einer höheren Symptomschwere bzw. Beeinträchtigung, ein negativer Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Elotuzumab</p> <p><sup>f</sup> 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](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
<b>Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason</b>					
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1 - 4	19	1.349 €
<b>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</b>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4 - 6	16 - 32	1.296 € - 2.592 €
<b>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>					
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	2 - 4	30	2.130 €
<b>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	2 - 6	76	6.156 €
<b>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</b>					
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	78	6.318 €
<b>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</b>					
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1 - 4	23	1.633 €
<b>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</b>					
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](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Beschluss wurde aufgehoben