



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit  
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Elotuzumab**

Vom 1. Dezember 2016

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	16
4. Verfahrensablauf .....	16
5. Beschluss .....	18
6. Anhang .....	27
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	27
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>34</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	34
2. Bewertungsentscheidung .....	34
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	34
2.2 Nutzenbewertung .....	34
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	34
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	34
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	34
2.2.4 Therapiekosten .....	34
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> .....	<b>35</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	36
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	40
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	41
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	41
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	43

5.1	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA .....	43
5.2	Stellungnahme der Celgene GmbH.....	78
5.3	Stellungnahme der medac GmbH .....	87
5.4	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	92
5.5	Stellungnahme der Amgen GmbH.....	103
5.6	Stellungnahme der Universitätsklinik Tübingen und Universitätsklinik Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg.....	110
5.7	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	122
5.8	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) .....	129
5.9	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	148
5.10	Stellungnahme der Takeda GmbH .....	159
5.11	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie .....	170
5.12	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH .....	193
5.13	Stellungnahme von Prof. Dr. med. Stefan Knop .....	197
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>204</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	204
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	220
3.	Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung.....	221

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist gemäß 5. Kapitel § 11 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) spätestens zum erstmaligen Inverkehrbringen des Arzneimittels mit neuem Wirkstoff beim G-BA vorzulegen. Der Beginn des Bewertungsverfahrens gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerfO für den Wirkstoff Elotuzumab ist der 1. Juni 2016. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 1 VerfO am 1. Juni 2016 das abschließende Dossier beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2016 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Elotuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um

das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Elotuzumab nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### 2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Elotuzumab (Empliciti®) gemäß Fachinformation

Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1 der Fachinformation).

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ist:

– Bortezomib als Monotherapie

oder

– Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin

oder

– Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

– Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

#### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Zugelassen für das vorliegende Anwendungsgebiet sind Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Cyclophosphamid, Daratumumab, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Lenalidomid, Melphalan, Panobinostat, Prednisolon, Prednison, Pomalidomid, Vincristin, und Interferon alpha-2b (als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten). Die Anwendungsgebiete der aufgeführten Arzneimittel überschneiden sich nur teilweise.
- zu 2. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Anwendung von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Rahmen einer remissionsinduzierenden Induktionstherapie erfolgt. Diese sind abzugrenzen von einer Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation, welche eine anschließende Behandlungsoption darstellen kann, jedoch nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht kommt. Somit kommen keine nicht-medikamentösen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet von Elotuzumab in Frage.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:  
 Pomalidomid: Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V  
 Panobinostat: Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V  
 Carfilzomib: Beschluss vom 02. Juni 2016 über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Demnach erfolgt die weitere Therapie des Multiplen Myeloms nach vorangegangener(en) Therapie(n) unter Berücksichtigung der Vortherapie, der Dauer der erzielten Remission und vorliegenden Ko-Morbiditäten. Es stehen verschiedene zugelassene Arzneimittel als Behandlungsoptionen zur Verfügung, wobei die vorliegende Evidenz aus Studiendaten sowie entsprechenden Empfehlungen in Leitlinien ganz überwiegend auf die neueren Substanzen – Bortezomib, Lenalidomid, Pomalidomid – rekurriert. Diese werden in Kombination mit Dexamethason, oder, im Fall von Bortezomib, auch in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin sowie Bortezomib als Monotherapie angewendet. Für Therapien mit Bortezomib als auch Lenalidomid liegt Evidenz auf Basis von systematischen Übersichtsarbeiten vor und diese werden in den Leitlinien in der Therapiesituation des refraktären oder rezidierten Multiplen Myeloms empfohlen.

Insbesondere aufgrund des Reviews von Kouroukis et al. (2014) kann auch eine Bortezomib – Monotherapie als wirksame Therapie im Anwendungsgebiet angesehen werden und wird deshalb als zweckmäßige Therapie, neben den anderen genannten Therapieoptionen, in der vorliegenden Indikation aufgeführt.

Für Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason ist die Evidenz gegenüber Bortezomib und Lenalidomid weitaus limitierter, so liegt keine höherwertige Evidenz auf Basis systematischer Übersichtsarbeiten von mehreren randomisierten Studien mit Pomalidomid vor. Zudem erscheint es nach dem derzeitigen Stand fraglich, inwieweit die

Anwendung von Pomalidomid, das erst nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, angezeigt ist, eine übliche Behandlungssituation in Bezug auf das Anwendungsgebiet von Elotuzumab darstellt.

Mit Carfilzomib, Panobinostat und Daratumumab stehen neue, für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Carfilzomib, Panobinostat und Daratumumab werden deshalb vom G-BA noch nicht als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapien angesehen. Panobinostat und Daratumumab sind darüber hinaus ebenfalls erst nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien indiziert.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Elotuzumab wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

#### Begründung:

Im Rahmen der Nutzenbewertung für den Wirkstoff Elotuzumab wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der ELOQUENT 2 Studie vorgelegt.

Bei der Studie ELOQUENT 2 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische und aktiv-kontrollierte Studie mit parallelem und offenem Design. Es wurden Patienten mit Multiplem Myelom eingeschlossen, die ein bis drei Vortherapien erhalten hatten, einen ECOG<sup>2</sup> Performance Score von  $\leq 2$  aufwiesen und mindestens 18 Jahren alt waren. In der Studie ELOQUENT 2 wurde Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason untersucht. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (N=321 vs. N=325).

Die Studiendauer ist ereignisgesteuert und definiert bis zum Auftreten von 466 Ereignissen im Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS). Eine prädefinierte Interimsanalyse zum Endpunkt PFS wurde durchgeführt als 70 % der geplanten Ereignisse aufgetreten waren und mindestens 2 Jahre nachdem der erste Patient in die Studie eingeschlossen wurde (Datenschnitt vom 29.10.2014). Zu diesem Zeitpunkt wurden auch die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen ausgewertet. Eine prädefinierte Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde zum Datenschnitt vom 29.10.2015 durchgeführt. Die finale Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird laut Modul 4 des durch den pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Dossiers im Oktober 2018 erwartet. Außer für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte Analysen zum 1. Datenschnitt vor. Für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen (bis auf Abbruch wegen UE) liegen zudem Daten zum 2. Datenschnitt vor, welche für die vorliegende Bewertung bevorzugt herangezogen werden.

Das progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) stellen den co-primären Endpunkt dar. Das Gesamtüberleben (OS) und der Schmerzfragebogen BPI-SF wurden als sekundäre Endpunkte untersucht. Zur Erfassung der Lebensqualität wurden die onkologie- bzw. myelomspezifischen Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-MY20 verwendet.

<sup>2</sup> Eastern Cooperative Oncology Group

Die Patientencharakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Patienten waren im Mittel ca. 66 bzw. 65 Jahre alt und zu einem Anteil von ca. 60 % männlich. Die Mehrzahl (ca. 90%) der eingeschlossenen Patienten wurde dem International Staging System (ISS)-Stage I und II zugeordnet und hatte einen Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) von 0 oder 1. Etwa die Hälfte der Patienten war mit 2 oder mehr Therapien vorbehandelt.

### Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, wurde Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason benannt.

Jedoch war in der ELOQUENT 2 Studie für die Kontrollgruppe (Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason), abweichend von den in der Fachinformation von Lenalidomid empfohlenen Tagesdosen von 40 mg Dexamethason oral einmal täglich an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen der Therapie und anschließend 40 mg einmal täglich an den Tagen 1-4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus, eine niedrigere Dosierung von 40 mg oral 1-mal wöchentlich vorgegeben. Damit beträgt die Gesamtdosis von Dexamethason in der Studie ELOQUENT 2 in der Vergleichsgruppe nur 160 mg pro Zyklus, während gemäß Fachinformation in den ersten 4 Zyklen Dexamethason mit insgesamt 480 mg pro Zyklus dosiert werden soll. Darüber hinaus wird in der Studie ELOQUENT 2 Dexamethason oral 1-mal wöchentlich verabreicht und nicht an 4 aufeinanderfolgenden Tagen.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Sachverständigen im vorliegenden Verfahren lässt sich feststellen, dass die laut Fachinformation vorgeschriebene Dexamethason-Dosierung im deutschen Versorgungsalltag nicht mehr regelhaft angewendet wird.

Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der ELOQUENT 2 Studie zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Elotuzumab heranzuziehen.

Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.

Soweit das in dieser Studie als Vergleich eingesetzte Dexamethason bezüglich der Dosierung nicht fachinformationskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit in diesem Anwendungsgebiet abgeleitet werden.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

##### *Gesamtüberleben (OS)*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (HR: 0,77, 95%-KI [0,61; 0,97],  $p = 0,0257$ ) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason. Die mediane Überlebenszeit in der Interventionsgruppe beträgt 43,66 Monate (95 %-KI: 40,34; n.e.) und ist damit um 4,1 Monate länger als in der Kontrollgruppe (39,56 Monate (95 %-KI: 33,25;n.e.).

Es zeigt sich in den Subgruppenanalysen ein Beleg für eine Effektmodifikation für den ECOG PS: In diesen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Subgruppe der Patienten mit ECOG PS 2 (HR: 0,43, 95%-KI [0,23; 0,81],  $p = 0,007$ ), wohingegen die Analyse der Subgruppe der Patienten mit ECOG PS 0-1 keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigt (HR: 0,86, 95%-KI [0,67; 1,10],  $p = 0,229$ ).

Dies lässt darauf schließen, dass Effekte von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason eher bei Patienten mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung vorliegen.

Die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse wird insgesamt jedoch als zu gering bewertet, als dass eine nach ECOG PS getrennte Bewertung des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre, auch da sich diese Effektmodifikation nicht bei den weiteren Endpunkten zeigt.

Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität ein Vorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason für die Gesamtpopulation, der sich insbesondere bei Patienten mit einem ECOG PS von 2 zeigt. Die erzielte Verlängerung der Überlebenszeit wird als klinisch relevante und mehr als eine nur geringfügige Verbesserung gewertet.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das Progressionsfreie Überleben, operationalisiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression oder dem Tod jeglicher Ursache, war ein co-primärer Endpunkt der Studie. Die Beurteilung der Progression erfolgte verblindet durch ein unabhängiges Review Komitee (IRC) auf Basis der EBMT<sup>3</sup>-Kriterien. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes (29.10.2014) lag das mediane Progressionsfreie Überleben bei 18,50 Wochen in der Interventionsgruppe versus 14,32 Wochen in der Kontrollgruppe (HR = 0,68; 95% KI [0,56; 0,83];  $p = 0,0001$ ), was einen Vorteil hinsichtlich dieses Endpunktes von 4,2 Monaten zugunsten der Intervention (Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) darstellt.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nach EBMT-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

### *Krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF, Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20*

Für die Endpunkte Krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF, Krankheitsbedingte Symptomen gemäß EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-MY20 wurde jeweils kein signifikanter Unterschied festgestellt. Für diese Endpunkte ist der Zusatznutzen daher nicht belegt.

## Lebensqualität

### *EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20*

<sup>3</sup> European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-MY20 wurde jeweils kein signifikanter Unterschied festgestellt. Für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist der Zusatznutzen daher nicht belegt.

### Nebenwirkungen

#### *Schwerwiegende UE (SUE)*

Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Schwere UE (CTCAE<sup>4</sup> Grad 3 oder 4)*

Für den Endpunkt schwere UE wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer keine Auswertungen für alle CTCAE Grade  $\geq 3$  vorgelegt, sondern ausschließlich für die CTCAE Grade 3 oder 4. Die Auswertung erfolgte über den jeweils schwersten Grad, den ein Patient hatte. Das bedeutet, dass Patienten, die zwar ein Ereignis des Grades 3 oder 4 hatten, aber auch ein Ereignis mit Grad 5, nicht berücksichtigt wurden. Dies waren im Interventionsarm 11,9% und 13,2% im Kontrollarm.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (Zeit bis zum Auftreten der ersten UE: 2,4 vs. 3,1 Monate, HR = 1,22; 95% KI [1,02; 1,45]; p = 0,026).

#### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE sind Auswertungen zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten relevant. Diese liegen für keinen der beiden Datenschnitte vor. Eine Aussage zum Vor- oder Nachteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der Kontrollgruppe ist somit nicht möglich.

### Gesamtbewertung

In der Gesamtwürdigung der Ergebnisse stehen einem Vorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason hinsichtlich des Gesamtüberlebens, insbesondere bei Patienten mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung, ein Nachteil in der Kategorie Nebenwirkungen für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) gegenüber. Der Überlebensvorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, wird auch vor dem Hintergrund eines vermehrten Auftretens schwerer UE der CTCAE Grade 3 oder 4, als relevant bewertet. Insgesamt stellen die negativen Effekte die positiven Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben damit nicht infrage.

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Es handelt sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, die insbesondere durch einen moderaten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens erreicht wird.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Bei der durch den pharmazeutischen Unternehmer zur Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab vorgelegten ELOQUENT 2 Studie handelt es sich um eine offene Studie. Es

<sup>4</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events

liegt für alle Endpunkte, außer für das Gesamtüberleben, ein hohes Verzerrungspotenzial vor.

Die Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG PS zeigt einen Vorteil für Patienten mit einem ECOG PS von 2 und damit schwererer Ausprägung der Erkrankung. Patienten mit einem ECOG von 2 waren jedoch nur zu 7,5 % in der Interventionsgruppe bzw. 10,5 % in der Kontrollgruppe in die Studie eingeschlossen. Die beschriebene Effektmodifikation stellt damit eine Unsicherheit dar, in welchem Ausmaß die Ergebnisse der ELOQUENT 2 Studie auf die Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet übertragbar sind. Die Subgruppenanalyse zeigt für dieses Merkmal jedoch die gleiche Effektrichtung auf. Des Weiteren waren für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ keine Auswertungen möglich, da für beide Datenschnitte unvollständige Daten zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vorlagen.

### Fazit

In der zusammenfassenden Würdigung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass sich für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ergibt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Mit Beschluss vom 2. Juni 2016 wurde für den Wirkstoff Carfilzomib in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet die Größe der Zielpopulation als plausibel angesehen. Im Sinne eines konsistenten Vorgehens wird die dort angegebene Zahl auch in diesem Verfahren zugrunde gelegt.

### 2.2 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 Empliviti® (Wirkstoff: Elotuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. September 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003967/WC500206673.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003967/WC500206673.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Elotuzumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Multiplen Myelom erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie).

### 2.3 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2016).

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen pro Jahr nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für die ersten 13 Zyklen (1. Jahr) dargestellt. Die Therapiekosten ab dem 2. Jahr sind, sofern abweichend von den dargestellten Therapiekosten für das 1. Behandlungsjahr, in der folgenden Herleitung aufgeführt.

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Für Bortezomib als Monotherapie und in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin wird eine Therapiedauer von 8 Zyklen angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung/ Zyklus (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Elotuzumab	10 mg/kg 1.-2. Zyklus: an Tag 1,8,15 und 22;  ab dem 3. Zyklus: an Tag 1 und 15 (28-Tage-Zyklus)	13 Zyklen	1.-2. Zyklus: 4; ab dem 3. Zyklus: 2	30 (1. Jahr) 26 (ab 2. Jahr)
Lenalidomid	25 mg oral an Tag 1-21 (28-Tage-Zyklus)	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	1.-2. Zyklus: 28 mg oral an Tag 1,8,15 und 22;  ab dem 3. Zyklus: 28 mg oral an Tag 1 und 15 40 mg oral an Tag 8 und 22 (28-Tage-Zyklus)	13 Zyklen	1.-2. Zyklus: 4; ab dem 3. Zyklus: 4	28 mg oral: 30 (1. Jahr) 26 (ab 2. Jahr)  40 mg oral: 22 (1. Jahr) 26 (ab 2. Jahr)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, 4, 8 und 11; (21-Tage-Zyklus)	8 Zyklen	4	32
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, 4, 8 und 11; (21-Tage-Zyklus)	8 Zyklen	4	32
Doxorubicin	30 mg/m <sup>2</sup> an Tag 4;	8 Zyklen	1	8

(pegyliert liposomal)	(21-Tage-Zyklus)			
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, 4, 8 und 11; (21-Tage-Zyklus)	4 - 8 Zyklen	4	16 - 32
Dexamethason	20 mg an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12; (21-Tage-Zyklus)	4 - 8 Zyklen	8	32 - 64
Lenalidomid	25 mg oral an Tag 1-21; (28-Tage-Zyklus)	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	40 mg an Tag 1-4, 9-12 und 17-20;  ab dem 5. Zyklus: an Tag 1-4 (28-Tage-Zyklus)	13 Zyklen	4 - 12	84

#### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m<sup>2</sup> (nach Du Bois 1916).

#### *Dexamethason*

Bezüglich der 20 mg-Dosierung in Kombination mit Bortezomib, der 28 mg-Dosierung in Kombination mit Elotuzumab und Lenalidomid bzw. der 40 mg-Dosierung in Kombination mit Lenalidomid sowie in Kombination mit Elotuzumab und Lenalidomid: Da derzeit keine Tablette à 20 mg, 28 mg bzw. 40 mg auf dem deutschen Markt verfügbar ist, wird davon ausgegangen, dass jeweils 2½, 3½ bzw. 5 Tabletten à 8 mg eingenommen werden. Eine Teilung der Tablette ist hier sachgerecht und stellt das preisgünstigere Vorgehen dar. Zur Berechnung der Therapiekosten wird aufgrund der zeitlich begrenzten Therapie die wirtschaftlichste Stückelung des preisgünstigsten Präparats herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (pro Tablette/ Hartkapsel/ Durchstechflasche)	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/ Hartkapseln/ Durchstechflaschen)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Elotuzumab	400 mg	763,0 mg	2 x 400 mg	30 (1. Jahr) 26 (ab 2. Jahr)	60 (1. Jahr) 52 (ab 2. Jahr)

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (pro Tablette/ Hartkapsel/ Durchstechflasche)	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten/ Hartkapseln/ Durchstechflaschen)
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273
Dexamethason	8 mg	28 mg 40 mg	3,5 x 8 mg 5 x 8 mg	30 (1. Jahr) 26 (ab 2. Jahr) 22 (1. Jahr) 26 (ab 2. Jahr)	105 (1. Jahr) 91 (ab 2. Jahr) 110 (1. Jahr) 130 (ab 2. Jahr)
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bortezomib	3,5 mg	2,46 mg	1 x 3,5 mg	32	32
Bortezomib	3,5 mg	2,46 mg	1 x 3,5 mg	32	32
Doxorubicin (pegyliert liposomal)	50 mg 20 mg	56,7 mg	1 x 50 mg 1 x 20 mg	8	8 8
Bortezomib	3,5 mg	2,46 mg	1 x 3,5 mg	16 - 32	16 - 32
Dexamethason	8 mg	20 mg	2,5 x 8 mg	32 - 64	80 - 160
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273
Dexamethason	8 mg	40 mg	5 x 8 mg	84	420

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>		
Elotuzumab	1 987,80 € 400 mg, 1 Durchstechflasche	1 875,78 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 110,25 € <sup>6</sup> ]
Lenalidomid	7 912,21 € 25 mg, 21 Hartkapseln	7 459,15 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 451,29 € <sup>6</sup> ]
Dexamethason	123,07 € <sup>7</sup> 8 mg, 100 Tabletten	112,43 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 8,87 € <sup>6</sup> ]
Dexamethason	32,96 € <sup>7</sup>	29,45 €

<sup>5</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>6</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>7</sup> Festbetrag Stufe I

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
	8 mg, 20 Tabletten	[1,77 € <sup>5</sup> , 1,74 € <sup>6</sup> ]
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>		
Bortezomib	1 643,25 € 3,5 mg, 1 Durchstechflasche	1 516,34 € [1,77 € <sup>5</sup> , 125,14 € <sup>6</sup> ]
Doxorubicin (pegyliert liposomal)	1 865,75 € 50 mg, 1 Durchstechflasche	1 725,21 € [1,77 € <sup>5</sup> , 138,77 € <sup>6</sup> ]
Doxorubicin (pegyliert liposomal)	752,38 € 20 mg, 1 Durchstechflasche	698,87 € [1,77 € <sup>5</sup> , 51,74 € <sup>6</sup> ]
Dexamethason	123,07 € <sup>7</sup> 8 mg, 100 Tabletten	112,43 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 8,87 € <sup>6</sup> ]
Dexamethason	32,96 € <sup>7</sup> 8 mg, 20 Tabletten	29,45 € [1,77 € <sup>5</sup> , 1,74 € <sup>6</sup> ]
Lenalidomid	7 912,21 € 25 mg, 21 Hartkapseln	7 459,15 € [1,77 € <sup>5</sup> ; 451,29 € <sup>6</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt, sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Regelmäßige Laborleistungen oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der onkologischen Behandlung hinausgehen, wurden nicht berücksichtigt.

Ärztliche Behandlungskosten sowie für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Bei der Behandlung mit Elotuzumab wird eine Prämedikation notwendig, um infusionsbedingten Reaktionen vorzubeugen. Die Patienten müssen 45-90 Minuten vor der Elotuzumab-Infusion folgende Prämedikation erhalten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation):

Dexamethason 8 mg intravenös, H1-Antihistaminikum: Diphenhydramin (25-50 mg oral oder intravenös) oder ein äquivalentes H1-Antihistaminikum, H2-Antihistaminikum: Ranitidin (50 mg intravenös oder 150 mg oral) oder ein äquivalentes H2-Antihistaminikum, Paracetamol (650-1000 mg oral).

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
<b>Prämedikation für das zu bewertende Arzneimittel</b>			
Dexamethason 8 mg iv	17,56 €	30 (1. Jahr) 26 (ab 2. Jahr)	52,68 € (1. Jahr) 45,66 € (ab 2. Jahr)

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Behandlungstage pro Jahr	Jahreskosten pro Patient
Diphenhydramin 25-50 mg iv	61,95 €		37,17 - 55,76 € (1. Jahr) 32,21 - 48,32 € (ab 2. Jahr)
Ranitidin 50 mg iv	13,06 €		78,36 (1. Jahr) 67,91 € (ab 2. Jahr)
Paracetamol 500 <sup>8</sup> -1000 mg oral	10,66 € - 11,83 €		6,40 - 7,89 € (1. Jahr) 5,54 - 6,84 € (ab 2. Jahr)

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016)

### Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung oder einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 7. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01. März 2016) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Zubereitungen	71 €	1.-2.Zyklus: 4;	30 (1. Jahr)	2 130 € (1. Jahr)

<sup>8</sup> Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 650 mg für Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500-1000 mg zurückgegriffen.

	gen mit monoklonalen Antikörpern		ab dem 3. Zyklus: 2	26 (ab 2. Jahr)	1 846 € (ab 2. Jahr)
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung bei zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitungen	81 €	4	16 - 32	1 296 - 2 592 €
Doxorubicin (pegyliert liposomal)	Zuschlag für die Herstellung bei zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitungen	81 €	1	8	648 €

### 3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### 4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 27. März 2015, eingegangen am 30. März 2015, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Mai 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 10. Juni 2015 statt.

Am 1. Juni 2016 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 1 Satz 2 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Elotuzumab beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Juni 2016 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Elotuzumab beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. August 2016 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Oktober 2016 statt.

Mit Schreiben vom 11. Oktober 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung der im Dossier sowie im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 10. November 2016 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 22. November 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	26. Mai 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichs- therapie
AG § 35a	27. September 2016	Information über eingegangene Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. Oktober 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Be- wertung von Unterlagen
AG § 35a	18. Oktober 2016 1. November 2016 15. November 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellung- nahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Dezember 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anla- ge XII AM-RL

Berlin, den 1. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

# Beschluss



## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nut- zenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elotuzumab**

Vom 1. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 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 20. Oktober 2016 (BAnz AT 12.12.2016 B2), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Elotuzumab wie folgt ergänzt:**

## **Elotuzumab**

Beschluss vom: 1. Dezember 2016

In Kraft getreten am: 1. Dezember 2016

BAnz AT 28.12.2016 B2

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11.05.2016):**

Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1 der Fachinformation).

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ist:

– Bortezomib als Monotherapie

oder

– Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin

oder

– Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

– Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:**

Studie ELOQUENT 2:

Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason<sup>9</sup>

<sup>9</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus dem Addendum des IQWiG A16-66, Version 1.0, Stand: 09.11.2016 zur Dossierbewertung (A16-32), Version 1.0, Stand: 29.08.2016

Endpunkt	Interventionsgruppe Elotuzumab + Lenalidomid + Dexame- thason			Kontrollgruppe Lenalidomid + Dexame- thason			Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überle- benszeit in Mona- ten [95 %-KI] Patienten mit Er- eignis n (%)		N	Mediane Überle- benszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereig- nis n (%)		
<b>Mortalität (2. Datenschnitt 29.10.2015)</b>							
Gesamtüberleben	321	43,7 [40,3; n. e.] 136 (42,4)		325	39,6 [33,3; n. e.] 159 (48,9)		0,77 [0,61; 0,97]; 0,026 + 4,1 Monate
<b>Morbidität (1. Datenschnitt 29.10.2014)</b>							
Progressionsfreies Überleben <sup>10</sup> , EBMT <sup>11</sup> -Kriterien							
	321	18,50 [16,46; 21,42] 192 (59,8)		325	14,32 [11,99; 15,97] 231 (71,1)		0,68 [0,56; 0,83] 0,0001 + 4,2 Monate
Endpunkt	Interventionsgruppe Elotuzumab + Lenalidomid + Dexame- thason			Kontrollgruppe Lenalidomid + Dexame- thason			Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>c</sup>	Werte Stu- dien- beginn MW (SD)	Ände- rung zu Studien- ende MW <sup>d</sup> (SE)	N <sup>c</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Stu- dien- ende MW <sup>d</sup> (SE)	
<b>Krankheitsbedingte Schmerzen (BPI-SF)<sup>e</sup></b>							
Schmerzintensität insgesamt <sup>12</sup>	289	2,6 (2,1)	-0,0 (0,1)	290	2,9 (2,5)	0 (0,1)	-0,02 [-0,25; 0,21]; 0,875
Schmerzbeein- trächtigung insge- samt	289	2,5 (2,4)	0,4 (0,1)	290	2,8 (2,7)	0,3 (0,1)	0,03 [-0,24; 0,29]; 0,845
Endpunkt	Interventionsgruppe Elotuzumab + Lenalidomid + Dexame- thason			Kontrollgruppe Lenalidomid + Dexame- thason			Intervention vs. Kontrolle

<sup>10</sup> Daten aus dem Dossier Elotuzumab Modul 4 A

<sup>11</sup> European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation

<sup>12</sup> Da keine ausreichende Begründung für den Schwellenwert von 3 in der Auswertung für die Zeit bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes vorliegt, wurde ausschließlich die Analyse des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) dargestellt.

	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um 10 Punkte)</b>					
Fatigue	321	1,9 [1,6; 2,3] 220 (68,5)	325	1,8 [1,5; 2,3] 219 (67,4)	0,89 [0,74; 1,08]; 0,238
Übelkeit / Erbrechen	321	6,0 [5,1; 7,8] 178 (55,5)	325	6,0 [4,0; 7,9] 173 (53,2)	0,95 [0,77; 1,17]; 0,630
Schmerzen	321	3,31 [2,4; 4,2] 215 (67,0)	325	2,0 [1,5; 3,0] 201 (61,8)	0,85 [0,70; 1,03]; 0,090
Dyspnoe	321	4,2 [3,3; 6,0] 195 (60,7)	325	3,4 [2,4; 4,2] 186 (57,2)	0,88 [0,72; 1,07]; 0,203
Schlaflosigkeit	321	2,8 [2,0; 4,2] 205 (63,9)	325	3,7 [2,6; 5,3] 186 (57,2)	1,04 [0,85; 1,27]; 0,719
Appetitlosigkeit	321	3,3 [2,5; 4,7] 205 (63,9)	325	4,1 [3,3; 5,8] 187 (57,5)	1,09 [0,89; 1,33]; 0,415
Obstipation	321	2,4 [2,1; 3,4] 197 (61,4)	325	2,4 [2,0; 3,3] 190 (58,5)	0,98 [0,80; 1,19]; 0,816
Diarrhö	321	5,0 [4,1; 5,6] 200 (62,3)	325	4,2 [3,5; 5,1] 189 (58,2)	0,98 [0,81; 1,20]; 0,874
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-MY20, Verschlechterung um 10 Punkte)</b>					
Krankheitssymptome	321	2,3 [1,6; 3,0] 209 (65,1)	325	1,8 [1,5; 2,8] 206 (63,4)	0,92 [0,76; 1,12]; 0,401
Nebenwirkungen der Behandlung	321	1,5 [1,4; 1,6] 233 (72,6)	325	1,4 [1,4; 1,5] 234 (72,0)	0,99 [0,82; 1,19]; 0,893
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt 29.10.2014)</b>					
<b>EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Verschlechterung um 10 Punkte)</b>					
Allgemeiner Gesundheitszustand	321	1,5 [1,4; 1,9] 226 (70,4)	325	1,5 [1,4; 1,9] 229 (70,5)	0,91 [0,76; 1,10]; 0,325
Körperliche Funktion	321	1,5 [1,4; 1,8] 232 (72,3)	325	1,7 [1,4; 2,3] 210 (64,6)	1,08 [0,90; 1,30]; 0,424
Rollenfunktion	321	2,3 [1,7; 3,3] 216 (67,3)	325	2,0 [1,6; 2,4] 202 (62,2)	0,95 [0,78; 1,15]; 0,599
Emotionale Funktion	321	1,8 [1,5; 2,3] 223 (69,5)	325	2,1 [1,6; 2,5] 201 (61,8)	1,03 [0,85; 1,25]; 0,751

Endpunkt	Interventionsgruppe Elotuzumab + Lenalidomid + Dexame- thason		Kontrollgruppe Lenalidomid + Dexame- thason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überle- benszeit in Mona- ten [95 %-KI] Patienten mit Er- eignis n (%)	N	Mediane Überle- benszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereig- nis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup> Absolute Dif- ferenz
Soziale Funktion	321	2,5 [1,8; 3,2] 206 (64,2)	325	2,3 [1,7; 2,6] 212 (65,2)	0,89 [0,74; 1,08]; 0,248
Kognitive Funkti- on	321	2,3 [1,7; 3,2] 210 (65,4)	325	3,2 [2,4; 3,5] 204 (62,8)	1,04 [0,86; 1,26]; 0,676
<b>EORTC QLQ-MY20 (Verschlechterung um 10 Punkte)</b>					
Zukunfts- perspektiven	321	3,3 [2,3; 5,4] 185 (57,6)	325	4,7 [3,3; 7,3] 169 (52,0)	1,10 [0,90; 1,36]; 0,361
Körperbild	321	5,4 [4,2; 6,7] 175 (54,5)	325	4,2 [3,2; 5,4] 175 (53,8)	0,87 [0,71; 1,08]; 0,205
<b>Nebenwirkungen (2. Datenschnitt 10.08.2015<sup>f</sup>)</b>					
UE	318	0,1 [0,1; 0,1] 316 (99,4)	317	0,2 [0,1; 0,2] 314 (99,1)	–
SUE	318	11,0 [9,0; 13,0] 223 (70,1)	317	13,4 [10,2; 18,6] 190 (59,9)	1,06 [0,87; 1,29]; 0,572
Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)	318	2,4 [1,6; 3,3] 282 (88,7)	317	3,1 [1,9; 4,2] 248 (78,2)	1,22 [1,02; 1,45]; 0,026
Abbruch wegen UE <sup>g</sup>	318	k. A.	317	k. A.	k. A.
Endpunkt	Interventionsgruppe Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		Kontrollgruppe Lenalidomid + Dexamethason		
	N	Patienten mit Ereignis <sup>h</sup> n (%)	N	Patienten mit Ereignis <sup>h</sup> n (%)	
<b>Nebenwirkungen (Datenschnitt 18.03.2015)</b>					
Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4; ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm)					
Gesamt	318	248 (78,0)	317	212 (66,9)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsys- tems	318	138 (43,4)	317	144 (45,4)	
Anämie	318	49 (15,4)	317	52 (16,4)	

Endpunkt	Interventionsgruppe Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		Kontrollgruppe Lenalidomid + Dexamethason	
	N	Patienten mit Ereignis <sup>h</sup> n (%)	N	Patienten mit Ereignis <sup>h</sup> n (%)
Neutropenie	318	81 (25,5)	317	105 (33,1)
Thrombozytopenie	318	40 (12,6)	317	36 (11,4)
Lymphopenie	318	28 (8,8)	317	13 (4,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	318	100 (31,4)	317	78 (24,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	318	67 (21,1)	317	52 (16,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	318	67 (21,1)	317	51 (16,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Kno- chenerkrankungen	318	46 (14,5)	317	40 (12,6)
Untersuchungen	318	36 (11,3)	317	33 (10,4)
Erkrankungen des Nervensystems	318	36 (11,3)	317	29 (9,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	318	34 (10,7)	317	25 (7,9)
Gastrointestinale Störungen	318	33 (10,4)	317	30 (9,5)
Gefäßserkrankungen	318	33 (10,4)	317	25 (7,9)
Augenerkrankungen	318	30 (9,4)	317	18 (5,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubil- dungen (einschließlich Zysten und Polypen)	318	27 (8,5)	317	17 (5,4)
Psychiatrische Erkrankungen	318	19 (6,0)	317	14 (4,4)
Herzkrankungen	318	15 (4,7)	317	22 (6,9)

a: Für Mortalität und Nebenwirkungen: Cox-Proportional Hazards-Modell adjustiert bezüglich  $\beta$ 2-Mikroglobulin, Anzahl Vortherapien und Vortherapie mit IMiD laut IVRS. Für Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Cox-Proportional Hazards-Modell adjustiert bezüglich Ausgangswert.

b: Stratifizierter Log-rank-Test

c: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

d: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte

e: Eine negative Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung und somit bedeutet ein negativer Effektschätzer einen Vorteil für Elotuzumab.

f: diskrepante Angabe zum Zeitpunkt des Datenschnitts für Nebenwirkungen zwischen Nachlieferung und Modul 4

g: Angaben zum Abbruch aller Therapiekomponenten nicht vorhanden. Mindestens eine Therapiekomponente haben 96 (30,2 %) Patienten in der Interventionsgruppe bzw. 94 (29,7 %) Patienten in der Kontrollgruppe abgebrochen. Mediane Zeit (Monate) bis zum Abbruch mindestens einer Therapiekomponente [95 %-KI]: n. e. [38,0; n. e.] in der Interventionsgruppe bzw. n. e. [30,8; n. e.] in der Kontrollgruppe; HR: 0,81 [0,61; 1,08]; 0,158

h: Ereignisse, die während der Behandlung + 60 Tage Nachbeobachtung aufgetreten sind

Endpunkt	Interventionsgruppe Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		Kontrollgruppe Lenalidomid + Dexamethason	
	N	Patienten mit Ereignis <sup>h</sup> n (%)	N	Patienten mit Ereignis <sup>h</sup> n (%)

Verwendete Abkürzungen:

BPI-SF: Brief Pain Inventory Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core Module 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Multiple Myeloma Module; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; IVRS: Interactive Voice Response System; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

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

ca. 4700 – 7000

## 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 Empliviti<sup>®</sup> (Wirkstoff: Elotuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. September 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003967/WC500206673.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003967/WC500206673.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Elotuzumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Multiplen Myelom erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie).

## 4. Therapiekosten

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Elotuzumab	112 546,80 € (1. Jahr) 97 540,56 € (ab 2. Jahr)
Lenalidomid	96 968,95 €
Dexamethason	241,72 € (1. Jahr) 248,47 € (ab 2. Jahr)
gesamt	209 757,47 € (1. Jahr) 194 757,98 € (ab 2. Jahr)
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	174,61 - 194,69 € (1. Jahr) 151,32 - 168,73 € (ab 2. Jahr)
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bortezomib	48 522,88 €
Bortezomib	48 522,88 €
Doxorubicin (pegyliert liposomal)	19 392,64 €
gesamt	67 915,52 €
Bortezomib	24 261,44 - 48 522,88 €
Dexamethason	112,43 - 200,78 €
gesamt	24 373,87 - 48 723,66 €
Lenalidomid	96 968,95 €
Dexamethason	472,21 €
gesamt	97 441,16 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Jahrestherapiekosten pro Patient
Prämedikation: Dexamethason (iv)	52,68 € (1. Jahr) 45,66 € (ab 2. Jahr)
Prämedikation: Diphenhydramin (iv)	37,17 - 55,76 € (1. Jahr) 32,21 - 48,32 € (ab 2. Jahr)
Prämedikation: Ranitidin (iv)	78,36 € (1. Jahr) 67,91 € (ab 2. Jahr)
Prämedikation: Paracetamol (oral)	6,40 - 7,89 € (1. Jahr) 5,54 - 6,84 € (ab 2. Jahr)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Patient pro Jahr
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern	2 130 € (1. Jahr) 1 846 € (ab 2. Jahr)
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung bei zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitungen	1 296 - 2 592 €
Doxorubicin (pegyliert liposomal)	Zuschlag für die Herstellung bei zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitungen	648 €

**II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Dezember 2016 in Kraft.**

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 1. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln  
mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Elotuzumab**

**Vom 1. Dezember 2016**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 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 20. Oktober 2016 (BANz AT 12.12.2016 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Elotuzumab wie folgt ergänzt:

**Elotuzumab**

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11. Mai 2016):

Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1 der Fachinformation).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ist:

– Bortezomib als Monotherapie

oder

– Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin

oder

– Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

– Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie ELOQUENT 2:

Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason<sup>1</sup>

Endpunkt	Interventionsgruppe Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		Kontrollgruppe Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle		
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)			
<b>Mortalität (2. Datenschnitt 29. Oktober 2015)</b>							
Gesamtüberleben	321	43,7 [40,3; n. e.] 136 (42,4)	325	39,6 [33,3; n. e.] 159 (48,9)	0,77 [0,61; 0,97]; 0,026 + 4,1 Monate		
<b>Morbidity (1. Datenschnitt 29. Oktober 2014)</b>							
<b>Progressionsfreies Überleben<sup>2</sup>, EBMT<sup>3</sup>-Kriterien</b>							
	321	18,50 [16,46; 21,42] 192 (59,8)	325	14,32 [11,99; 15,97] 231 (71,1)	0,68 [0,56; 0,83] 0,0001 + 4,2 Monate		
Endpunkt	Interventionsgruppe Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		Kontrollgruppe Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle		
	N <sup>c</sup>	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW <sup>d</sup> (SE)	Werte Studien- beginn MW (SD)		Änderung zu Studien- ende MW <sup>d</sup> (SE)	
<b>Krankheitsbedingte Schmerzen (BPI-SF)<sup>6</sup></b>							
Schmerzintensität insgesamt <sup>4</sup>	289	2,6 (2,1)	-0,0 (0,1)	290	2,9 (2,5)	0 (0,1)	-0,02 [-0,25; 0,21]; 0,875
Schmerzbeeinträchtigung insgesamt	289	2,5 (2,4)	0,4 (0,1)	290	2,8 (2,7)	0,3 (0,1)	0,03 [-0,24; 0,29]; 0,845
Endpunkt	Interventionsgruppe Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		Kontrollgruppe Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle		
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)			
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um 10 Punkte)</b>							
Fatigue	321	1,9 [1,6; 2,3] 220 (68,5)	325	1,8 [1,5; 2,3] 219 (67,4)	0,89 [0,74; 1,08]; 0,238		
Übelkeit/Erbrechen	321	6,0 [5,1; 7,8] 178 (55,5)	325	6,0 [4,0; 7,9] 173 (53,2)	0,95 [0,77; 1,17]; 0,630		

<sup>1</sup> Daten, sofern nicht anders angegeben, aus dem Addendum des IQWiG A16-66, Version 1.0, Stand: 9. November 2016 zur Dossierbewertung (A16-32), Version 1.0, Stand: 29. August 2016<sup>2</sup> Daten aus dem Dossier Elotuzumab Modul 4 A<sup>3</sup> European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation<sup>4</sup> Da keine ausreichende Begründung für den Schwellenwert von 3 in der Auswertung für die Zeit bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes vorliegt, wurde ausschließlich die Analyse des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) dargestellt.



Endpunkt	Interventionsgruppe Eliotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		Kontrollgruppe Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Schmerzen	321	3,31 [2,4; 4,2] 215 (67,0)	325	2,0 [1,5; 3,0] 201 (61,8)	Hazard Ratio [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz 0,85 [0,70; 1,03]; 0,090
Dyspnoe	321	4,2 [3,3; 6,0] 195 (60,7)	325	3,4 [2,4; 4,2] 186 (57,2)	0,88 [0,72; 1,07]; 0,203
Schlaflosigkeit	321	2,8 [2,0; 4,2] 205 (63,9)	325	3,7 [2,6; 5,3] 186 (57,2)	1,04 [0,85; 1,27]; 0,719
Appetitlosigkeit	321	3,3 [2,5; 4,7] 205 (63,9)	325	4,1 [3,3; 5,8] 187 (57,5)	1,09 [0,89; 1,33]; 0,415
Obstipation	321	2,4 [2,1; 3,4] 197 (61,4)	325	2,4 [2,0; 3,3] 190 (58,5)	0,98 [0,80; 1,19]; 0,816
Diarrhö	321	5,0 [4,1; 5,6] 200 (62,3)	325	4,2 [3,5; 5,1] 189 (58,2)	0,98 [0,81; 1,20]; 0,874
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20, Verschlechterung um 10 Punkte)					
Krankheitssymptome	321	2,3 [1,6; 3,0] 209 (65,1)	325	1,8 [1,5; 2,8] 206 (63,4)	0,92 [0,76; 1,12]; 0,401
Nebenwirkungen der Behandlung	321	1,5 [1,4; 1,6] 233 (72,6)	325	1,4 [1,4; 1,5] 234 (72,0)	0,99 [0,82; 1,19]; 0,893
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt 29. Oktober 2014)					
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen (Verschlechterung um 10 Punkte)					
Allgemeiner Gesundheitszustand	321	1,5 [1,4; 1,9] 226 (70,4)	325	1,5 [1,4; 1,9] 229 (70,5)	0,91 [0,76; 1,10]; 0,325
Körperliche Funktion	321	1,5 [1,4; 1,8] 232 (72,3)	325	1,7 [1,4; 2,3] 210 (64,6)	1,08 [0,90; 1,30]; 0,424
Rollenfunktion	321	2,3 [1,7; 3,3] 216 (67,3)	325	2,0 [1,6; 2,4] 202 (62,2)	0,95 [0,78; 1,15]; 0,599
Emotionale Funktion	321	1,8 [1,5; 2,3] 223 (69,5)	325	2,1 [1,6; 2,5] 201 (61,8)	1,03 [0,85; 1,25]; 0,751
Soziale Funktion	321	2,5 [1,8; 3,2] 206 (64,2)	325	2,3 [1,7; 2,6] 212 (65,2)	0,89 [0,74; 1,08]; 0,248
Kognitive Funktion	321	2,3 [1,7; 3,2] 210 (65,4)	325	3,2 [2,4; 3,5] 204 (62,8)	1,04 [0,86; 1,26]; 0,676



Endpunkt	Interventionsgruppe Eliotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		Kontrollgruppe Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
<b>EORTC QLQ-MY20 (Verschlechterung um 10 Punkte)</b>					
Zukunftsperspektiven	321	3,3 [2,3; 5,4] 185 (57,6)	325	4,7 [3,3; 7,3] 169 (52,0)	1,10 [0,90; 1,36]; 0,361
Körperbild	321	5,4 [4,2; 6,7] 175 (54,5)	325	4,2 [3,2; 5,4] 175 (53,8)	0,87 [0,71; 1,08]; 0,205
<b>Nebenwirkungen (2. Datenschnitt 10. August 2015<sup>1</sup>)</b>					
UE	318	0,1 [0,1; 0,1] 316 (99,4)	317	0,2 [0,1; 0,2] 314 (99,1)	-
SUE	318	11,0 [9,0; 13,0] 223 (70,1)	317	13,4 [10,2; 18,6] 190 (59,9)	1,06 [0,87; 1,29]; 0,572
Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)	318	2,4 [1,6; 3,3] 282 (88,7)	317	3,1 [1,9; 4,2] 248 (78,2)	1,22 [1,02; 1,45]; 0,026
Abbruch wegen UE <sup>9</sup>	318	k. A.	317	k. A.	k. A.
Endpunkt	Interventionsgruppe Eliotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		Kontrollgruppe Lenalidomid + Dexamethason		
	N	Patienten mit Ereignis <sup>n</sup> n (%)	N	Patienten mit Ereignis <sup>n</sup> n (%)	
<b>Nebenwirkungen (Datenschnitt 18. März 2015)</b>					
<b>Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4; ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm)</b>					
Gesamt	318	248 (78,0)	317	212 (66,9)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	318	138 (43,4)	317	144 (45,4)	
Anämie	318	49 (15,4)	317	52 (16,4)	
Neutropenie	318	81 (25,5)	317	105 (33,1)	
Thrombozytopenie	318	40 (12,6)	317	36 (11,4)	
Lymphopenie	318	28 (8,8)	317	13 (4,1)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	318	100 (31,4)	317	78 (24,6)	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	318	67 (21,1)	317	52 (16,4)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	318	67 (21,1)	317	51 (16,1)	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	318	46 (14,5)	317	40 (12,6)	
Untersuchungen	318	36 (11,3)	317	33 (10,4)	
Erkrankungen des Nervensystems	318	36 (11,3)	317	29 (9,1)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	318	34 (10,7)	317	25 (7,9)	
Gastrointestinale Störungen	318	33 (10,4)	317	30 (9,5)	
Gefäßerkrankungen	318	33 (10,4)	317	25 (7,9)	



Endpunkt	Interventionsgruppe Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		Kontrollgruppe Lenalidomid + Dexamethason	
	N	Patienten mit Ereignis <sup>n</sup> n (%)	N	Patienten mit Ereignis <sup>n</sup> n (%)
Augenerkrankungen	318	30 (9,4)	317	18 (5,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	318	27 (8,5)	317	17 (5,4)
Psychiatrische Erkrankungen	318	19 (6,0)	317	14 (4,4)
Herzkrankungen	318	15 (4,7)	317	22 (6,9)

a: Für Mortalität und Nebenwirkungen: Cox-Proportional Hazards-Modell adjustiert bezüglich  $\beta 2$ -Mikroglobulin, Anzahl Vortherapien und Vortherapie mit IMiD laut IVRS. Für Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Cox-Proportional Hazards-Modell adjustiert bezüglich Ausgangswert.

b: Stratifizierter Log-rank-Test.

c: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

d: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte.

e: Eine negative Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung und somit bedeutet ein negativer Effektschätzer einen Vorteil für Elotuzumab.

f: Diskrepante Angabe zum Zeitpunkt des Datenschnitts für Nebenwirkungen zwischen Nachlieferung und Modul 4.

g: Angaben zum Abbruch aller Therapiekomponenten nicht vorhanden. Mindestens eine Therapiekomponente haben 96 (30,2 %) Patienten in der Interventionsgruppe bzw. 94 (29,7 %) Patienten in der Kontrollgruppe abgebrochen. Mediane Zeit (Monate) bis zum Abbruch mindestens einer Therapiekomponente [95 %-KI]: n. e. [38,0; n. e.] in der Interventionsgruppe bzw. n. e. [30,8; n. e.] in der Kontrollgruppe; HR: 0,81 [0,61; 1,08]; 0,158.

h: Ereignisse, die während der Behandlung + 60 Tage Nachbeobachtung aufgetreten sind.

Verwendete Abkürzungen:

BPI-SF: Brief Pain Inventory Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core Module 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Multiple Myeloma Module; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; IVRS: Interactive Voice Response System; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
ca. 4 700 bis 7 000

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 Emlipicit<sup>®</sup> (Wirkstoff: Elotuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. September 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003967/WC500206673.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003967/WC500206673.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Elotuzumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Multiplen Myelom erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie).

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Elotuzumab	112 546,80 € (1. Jahr) 97 540,56 € (ab dem 2. Jahr)
Lenalidomid	96 968,95 €
Dexamethason	241,72 € (1. Jahr) 248,47 € (ab dem 2. Jahr)
gesamt	209 757,47 € (1. Jahr) 194 757,98 € (ab dem 2. Jahr)



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	174,61 – 194,69 € (1. Jahr) 151,32 – 168,73 € (ab dem 2. Jahr)
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bortezomib	48 522,88 €
Bortezomib	48 522,88 €
Doxorubicin (pegyliert liposomal)	19 392,64 €
gesamt	67 915,52 €
Bortezomib	24 261,44 € – 48 522,88 €
Dexamethason	112,43 € – 200,78 €
gesamt	24 373,87 – 48 723,66 €
Lenalidomid	96 968,95 €
Dexamethason	472,21 €
gesamt	97 441,16 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Jahrestherapiekosten pro Patient
Prämedikation: Dexamethason (iv)	52,68 € (1. Jahr) 45,66 € (ab dem 2. Jahr)
Prämedikation: Diphenhydramin (iv)	37,17 – 55,76 € (1. Jahr) 32,21 – 48,32 € (ab dem 2. Jahr)
Prämedikation: Ranitidin (iv)	78,36 € (1. Jahr) 67,91 € (ab dem 2. Jahr)
Prämedikation: Paracetamol (oral)	6,40 – 7,89 € (1. Jahr) 5,54 – 6,84 € (ab dem 2. Jahr)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Patient pro Jahr
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern	2 130 € (1. Jahr) 1 846 € (ab dem 2. Jahr)
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung bei zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitungen	1 296 – 2 592 €
Doxorubicin (pegyliert liposomal)	Zuschlag für die Herstellung bei zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitungen	648 €

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Dezember 2016 in Kraft.

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 1. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Juni 2016 ein Dossier zum Wirkstoff Elotuzumab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. September 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 9. November 2016 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Elotuzumab](#)



Nutzenbewertung

zur [Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Elotuzumab

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Elotuzumab
- **Handelsname:** Empliciti®
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiples Myelom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2016
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen  
Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2016
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2016-06-01-D-232)

- [Modul 1 \(523,2 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1489/2016-05-30\\_Modul1\\_Elotuzumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1489/2016-05-30_Modul1_Elotuzumab.pdf))
- [Modul 2 \(606,2 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1490/2016-05-30\\_Modul2\\_Elotuzumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1490/2016-05-30_Modul2_Elotuzumab.pdf))
- [Modul 3 \(1,4 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1491/2016-05-30\\_Modul3A\\_Elotuzumab\\_2016-06-07.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1491/2016-05-30_Modul3A_Elotuzumab_2016-06-07.pdf))
- [Modul 4 \(4,0 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1492/2016-05-30\\_Modul4A\\_Elotuzumab.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1492/2016-05-30_Modul4A_Elotuzumab.pdf))

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(1,2 MB, PDF\)](#)

([https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1494/2016-06-01\\_D-232\\_Elotuzumab\\_Info-zV1.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1494/2016-06-01_D-232_Elotuzumab_Info-zV1.pdf))

### Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Elotuzumab (Empliciti®)

Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1 der Fachinformation).

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ist:

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

Stand der Information: Mai 2015

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(385,7 kB, PDF\)](#)

([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1493/2016-06-01\\_D-232\\_Elotuzumab\\_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1493/2016-06-01_D-232_Elotuzumab_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf))

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2016
- Mündliche Anhörung: 10.10.2016  
Bitte melden Sie sich bis zum 03.10.2016 [per E-Mail](#)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

([http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14\\_AnIII\\_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc))

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.09.2016** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Elotuzumab%20-%202016-06-01-D-232>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Elotuzumab - 2016-06-01-D-232*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw.

Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 10.10.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte

melden Sie sich bis zum 03.10.2016 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Dezember 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10.10.2016 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

### **Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Elotuzumab**

Stand: 04.10.2016

#### **Ablauf**

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.09.2016
Celgene GmbH	19.09.2016
medac GmbH	21.09.2016
Novartis Pharma GmbH	21.09.2016
Amgen GmbH	21.09.2016
Universitätsklinikum Heidelberg Universitätsklinik Tübingen	21.09.2016
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	22.09.2016
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	22.09.2016
Janssen-Cilag GmbH	22.09.2016
Takeda GmbH	22.09.2016
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	22.09.2016
MSD SHARP & DOHME GMBH	23.09.2016
Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Knop	06.10.2016

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Kaspar, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kupas, Fr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Neugebauer, Hr.						
Plesnila-Frank, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Celgene GmbH						
Finkler, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herzog, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Novartis Pharma GmbH						
Reinhard, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Albrecht, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Amgen GmbH						
Rieth, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Lebioda, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Paulides, Hr. PD Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hübner, Fr. PD Dr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein
Janssen-Cilag GmbH						
Kampfenkel , Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Löllgen-Waldheim, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Takeda GmbH						
Ratsch, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Pitura, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Universitätsklinikum Heidelberg						
Goldschmidt, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### 5.1 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	22.09.2016
Stellungnahme zu	Elotuzumab (Empliciti®)
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 11.05.2016 wurde Elotuzumab als erster monoklonaler Antikörper zur Behandlung des Multiplen Myeloms im beschleunigten Verfahren durch die EMA zugelassen. Die zugelassene Indikation lautet: <i>Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).</i></p> <p>Der ursprünglich vergebene Orphan Status für Elotuzumab wurde im Februar 2016 nicht bestätigt, da das COMP (Committee for Orphan Medicinal Products) – basierend auf einem der drei Kriterien der EU-Verordnung 141/2000 zu Orphan Drugs – gegenüber dem kürzlich zugelassenen Carfilzomib keine Überlegenheit feststellen konnte. Diese Einschätzung begründet sich auf einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich der beiden Studien ASPIRE und ELOQUENT 2. [1]</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) wurde vom G-BA im Beratungsgespräch am 10.06.2015 benannt [2] (S.2):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Bortezomib Monotherapie oder</i></li> <li>- <i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder</i></li> <li>- <i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder</i></li> <li>- <i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason.</i></li> </ul> <p>Bristol-Myers Squibb folgte der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählte gemäß § 6 Absatz 2a der AM-NutzenV Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason aus, da hierzu im Anwendungsgebiet von Elotuzumab eine RCT mit aktivem Komparator zur Verfügung steht. Dabei handelt es sich um die Studie ELOQUENT 2 (CA204004). ELOQUENT 2 ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie mit 664 vorbehandelten Myelom-Patienten in der Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(E-Ld) gegen Lenalidomid und Dexamethason (Ld) verglichen wird.</p> <p>Am 01.09.2016 veröffentlichte das IQWiG seinen Bericht zum Zusatznutzen von Elotuzumab. In diesem wird ausschließlich die nicht zulassungskonforme Dexamethason-Dosierung im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 thematisiert und im Zuge dessen die ELOQUENT 2 als ungeeignet für die Nutzenbewertung eingeschätzt. Eine Bewertung der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten gemäß den durch Bristol-Myers Squibb eingereichten Unterlagen (Modul 1-5) fand nicht statt.</p> <p>Bristol-Myers Squibb weist klarstellend darauf hin, dass die Patienten in beiden Studienarmen eine in Höhe und Intervall vergleichbare Dexamethason-Dosierung erhalten haben (mit Unterschieden in oraler und intravenöser Gabe) (siehe Modul 4, S. 64).</p> <p>Bristol-Myers Squibb möchte die Möglichkeit zur Stellungnahme nutzen und folgende Punkte adressieren:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>Lenalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason ist Therapiestandard und als zweckmäßige Vergleichstherapie von Elotuzumab anzuerkennen</b></li> <li>2. <b>Die Studie ELOQUENT 2 ist somit geeignet, einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Lenalidomid plus Dexamethason abzuleiten</b></li> <li>3. <b>Anmerkungen zur Zielpopulation und zur Kostendarstellung</b></li> </ol>	
<p>1. <b><u>Lenalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason ist Therapiestandard und als zweckmäßige Vergleichstherapie von Elotuzumab anzuerkennen</u></b></p> <p>Das IQWiG äußert sich im vorliegenden Bericht ausschließlich zu dem nicht-zulassungskonformen Dosierungsschema von Dexamethason im Vergleichsarm</p>	<p><i>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</i></p> <p>Als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Studie ELOQUENT 2. Aus der vorliegenden Dosierungsabweichung leitet das IQWiG die Nicht-Eignung der Studie für die Zusatznutzenbewertung von Elotuzumab u.a. mit folgender Begründung ab: <i>„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.“</i> (IQWiG, S. 7).</p> <p>Bristol-Myers Squibb stimmt mit dem IQWiG überein, dass bei vorbehandelten Patienten niedrig dosiertes Dexamethason angewandt wurde, statt dem in der Fachinformation von Lenalidomid festgelegten hoch dosierten Dexamethason. Diese Feststellung ist formal richtig. Die Abweichung in der Dexamethason-Dosierung ist jedoch gerechtfertigt und folgt einer klaren medizinischen Rationalen. Demnach entspricht der Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 der vom G-BA zur Auswahl gestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason) und rechtfertigt die Eignung von ELOQUENT 2 für die Ableitung eines Zusatznutzens.</p> <p>Im Folgenden werden nicht alle bereits im Dossier ausgeführten und vom IQWiG diskutierten Argumente wiederholt, sondern zwei Aspekte fokussiert betrachtet:</p> <p>1.1 Die niedrige Dexamethason-Dosierung im Vergleichsarm hat keinen Einfluss auf die Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Studie ELOQUENT 2</p> <p>1.2 Niedrig dosiertes Dexamethason hat sich als „Standard of Care“ in der praktischen Anwendung im vorbehandelten Multiplen Myelom bewährt</p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Niedrig dosiertes Dexamethason entspricht der deutschen Versorgungswirklichkeit</li><li>b. In aktuellen klinischen Studien, v.a. der Phase III, wird überwiegend niedrig dosiertes Dexamethason angewendet</li><li>c. Niedrig dosiertes Dexamethason wird im Beschluss des G-BA zu Carfil-</li></ul>	<p>des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, wurde Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason benannt.</p> <p>Jedoch war in der ELOQUENT 2 Studie für die Kontrollgruppe (Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason), abweichend von den in der Fachinformation von Lenalidomid empfohlenen Tagesdosen von 40 mg Dexamethason oral einmal täglich an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen der Therapie und anschließend 40 mg einmal täglich an den Tagen 1-4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus, eine niedrigere Dosierung von 40 mg oral 1-mal wöchentlich vorgegeben. Damit beträgt die Gesamtdosis von Dexamethason in der Studie ELOQUENT 2 in der Vergleichsgruppe nur 160 mg pro Zyklus, während gemäß Fachinformation in den ersten 4 Zyklen Dexamethason mit insgesamt 480 mg pro Zyklus dosiert werden soll. Darüber hinaus wird in der Studie ELOQUENT 2 Dexamethason oral 1-mal wöchentlich verabreicht und nicht an 4 aufeinanderfolgenden Tagen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Sachverständigen im vorliegenden Verfahren lässt sich feststellen, dass die laut Fachinformation vorgeschriebene Dexamethason-Dosierung im deutschen Versorgungsalltag nicht mehr regelhaft angewendet wird.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden An-</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zomib als Studienkomparator nicht in Frage gestellt</p> <p><b>1.1. Die niedrige Dexamethason-Dosierung im Vergleichsarm hat keinen Einfluss auf die Interpretierbarkeit der Ergebnisse der Studie ELOQUENT 2</b></p> <p><b>Historischer Vergleich von niedrig dosiertem Dexamethason und hoch dosiertem Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid beim vorbehandelten Multiplen Myelom</b></p> <p>Für die hier vorliegende Stellungnahme wurden basierend auf einer systematischen Literaturrecherche [3] Studien im Anwendungsgebiet des vorbehandelten Multiplen Myeloms identifiziert, die Lenalidomid in Kombination mit niedrig (Ld) oder hoch dosiertem Dexamethason (LD) untersuchen. Aus Ermangelung an direkten Vergleichen werden die Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten in einem historischen Vergleich gegenübergestellt [4], um so valide Aussagen zum Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil der zwei Dosierungen machen zu können.</p> <p><u>Systematische Literaturrecherche und Selektion</u></p> <p>Zur Beantwortung der Fragestellung „Unterscheiden sich bei der Therapie des vorbehandelten Multiplen Myeloms die Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte wesentlich zwischen der niedrig- und hochdosierten Gabe von Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid?“ wurde am 8. September 2016 eine systematische Literatursuche durchgeführt.</p> <p>Die bibliographische Literaturrecherche wurde in den Literaturdatenbanken MEDLINE und EMBASE (Suchoberfläche: Ovid), sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt.</p> <p>Die Suche in Studienregistern wurde auf <a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>, im International ICTRP Search Portal, dem EU Clinical Trials Register und im Register des Phar-</p>	<p>wendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der ELOQUENT 2 Studie zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Elo-tuzumab heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Vergleich eingesetzte Dexamethason bezüglich der Dosierung nicht fachinformati- onskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit in diesem Anwendungsgebiet abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mNet.Bund durchgeführt.</p> <p>Die Definition der Ein- und Ausschlusskriterien orientiert sich an dem für die Fragestellung entwickelten PICO-Schema:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Population: Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben</li><li>• Intervention: Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason ODER Lenalidomid in Kombination mit hochdosiertem Dexamethason</li><li>• Komparator: nicht definiert; auch einarmige Studien relevant</li><li>• Outcome: patientenrelevante Endpunkte</li></ul> <p>Die bibliografische Suche ergab 5.555 Treffer, die Studienregistersuche 629 Treffer. Details zur Recherche (Suchstrategie) und Selektion (Ein- und Ausschlussgründe, Flowchart) sind der Dokumentation der systematischen Literaturrecherche zu entnehmen [3].</p> <p>Nach Überprüfung der Vergleichbarkeit der Patientenpopulation, Beobachtungszeit und Datenverfügbarkeit in den Publikationen wurden 6 Studien in den historischen Vergleich eingeschlossen. Aufgrund unterschiedlicher Beobachtungszeiten wurden Studien mit &gt;30 Monaten Beobachtungsdauer und Studien mit einer Beobachtungsdauer von 16-25 Monaten und entsprechender Datenverfügbarkeit separat ausgewertet. Beide Beobachtungszeiten entsprechen in etwa den im Modul 4 dargestellten Datenschnitten der Studie Eloquent 2 (Beobachtungszeit 24,5 bzw. 31,8 Monate), so dass die Übertragbarkeit der Ergebnisse des historischen Vergleichs auf die Eloquent 2 Studie möglich ist. Es lagen zudem keine Studien vor, die einen Vergleich der beiden Dosierungen von Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid für andere Beobachtungszeiten ermöglicht hätten.</p> <p>Weitere Details zur Methodik des historischen Vergleichs und den Patientencharak-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
<p style="text-align: center;">Gesamtüberleben Nachbeobachtungszeit &gt;30 Monate</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Studie</th> <th style="text-align: center;">Ereig- N</th> <th style="text-align: center;">nische</th> <th style="text-align: center;">Median [95% KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>niedrige Dosis</b></td> </tr> <tr> <td>Eloquent-2 (Modul 4)</td> <td style="text-align: center;">325</td> <td style="text-align: center;">159</td> <td style="text-align: center;">39.56 [ 33.25 ; NA ]</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>hohe Dosis</b></td> </tr> <tr> <td>MM-009 (clinicaltrials.gov, 13.09.2016)</td> <td style="text-align: center;">177</td> <td></td> <td style="text-align: center;">39.10 [ 32.70 ; 47.10 ]</td> </tr> <tr> <td>MM-010 (clinicaltrials.gov, 13.09.2016)</td> <td style="text-align: center;">176</td> <td></td> <td style="text-align: center;">37.30 [ 29.80 ; 46.30 ]</td> </tr> <tr> <td>MM-009 &amp; MM-010 (Dimopoulos, 2009)</td> <td style="text-align: center;">353</td> <td style="text-align: center;">199</td> <td style="text-align: center;">38.00 [ NA ; NA ]</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center; font-size: small;">Hazard Ratio [95% KI], basierend auf Eloquent-2 vs. Dimopoulos (2009)= 1.04 [0.85; 1.28]</p> <p style="text-align: right; font-size: x-small;">NA=nicht berechenbar/unbekannt</p> <p>teristika der untersuchten Studien sind der beigefügten Referenz [4] zu entnehmen. Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse des historischen Vergleichs zum patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben. Alle übrigen Endpunkte werden in Tabelle 1 und grafisch im Anhang dieser Stellungnahme dargestellt (vgl. A. <b>Anhang 1</b>).</p> <p>Abb. 1: Historischer Vergleich von LD vs. Ld - Gesamtüberleben - Nachbeobachtungszeit &gt; 30 Monate</p> <p>Das Hazard Ratio für LD vs. Ld beträgt 1,04 (95% KI: [0,85; 1,28]). Somit zeigt sich kein Hinweis auf eine unterschiedliche Wirksamkeit in Bezug auf das Gesamtüberleben zwischen hoch und niedrig dosiertem Dexamethason in Kombination mit</p>	Studie	Ereig- N	nische	Median [95% KI]	<b>niedrige Dosis</b>				Eloquent-2 (Modul 4)	325	159	39.56 [ 33.25 ; NA ]	<b>hohe Dosis</b>				MM-009 (clinicaltrials.gov, 13.09.2016)	177		39.10 [ 32.70 ; 47.10 ]	MM-010 (clinicaltrials.gov, 13.09.2016)	176		37.30 [ 29.80 ; 46.30 ]	MM-009 & MM-010 (Dimopoulos, 2009)	353	199	38.00 [ NA ; NA ]	
Studie	Ereig- N	nische	Median [95% KI]																										
<b>niedrige Dosis</b>																													
Eloquent-2 (Modul 4)	325	159	39.56 [ 33.25 ; NA ]																										
<b>hohe Dosis</b>																													
MM-009 (clinicaltrials.gov, 13.09.2016)	177		39.10 [ 32.70 ; 47.10 ]																										
MM-010 (clinicaltrials.gov, 13.09.2016)	176		37.30 [ 29.80 ; 46.30 ]																										
MM-009 & MM-010 (Dimopoulos, 2009)	353	199	38.00 [ NA ; NA ]																										

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Lenalidomid.</p> <p>Auch bei den patientenrelevanten Endpunkten zur Verträglichkeit lässt sich kein Hinweis auf einen Unterschied zwischen hoch- und niedrigdosiertem Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid ableiten. Die Effektschätzer liegen nahe bei der 1 mit engen 95% Konfidenzintervallen. Bis auf den Endpunkt UE Grad 3-4 mit einer Beobachtungsdauer von 16-25 Monaten zeigen sich keine signifikanten Ergebnisse. Bei diesem Endpunkt zeigen sich statistisch signifikante Ergebnisse zuungunsten von LD. Tabelle 1 fasst alle Ergebnisse der berichteten patientenrelevanten Endpunkte zusammen. Ergebnisse zu jeglichen UE werden ergänzend dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse des historischen Vergleichs von LD vs. Ld</p> <table border="1" data-bbox="152 785 1236 1348"> <thead> <tr> <th data-bbox="152 785 958 906">Endpunkt</th> <th data-bbox="958 785 1236 906">LD vs. Ld Effektschätzer (95%-KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="152 906 1236 960"><b>Wirksamkeit</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 960 958 1018">Gesamtüberleben (OS) - Beobachtungsdauer &gt; 30 Monate<sup>(2)</sup></td> <td data-bbox="958 960 1236 1018">1,04 (0,85; 1,28)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="152 1018 1236 1072"><b>Verträglichkeit</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1072 958 1187">Jegliches UE <sup>(1)</sup> - Beobachtungsdauer &gt; 30 Monate</td> <td data-bbox="958 1072 1236 1187">1,02 (1,01; 1,03)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1187 958 1295">UE Grad 3-4 - Beobachtungsdauer 16-25 Monate</td> <td data-bbox="958 1187 1236 1295">1,10 (1,01; 1,18)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="152 1295 958 1348">UE Grad ≥ 3 - Beobachtungsdauer &gt; 30 Monate</td> <td data-bbox="958 1295 1236 1348">1,03 (0,95; 1,12)</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	LD vs. Ld Effektschätzer (95%-KI)	<b>Wirksamkeit</b>		Gesamtüberleben (OS) - Beobachtungsdauer > 30 Monate <sup>(2)</sup>	1,04 (0,85; 1,28)	<b>Verträglichkeit</b>		Jegliches UE <sup>(1)</sup> - Beobachtungsdauer > 30 Monate	1,02 (1,01; 1,03)	UE Grad 3-4 - Beobachtungsdauer 16-25 Monate	1,10 (1,01; 1,18)	UE Grad ≥ 3 - Beobachtungsdauer > 30 Monate	1,03 (0,95; 1,12)	
Endpunkt	LD vs. Ld Effektschätzer (95%-KI)														
<b>Wirksamkeit</b>															
Gesamtüberleben (OS) - Beobachtungsdauer > 30 Monate <sup>(2)</sup>	1,04 (0,85; 1,28)														
<b>Verträglichkeit</b>															
Jegliches UE <sup>(1)</sup> - Beobachtungsdauer > 30 Monate	1,02 (1,01; 1,03)														
UE Grad 3-4 - Beobachtungsdauer 16-25 Monate	1,10 (1,01; 1,18)														
UE Grad ≥ 3 - Beobachtungsdauer > 30 Monate	1,03 (0,95; 1,12)														

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Schwerwiegende UE (SUE) - Beobachtungsdauer > 30 Monate	1,08 (0,97; 1,20)	
Therapieabbruch wegen UE - Beobachtungsdauer 16-25 Monate	0,99 (0,71; 1,38)	
Therapieabbruch wegen UE - Beobachtungsdauer > 30 Monate	1,16 (0,87; 1,54)	
<p>(1) In der Kategorie jegliches UE werden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt jegliches UE werden ergänzend dargestellt.                      (2) Für die Beobachtungsdauer von 16-25 Monate war die Anzahl an Ereignissen nicht für alle Studien berichtet, so dass kein HR berechnet werden konnte. Die Studien werden dennoch grafisch dargestellt.</p>		
<p>Trotz der generell limitierten Belastbarkeit eines historischen Vergleichs erscheint Bristol-Myers Squibb die Analyse der beiden unterschiedlichen Dexamethason-Dosierungen in Kombination mit Lenalidomid aussagekräftig. Die Ergebnisse sind konsistent über die verschiedenen Endpunkte und Beobachtungsdauern hinweg. Die Punktschätzer liegen dicht an der 1 mit engen Konfidenzintervallen. Es zeigt sich keinerlei Hinweis auf einen Unterschied in Wirksamkeit und Verträglichkeit bei patientenrelevanten Endpunkten.</p> <p>Die Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zur Wirksamkeit und Verträglichkeit werden somit nicht wesentlich durch die unterschiedlichen Dosierungen von Dexamethason beeinflusst. Diese Ableitung kann aufgrund des historischen Vergleichs hinreichend sicher und plausibel getroffen werden.</p> <p>Daraus folgt, dass der Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2, der die Therapie von Lenalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason abbildet, einer hinreichend korrekten Operationalisierung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Ver-</p>		

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gleichstherapie entspricht.</p> <p><b>1.2. Niedrig dosiertes Dexamethason hat sich als „Standard of Care“ in der praktischen Anwendung im vorbehandelten Multiplen Myelom bewährt</b></p> <p><b>Hintergrund: Einsatz von Dexamethason im Multiplen Myelom</b></p> <p>Gemäß § 6 Abs. 1 und 2 AM-NutzenV ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben, zu bestimmen. Weiterhin wird spezifiziert, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen <b>Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet</b> sein soll, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und <b>die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.</b></p> <p>Der in ELOQUENT 2 verwendete Komparator Lenalidomid plus niedrig dosiertes Dexamethason (Ld) entspricht diesen Anforderungen. Die in der Fachinformation von Lenalidomid angegebene Dosierung von Dexamethason unterscheidet zwischen Multiplen Myelom mit mindestens einer Vorbehandlung (die Zulassung erfolgte 2007) und dem neu diagnostiziertem Multiplen Myelom, welches im Februar 2015 zugelassen wurde. In diesem Anwendungsgebiet ist die niedrig dosierte Gabe von Dexamethason bereits etabliert und zugelassen.</p> <p>Tabelle 2 Empfohlene Dosierung von Dexamethason aus der Fachinformation</p>	

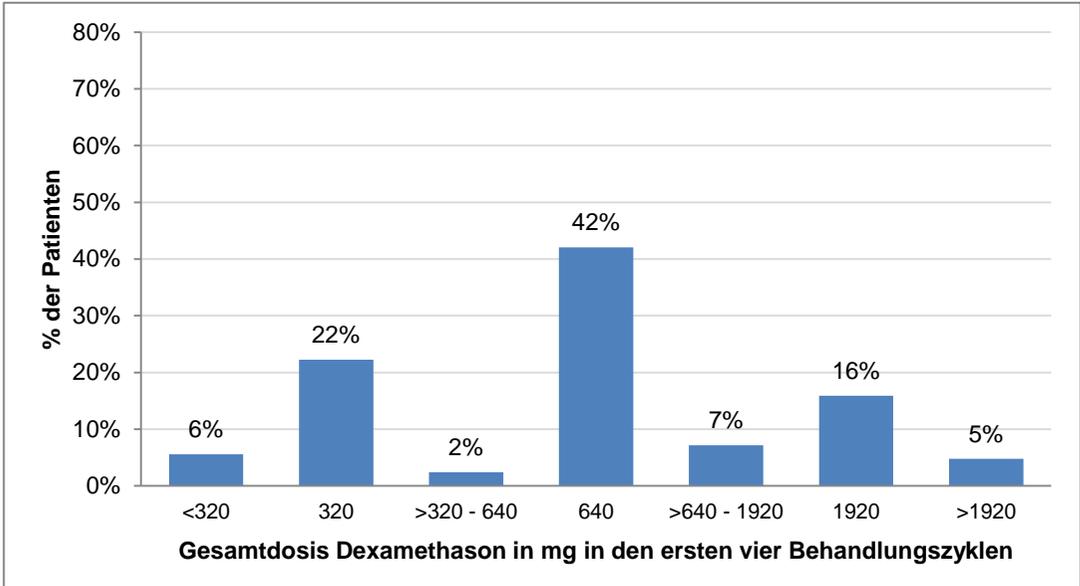
Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Lenalidomid zur Behandlung des Multiplen Myeloms (Revlimid®) [5]		
Neu diagnostiziertes Multiples Myelom	Multiples Myelom mit mindestens einer Vortherapie	
<i>Die empfohlene Dosis von Dexamethason beträgt 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen.</i>	<i>Die empfohlene Initialdosis Lenalidomid beträgt 25 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 – 21 der sich wiederholenden 28-Tage-Zyklen. Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 – 4, 9 – 12 und 17 – 20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen der Therapie, und anschließend 40 mg einmal täglich an den Tagen 1 – 4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus.</i>	
<p>Stand: August 2016</p> <p>Beim vorbehandelten Multiplen Myelom wird in der bereits zitierten Fachinformation auf die besondere Anpassungspflicht des Arztes bezgl. der Dexamethason-Dosierung hingewiesen:</p> <p><i>„Die Dosierung wird auf der Basis von klinischen Befunden und Laborbefunden fortgesetzt oder modifiziert (siehe Abschnitt 4.4). Ärzte sollten die anzuwendende Dexamethason- Dosierung unter Berücksichtigung des Zustandes und des Krankheitsstatus des Patienten sorgfältig abwägen.“</i></p> <p>Die bereits zitierte Studie von Rajkumar et al. [6] wies 2010 für unbehandelte Patienten mit Multiplem Myelom nach, dass niedrig dosiertes Dexamethason aufgrund der deutlich geringeren Toxizität und der besseren Überlebensraten dem höher dosierten Dexamethason vorzuziehen sei. Zwar wurde mit hoch dosiertem Dexamethason ein initial besseres Ansprechen beobachtet, das sich jedoch nicht auf ein besseres progressionsfreies Überleben oder Gesamtüberleben übertragen ließ. Dieses eindeutige Ergebnis zugunsten des niedrig dosierten Dexamethasons führte</p>		

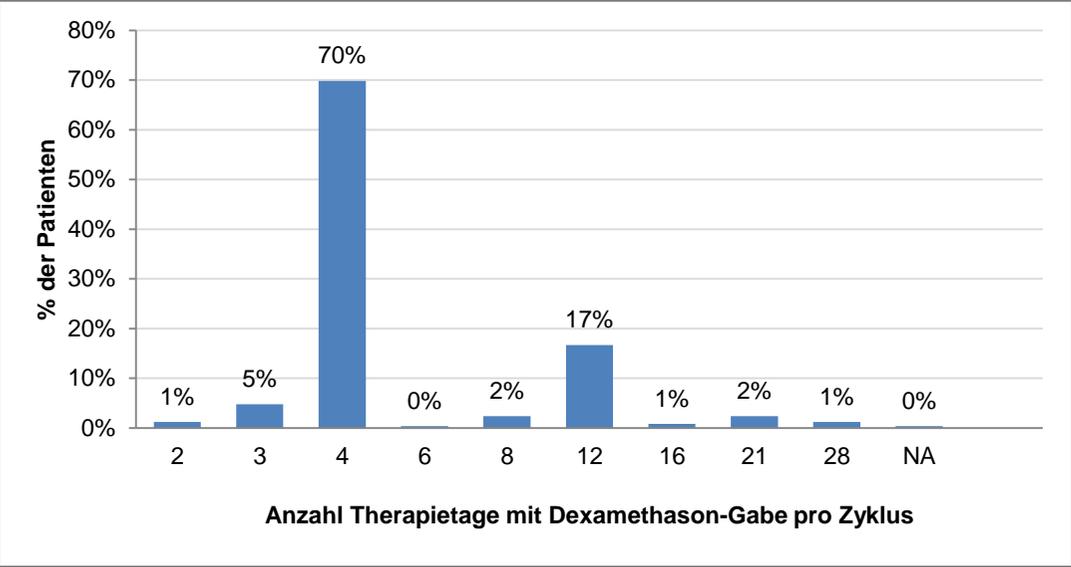
Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dazu, dass die Studie nach einem Follow-up von 12,5 Monaten frühzeitig beendet wurde und ein Crossover auf niedrig dosiertes Dexamethason erfolgte.</p> <p>Die Ergebnisse dieser Studie führten zu dem Einsatz von Ld über die Therapielinien hinweg. Dies zeigt sich sowohl in der täglichen Praxis (vgl. a) als auch in aktuellen klinischen Studien (vgl. b).</p> <p>Die fehlende Anpassung von Fachinformationen an die im medizinischen Versorgungsalltag übliche Dosierung ist ein Phänomen, welches man in unterschiedlichen Indikationen (z.B. Diabetes, Hepatitis C, Immunsuppressiva) und häufig gerade bei älteren (Vergleichs-) Produkten beobachten kann. Weiterentwicklungen des medizinischen Standards sind für den Leistungsumfang der GKV auch dann relevant, wenn sie sich nicht in einer Anpassung der Fachinformation widerspiegeln (vgl. § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V). Die Substanzen bleiben dann trotz regelhaft abweichender Dosierungen in der Indikation zugelassen und erstattungsfähig. In diesem Zusammenhang ist auch die Fachinformation von Lenalidomid zu sehen, die nicht an die sich geänderte Behandlungspraxis bei der Dexamethasongabe angepasst ist.</p> <p><b>a. Niedrig dosiertes Dexamethason entspricht der deutschen Versorgungswirklichkeit</b></p> <p>Um die Versorgungswirklichkeit bzgl. der Dexamethasondosierung im vorbehandelten Multiplen Myelom zu untersuchen, hat Bristol-Myers Squibb aktuelle Daten aus dem Therapiemonitor Multiples Myelom des Marktforschungsinstitutes O.I.s angefragt. Die Fragestellung lautete, in welcher Dosierung und wie häufig Dexamethason bei vorbehandelten Patienten, die erstmalig Lenalidomid erhalten, verabreicht wird. Gemäß Vorgabe der Fachinformation von Lenalidomid wären in den ersten vier Zyklen je 480 mg Dexamethason pro Zyklus zu verabreichen, also insgesamt 1.920 mg Dexamethason.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Beim Therapiemonitor zum Multiplen Myelom handelt sich um eine retrospektive Datenerhebung in einer repräsentativen Stichprobe von deutschen Behandlungszentren (Details vgl. Nutzendossier von Elotuzumab, Modul 3, Seite 37). Für die vorliegende Auswertung werden alle im Gesamtjahr 2015 in den 54 teilnehmenden Zentren erhobenen Patienten (n = 1.008) einbezogen. 276 vorbehandelte Patienten erhielten erstmalig Lenalidomid und Dexamethason, davon 227 Patienten in der zweiten Linie, 43 Patienten in der dritten Linie und 6 Patienten in späteren Linien. 91% dieser Patienten (n=252) gingen in die Auswertung ein, nämlich diejenigen, die mit Lenalidomid und Dexamethason über mindestens 4 Zyklen von jeweils 4 Wochen behandelt wurden [7].</p>  <table border="1"><caption>Gesamtdosis Dexamethason in mg in den ersten vier Behandlungszyklen</caption><thead><tr><th>Gesamtdosis Dexamethason (mg)</th><th>% der Patienten</th></tr></thead><tbody><tr><td>&lt;320</td><td>6%</td></tr><tr><td>320</td><td>22%</td></tr><tr><td>&gt;320 - 640</td><td>2%</td></tr><tr><td>640</td><td>42%</td></tr><tr><td>&gt;640 - 1920</td><td>7%</td></tr><tr><td>1920</td><td>16%</td></tr><tr><td>&gt;1920</td><td>5%</td></tr></tbody></table>	Gesamtdosis Dexamethason (mg)	% der Patienten	<320	6%	320	22%	>320 - 640	2%	640	42%	>640 - 1920	7%	1920	16%	>1920	5%	
Gesamtdosis Dexamethason (mg)	% der Patienten																
<320	6%																
320	22%																
>320 - 640	2%																
640	42%																
>640 - 1920	7%																
1920	16%																
>1920	5%																

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
<p>Abb. 1: Prozentuale Verteilung der Patienten nach Gesamtdosis Dexamethason</p> <p>Abb. 1 zeigt, dass im vorbehandelten Multiplen Myelom in den ersten vier Behandlungszyklen (Zyklus 1-4) Dexamethason bei 42% der Patienten mit 640 mg verabreicht wird, 22% der Patienten erhalten 320 mg und 16% der Patienten die laut Fachinformation vorgesehene Dosierung von 1.920 mg. Jeweils unter 10% der Patienten bekommen weniger als 320 mg, zwischen 320 und 640 mg, zwischen 640 und 1929 mg und mehr als 1920 mg. Bzgl. der Anzahl der Therapietage erhalten 70% der Patienten Dexamethason an 4 Tagen pro 28-Tage-Zyklus und 17% an 12 Tagen. Auf die andere Anzahl von Tagen verteilen sich je nur 0-2 % der Patienten (Abb. 2)</p>  <table border="1" data-bbox="152 751 1223 1318"> <caption>Data for Abb. 2: Prozentuale Verteilung der Patienten nach Therapietagen mit Dexamethason-Gabe</caption> <thead> <tr> <th>Anzahl Therapietage mit Dexamethason-Gabe pro Zyklus</th> <th>% der Patienten</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>2</td><td>1%</td></tr> <tr><td>3</td><td>5%</td></tr> <tr><td>4</td><td>70%</td></tr> <tr><td>6</td><td>0%</td></tr> <tr><td>8</td><td>2%</td></tr> <tr><td>12</td><td>17%</td></tr> <tr><td>16</td><td>1%</td></tr> <tr><td>21</td><td>2%</td></tr> <tr><td>28</td><td>1%</td></tr> <tr><td>NA</td><td>0%</td></tr> </tbody> </table> <p>Abb. 2: Prozentuale Verteilung der Patienten nach Therapietagen mit Dexamethason-Gabe</p>	Anzahl Therapietage mit Dexamethason-Gabe pro Zyklus	% der Patienten	2	1%	3	5%	4	70%	6	0%	8	2%	12	17%	16	1%	21	2%	28	1%	NA	0%	
Anzahl Therapietage mit Dexamethason-Gabe pro Zyklus	% der Patienten																						
2	1%																						
3	5%																						
4	70%																						
6	0%																						
8	2%																						
12	17%																						
16	1%																						
21	2%																						
28	1%																						
NA	0%																						

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Daten aus dem Versorgungsmonitor zeigen, dass Dexamethason überwiegend in der Dosierung von 640 mg über 4 Zyklen gegeben wird, und dass weitere 30% der Patienten weniger als 640 mg in dieser Zeitspanne erhalten. Die Dexamethasongabe erfolgt demnach überwiegend an 4 Tagen pro Zyklus und nicht an 12 Tagen, wie in der Fachinformation empfohlen.</p> <p>Retrospektive Datenerhebungen sind grundsätzlich mit Limitationen behaftet; vor allem lassen sich aus ihnen keine Kausalzusammenhänge ableiten. In der vorliegenden Fragestellung bieten sie jedoch die Möglichkeit, die Dexamethasondosierung bei vorbehandelten Patienten, die Lenalidomid erstmalig erhalten, zu untersuchen. Die Analyse zeigt, dass Dexamethason in der Versorgung von Patienten in Deutschland mit vorbehandeltem Multiplen Myelom geringer dosiert wird als in der Fachinformation von Lenalidomid empfohlen. Der Schluss liegt nahe, dass die Dexamethasondosierung bei dem überwiegenden Anteil von Patienten der Dosierung im unbehandelten Multiplen Myelom entspricht, und zwar einmalig 40mg pro Woche ab Zyklus 1, d.h. 160 mg pro Zyklus. Diese Daten aus der Versorgungswirklichkeit weisen darauf hin, dass die im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 umgesetzte Dosierung von Dexamethason sich in der praktischen Anwendung bewährt hat und dem Behandlungsalltag entspricht.</p> <p>Des Weiteren wurde die PREAMBLE Studie genutzt, um die Dexamethason-Dosierung zusammen mit Lenalidomid (Revlimid<sup>®</sup>) bei vorbehandelten Patienten, die erstmalig Lenalidomid erhalten, zu analysieren. PREAMBLE (Prospective REsearch Assessment in Multiple myeloma: an oBServationaL Evaluation) ist eine prospektive Beobachtungsstudie, die von Bristol-Myers Squibb initiiert wurde und in die seit 2013 Patienten mit vorbehandelten Multiplen Myelom in den USA, Kanada, Frankreich, UK, Italien und Deutschland eingeschlossen werden [8, 9]. Ziel ist die Erfassung von Therapiealgorithmen, Therapieergebnissen, Lebensqualität und Re-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sourcenverbräuchen bei Patienten mit Multiplen Myelom.</p> <p>Eine für diese Stellungnahme angefragte Datenauswertung zur Dosierung von Lenalidomid (Revlimid®) und Dexamethason im ersten Zyklus zeigt neben der durchschnittlichen mg-Gabe auch den Median, Min-Max und Anzahl Patienten pro Gesamtdosis in 80mg Schritten. Die Daten liegen für die einzelnen Länder, für die europäischen Länder zusammen und gepoolt für alle Länder vor (siehe <b>B. Anhang 2</b>, für die Dexamethasondosierung [10]). Demnach erhalten Patienten in Deutschland im Durchschnitt 152.65 mg Dexamethason (SD 50.363; n= 37), wenn sie erstmalig Lenalidomid erhalten. In Europa liegt der Wert nahezu identisch bei 147.93 mg (SD 127.570; n= 243). Sowohl in Deutschland als auch in Europa erhalten über 90% der Patienten zwischen 0 und 160mg Dexamethason im ersten Zyklus. Interessanterweise wird in Italien und Frankreich dieser Auswertung nach eher noch niedriger dosiert; dort erhalten über 40% der Patienten zwischen 0 und 80mg Dexamethason im ersten Zyklus.</p> <p>Auch diese Erhebung weist Limitation auf; so ist die Patientenzahl, gerade für Deutschland, gering. Es können Verzerrungen vorliegen, so dass insbesondere Ländervergleiche auf dieser Datenbasis nur sehr vorsichtig gemacht werden sollten. Dennoch liefern diese Zahlen einen weiteren Hinweis darauf, dass LD der Standard in der heutigen Therapie bei vorbehandelten Myelom-Patienten ist und dass LD kaum mehr zum Einsatz kommt.</p> <p><b>b. In aktuellen klinischen Studien wird ausschließlich niedrig dosiertes Dexamethason angewendet</b></p> <p>Seit der Arbeit von Rajkumar et al. 2010 [6] hat sich in der Therapie des vorbehandelten Multiplen Myeloms niedrig dosiertes Dexamethason vermehrt durchgesetzt. Dies zeigt sich nicht nur an den Daten zur Versorgungsrealität, sondern auch in der Umstellung der Studienkonzepte von hoch auf niedrig dosiertes Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid. In den im Rahmen der systematischen Literatur-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>recherche [Referenz SLR] durchsuchten Studienregistern wurden drei Phase III-Studien zu neuen Wirkstoffen gefunden, die in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in der Indikation des vorbehandelten Multiplen Myeloms untersucht werden. Dabei wird in allen Studien in der Kontrollgruppe ausschließlich niedrig dosiertes Dexamethason verwendet;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ixazomib (korrigierte Referenz:[11])</li><li>• Daratumumab [12]</li><li>• Carfilzomib [13]</li></ul> <p>Neben den Zulassungsstudien stellt die zwischen 2010 und 2015 von der deutschen Studiengruppe GMMG (German Speaking Myeloma Multicenter Group) initiierte und durchgeführte Studie GMMG-RELAPSE [14] ein weiteres Beispiel dar. Hier wird Lenalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason mit anderen Therapieoptionen in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms verglichen. Ergebnisse werden für 2017 erwartet [15].</p> <p><b>c. Niedrig dosiertes Dexamethason wird im Beschluss des G-BA zu Carfilzomib als Studienkomparator nicht in Frage gestellt</b></p> <p>Die Dexamethason-Dosierung wurde innerhalb der frühen Nutzenbewertung bereits im Verfahren zu Carfilzomib (D-203) thematisiert. In der Studie ASPIRE wird genauso wie in der Studie ELOQUENT 2 das zu bewertende Arzneimittel in Kombination mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason gegenüber Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason allein untersucht.</p> <p>In der Nutzenbewertung stellte der G-BA fest [16] (S.52):</p> <p><i>„In der ASPIRE-Studie wurde hingegen Dexamethason entsprechend dem Niedrigdosisschema, d. h. 40 mg an 4 Tagen während des 28-tägigen Zyklus, eingesetzt. Dies ist, laut Fachinformation, bei neu diagnostiziertem</i></p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Multiplen Myelom empfohlen“.</i></p> <p>Dieser Aspekt wurde in der mündlichen Anhörung mit der Ärzteschaft diskutiert [17] (S.10-11):</p> <p><i>Frau Dr. Wenzel-Seifert: „[...] Es gibt ja in der Stellungnahme der Fachberatung Medizin die Kritik, dass hier eine zu niedrige Dexamethason-Dosis im Sinne der Zulassung gewählt worden sei. Da stellt sich dann die Frage: Wirkt sich das niedriger dosierte Dexamethason – also nicht dieselbe Dosis, wie sie in der Zulassung in Kombination mit Lenalidomid in der Kontrollgruppe eigentlich vorgesehen wäre – nachteilig oder vorteilhaft aus? Wie sieht die Studienlage beim Vergleich Lenalidomid mit High-dose- und Low-dose-Dexamethason aus?</i></p> <p><i>Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): „[...] Hoch bzw. niedrig dosiertes Dexamethason haben wir auch hier bei einer Anhörung schon einmal intensiv diskutiert. Niedrig dosiertes Dexamethason führt zu einer Verbesserung der Überlebenszeit – eine von Rajkumar publizierte Studie –, und die Zulassung ist da nicht auf dem neuesten Stand – kurz zusammengefasst.“</i></p> <p>In der Folge vergibt der G-BA am 02.06.2016 einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen auf Basis der Studie ASPIRE, u.a. mit der Begründung [18] (S.4):</p> <p><i>„Der in der Zulassungsstudie verwendete Komparator (Lenalidomid + Dexamethason) ist adäquat für die Therapie des Multiplen Myeloms mit mindestens einer vorangegangenen Therapie.“</i></p> <p>Dabei wird das niedrig dosierte Dexamethason im Vergleichsarm der Studie ASPIRE weder im Beschluss noch in den Tragenden Gründen thematisiert.</p> <p><b>Fazit</b></p> <p>Insgesamt zeigen die unter Punkt 1.2 dargelegten Sachverhalte, dass sich niedrig dosiertes Dexamethason als „Standard of Care“ in der praktischen Anwendung des</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorbehandelten Multiplen Myeloms bewährt hat.</p> <p>Zusätzlich konnte wissenschaftlich richtig und plausibel anhand vom patientenrelevanten Endpunkten gezeigt werden, dass niedrig dosiertes Dexamethason vergleichbar mit hoch dosiertem Dexamethason ist (vgl. 1.1). Da das niedrig dosierte Dexamethason im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 keinen Einfluss auf die Interpretierbarkeit der Studienergebnisse hat, stellt der Vergleichsarm von ELOQUENT 2 eine gemäß den Kriterien von § 6 Abs. 1 und 2 AM-NutzenV geeignete Umsetzung der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason dar.</p> <p>Die Studie ELOQUENT 2 ist damit zur Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab geeignet.</p>	
<p><b><u>2. Die Studie ELOQUENT 2 ist geeignet einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie Lenalidomid und Dexamethason abzuleiten</u></b></p> <p>ELOQUENT 2 ist eine randomisierte, multizentrische, offene Phase-III-Studie, die hochwertige Evidenz gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Lenalidomid und Dexamethason liefert. Sie wurde 2015 im New England Journal of Medicine publiziert [19] und stellt die Grundlage für die Anwendung von Elotuzumab in der Praxis dar (z.B. NCCN Guideline 3.2016 [20]).</p> <p>Die fehlende Bewertung der detailliert aufbereiteten Daten im Nutzendossier zu Elotuzumab durch das IQWiG bleibt für Bristol-Myers Squibb unverständlich. So hätte der Verweis auf die mögliche Verzerrung durch das nicht zulassungskonforme Dosierungsschema von Dexamethason nicht zu einem Komplettausschluss der Studie führen dürfen, sondern vielmehr in einer Diskussion der angenommenen Verzerrung münden müssen.</p>	<p>Die Ergebnisse der Studie ELOQUENT 2 wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason berücksichtigt.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>In der Gesamtwürdigung der Ergebnisse stehen einem Vorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason hinsichtlich des Gesamtüberlebens, insbesondere bei Patienten mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung, ein Nachteil in der Kategorie Nebenwirkungen für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) gegenüber. Der Überlebensvorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>Aus diesem Grund werden die Ergebnisse der Studie und der daraus abgeleitete Zusatznutzen im Folgenden nochmals <b>zusammenfassend</b> dargestellt. Zusätzlich zu den hier dargestellten Ergebnissen liegen der Stellungnahme <b>ergänzende Analysen</b> (Auswertung der unerwünschten Ereignisse ohne Progressionsereignisse) bei.</p> <p>Tabelle 3 Zusammenfassung der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aus ELOQUENT 2</p> <table border="1" data-bbox="147 699 1232 1394"> <thead> <tr> <th data-bbox="147 699 808 799">Endpunkt</th> <th data-bbox="808 699 1232 799">E-Ld vs. Ld Effektschätzer (95%-KI) p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2" data-bbox="147 799 1232 842"><b>Wirksamkeit</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 842 808 922">Gesamtüberleben (OS)</td> <td data-bbox="808 842 1232 922">0,77 (0,61; 0,97) p = 0,0257</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 922 808 1002">Progressionsfreies Überleben (PFS)</td> <td data-bbox="808 922 1232 1002">0,68 (0,56; 0,83) p = 0,0001</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="147 1002 1232 1045"><b>Morbidität und Lebensqualität</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 1045 808 1088">Krankheitsbedingte Schmerzen (BPI-SF)</td> <td data-bbox="808 1045 1232 1220" rowspan="3">Keine klinisch relevanten Ergebnisse zugunsten oder zuungunsten von Elotuzumab</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 1088 808 1152">Krankheitsbedingte Symptome (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 1152 808 1220">Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)</td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="147 1220 1232 1264"><b>Verträglichkeit</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 1264 808 1327">Jegliches UE <sup>(1)</sup></td> <td data-bbox="808 1264 1232 1327">1,27 (1,09; 1,49) p = 0,0009</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 1327 808 1394">UE Grad 3-4</td> <td data-bbox="808 1327 1232 1394">1,20 (1,00; 1,43) p = 0,0421</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	E-Ld vs. Ld Effektschätzer (95%-KI) p-Wert	<b>Wirksamkeit</b>		Gesamtüberleben (OS)	0,77 (0,61; 0,97) p = 0,0257	Progressionsfreies Überleben (PFS)	0,68 (0,56; 0,83) p = 0,0001	<b>Morbidität und Lebensqualität</b>		Krankheitsbedingte Schmerzen (BPI-SF)	Keine klinisch relevanten Ergebnisse zugunsten oder zuungunsten von Elotuzumab	Krankheitsbedingte Symptome (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)	<b>Verträglichkeit</b>		Jegliches UE <sup>(1)</sup>	1,27 (1,09; 1,49) p = 0,0009	UE Grad 3-4	1,20 (1,00; 1,43) p = 0,0421	<p>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, wird auch vor dem Hintergrund eines vermehrten Auftretens schwerer UE der CTCAE Grade 3 oder 4, als relevant bewertet. Insgesamt stellen die negativen Effekte die positiven Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben damit nicht infrage.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Es handelt sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, die insbesondere durch einen moderaten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens erreicht wird.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Bei der durch den pharmazeutischen Unternehmer zur Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab vorgelegten ELOQUENT 2 Studie handelt es sich um eine offene Studie. Es liegt für alle Endpunkte, außer für das Gesamtüberleben, ein hohes Verzerrungspotenzial vor.</p> <p>Die Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG PS zeigt einen Vorteil für Patienten mit einem ECOG PS von 2 und damit schwererer Ausprägung der Erkrankung. Patienten</p>
Endpunkt	E-Ld vs. Ld Effektschätzer (95%-KI) p-Wert																				
<b>Wirksamkeit</b>																					
Gesamtüberleben (OS)	0,77 (0,61; 0,97) p = 0,0257																				
Progressionsfreies Überleben (PFS)	0,68 (0,56; 0,83) p = 0,0001																				
<b>Morbidität und Lebensqualität</b>																					
Krankheitsbedingte Schmerzen (BPI-SF)	Keine klinisch relevanten Ergebnisse zugunsten oder zuungunsten von Elotuzumab																				
Krankheitsbedingte Symptome (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)																					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)																					
<b>Verträglichkeit</b>																					
Jegliches UE <sup>(1)</sup>	1,27 (1,09; 1,49) p = 0,0009																				
UE Grad 3-4	1,20 (1,00; 1,43) p = 0,0421																				

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Schwerwiegende UE (SUE)	1,12 (0,91; 1,36) p = 0,2758	mit einem ECOG von 2 waren jedoch nur zu 7,5 % in der Interventionsgruppe bzw. 10,5 % in der Kontrollgruppe in die Studie eingeschlossen. Die beschriebene Effektmodifikation stellt damit eine Unsicherheit dar, in welchem Ausmaß die Ergebnisse der ELOQUENT 2 Studie auf die Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet übertragbar sind. Die Subgruppenanalyse zeigt für dieses Merkmal jedoch die gleiche Effektrichtung auf. Des Weiteren waren für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ keine Auswertungen möglich, da für beide Datenschnitte unvollständige Daten zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vorlagen.
Therapieabbruch wegen UE	0,84 (0,62; 1,14) p = 0,2543	
(1) In der Kategorie jegliches UE werden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt jegliches UE werden ergänzend dargestellt.		
<p>In der Studie ELOQUENT 2 wird durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab ein <b>deutlicher Überlebensvorteil</b> von 4,1 Monaten gezeigt (präspezifizierte Interimsanalyse; die finale Auswertung zum Gesamtüberleben erfolgt voraussichtlich Ende 2018). Für den im Multiplen Myelom als patientenrelevant eingestuftem Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS, siehe hierzu Diskussion Modul 4, S. 30-32) zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Vorteil.</p> <p>Die in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms als besonders relevant einzustufenden Ergebnisse werden durch die in großem Umfang eingesetzten Symptom- und Lebensqualitätsfragebögen unterstützt. Bristol-Myers Squibb hat in ELOQUENT 2 drei validierte Instrumente eingesetzt; den BPI-SF zur Erfassung von krankheitsbedingten Schmerzen, den onkologischen Standardfragebogen EORTC QLQ-C30 und den myelomspezifischen EORTC QLQ-MY20, die der Erfassung krankheitsbedingter Symptome und gesundheitsbezogener Lebensqualität dienen (siehe hierzu auch Modul 4, S. 33-35)</p> <p>Die erreichte Rücklaufquote von 90% (vgl. Modul 4, S. 91 ff.) erlaubt die aussagekräftige Interpretation der Daten zur patientenberichteten Morbidität und Lebensqualität. Trotz der Hinzugabe von Elotuzumab zur Kombination von Lenalidomid und Dexamethason und dem damit erwarteten Anstieg der unerwünschten Ereignis-</p>		<p><u>Fazit</u></p> <p>In der zusammenfassenden Würdigung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass sich für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ergibt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nisse ist die <b>Erhaltung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes</b> der Patienten ähnlich zu Lenalidomid und Dexamethason allein; es ergeben sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen und im Vergleich zu Studienbeginn.</p> <p>In Bezug auf die <b>Verträglichkeit</b> ergibt sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Elotuzumab bei der Gesamtrate der jeglichen UE, wobei die jeglichen UE auch Ereignisse einschließen, die gemäß G-BA nicht direkt patientenrelevant sind. Zusätzlich zeigen die UE mit einem Schweregrad von 3 bis 4 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) einen knapp statistisch signifikanten Effekt zuungunsten von Elotuzumab. Für ein besseres Verständnis des Verträglichkeitsprofils von Elotuzumab wurden deshalb diejenigen Preferred Terms (PT) im Dossier dargestellt, die häufiger als 10% bei UEs und häufiger als 5% bei UE Grad 3-4 in einem der beiden Behandlungsarme auftraten. Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten mit zugehörigen Effektschätzern werden für die einzelnen PTs analog zum Studienbericht aufgrund der Vielzahl an PTs und der teils kleinen Anzahl an Ereignissen nicht durchgeführt.</p> <p>Dieses Vorgehen wird durch das Vorgehen des IQWiGs in der aktuellen Bewertung von Nivolumab im Melanom (D-241) bestätigt [21] (S. 76):</p> <p><i>„Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung sollte zum einen anhand der in den relevanten Studien [...] aufgetretenen Ereignissen auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz erfolgen.“</i></p> <p>Die Analyse der UE auf PT-Ebene (Inzidenz<math>\geq</math>10%) (vgl. Modul 4, Tabelle 4-54, S.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>132 ff.) zeigt, dass bei den meisten UE kein Unterschied von mehr als 10 Prozentpunkten zwischen den beiden Behandlungsgruppen vorliegt. Ausnahmen bilden Fieber (<math>\Delta=12,8</math>), Husten (<math>\Delta=13,4</math>) und Diarrhö (<math>\Delta=10,9</math>). Die genannten UE sind dabei zu mindestens 90% dem Grad 1-2 zuzuordnen. Die im Vergleich zum Studienkomparator häufiger auftretenden UE Husten und Fieber sind auf die Infusion mit Elotuzumab zurückzuführen (vgl. Modul 4, S. 131 und 145). In der Vergleichsgruppe treten aufgrund der ausschließlich oralen Applikation definitionsgemäß keine mit einer Infusion im zeitlichen Zusammenhang stehenden UE auf. Das numerisch häufiger auftretende UE Diarrhö scheint - auch aufgrund des zumeist nur leichten bzw. moderaten Schweregrades - keine klinische Relevanz für den Patienten zu besitzen. Weder im EORTC QLQ-C30, in dem Diarrhö als krankheitsbedingtes Symptom erhoben wird, noch im EORTC QLQ-MY20, der u.a. Beeinträchtigung des Patienten durch Nebenwirkungen der Behandlung ermittelt, zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Auf der Ebene der einzelnen PT der UE Grad 3-4 zeigen acht UE eine Inzidenz <math>\geq 5\%</math> in einem der Behandlungsarme (vgl. Modul 4, Tabelle 4-55, S. 137). Ein Unterschied von mehr als 5 Prozentpunkten zwischen den Behandlungsgruppen ist lediglich bei der Neutropenie (<math>\Delta=8,3</math>) zugunsten von E-Ld und der Lymphopenie (<math>\Delta=5,6</math>) zuungunsten von E-Ld festzustellen.</p> <p>Die unter Elotuzumab häufiger aufgetretenen Lymphopenien sind laut EPAR aufgrund der ähnlichen Zeit bis zur Infektion (2,3 vs. 2,7 Monate), der ähnlichen Lymphozytenzahl zum Zeitpunkt der Infektion, sowie aufgrund der vergleichbaren Dauer der Infektion (13 vs. 12,5 Tage) nicht mit Infektionen assoziiert [22] und sind im RMP nicht als identifiziertes Risiko definiert. Zudem waren Lymphopenien nicht mit Krankenhausaufenthalten verbunden; die Inzidenz als SUE liegt unter 1%.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei den für den Patienten mit spürbaren Folgen verbundenen SUE und den Abbrüchen aufgrund von UE kann kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In diesem Zusammenhang sind nochmals die Ergebnisse zur Lebensqualität einzubeziehen: Demnach scheint das subjektive Empfinden des Patienten nicht durch die numerisch höhere Anzahl von unerwünschten Ereignissen beeinträchtigt. Vielmehr könnte sich die mit einem engmaschigen Monitoring verbundene intravenöse Gabe von Elotuzumab im Vergleich zur rein oralen Gabe von Lenalidomid und Dexamethason in den unerwünschten Ereignissen widerspiegeln. Es gibt keine Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zur Studienmedikation; in der Analyse der Arzneimittelnebenwirkungen (NW) wird kein signifikanter Unterschied bei den NW Grad 3-4 festgestellt.</p> <p>Zusätzlich liegen dieser Stellungnahme Auswertungen der <b>unerwünschten Ereignisse ohne Progressionsereignisse</b> bei, die die bereits vorliegenden Analysen bestätigen [23]:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• jegliche UE: HR 1,30 (95% KI: [1,11; 1,53])</li><li>• UE Grad 3-4: HR 1,21 (95% KI: [1,01; 1,44])</li><li>• SUE: HR 1,08 (95% KI: [0,88; 1,31])</li><li>• Therapieabbruch wegen UE: HR 0,79 (95% KI: [0,59; 1,07])</li></ul> <p>Der bereits in der präspezifizierten Interimsanalyse von ELOQUENT 2 gezeigte Überlebensvorteil von 4,1 Monaten (HR 0,77 KI 95% [0,61; 0,97]; p = 0,0257) gegenüber dem Therapiestandard Lenalidomid plus Dexamethason stellt eine für den Patienten höchst relevante Verbesserung dar, die vom G-BA anerkannt werden sollte. Dies gilt vor allem in Anbetracht der Rezidivsituation, in der sich die Therapieoptionen aufgrund von Refraktärität und Komorbiditäten mit jeder weiteren The-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>rapielinie reduzieren.</p> <p>In der Gesamtschau aus Überlebensvorteil und Verträglichkeitsprofil sieht Bristol-Myers Squibb einen <b>Hinweis für einen geringen Zusatznutzen</b> von Elotuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, da es sich bzgl. des Gesamtüberlebens um eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt.</p>	
<p><b>3. <u>Anmerkungen zur Zielpopulation und zur Kostendarstellung</u></b></p> <p><b>Zielpopulation</b></p> <p>Das IQWiG bewertet die Herleitung der Zielpopulation als „größtenteils nachvollziehbar dargestellt“. Die Größe der Zielpopulation (5.269 – 6.004) befindet sich zudem in der im Beschluss zu Carfilzomib festgelegten Spanne von 4.670 – 7.024 Patienten. Carfilzomib ist im identischen Indikationsgebiet wie Elotuzumab (Patienten mit Multiplen Myelom mit mindestens einer Vortherapie) zugelassen. Trotz der vom IQWiG angemerkten möglichen Über – und Unterschätzung, erscheint die Zielpopulation von 5.269 – 6.004 weiterhin plausibel.</p> <p><b>Kostenaspekte</b></p> <p>Bei den zusätzlichen GKV-Leistungen berücksichtigt das IQWiG Leistungen und Kosten, die über die Darstellung im Dossier (Prämedikation von Elotuzumab) hinausgehen. Das IQWiG stellt fest, dass laut den Fachinformationen weitere Kosten entstehen können (S. 24), „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</p>	<p><b><u>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></b></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p> <p>Mit Beschluss vom 2. Juni 2016 wurde für den Wirkstoff Carfilzomib in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet die Größe der Zielpopulation als plausibel angesehen. Im Sinne eines konsistenten Vorgehens wird die dort angegebene Zahl auch in diesem Verfahren zugrunde gelegt.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>(Herpes-Zoster-Virus-Reaktivierung)</i>“.</p> <p>Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur aufzuführen, wenn entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen regelhaft Unterschiede zwischen dem zu bewertendem Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen. Darüber hinaus sind nach der Spruchpraxis des G-BA lediglich die mit der Anwendung des Arzneimittels <b>unmittelbar</b> in Zusammenhang stehenden Kosten anzusetzen.</p> <p>Nicht zu berücksichtigen sind hingegen ärztliche Behandlungskosten, Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Behandlungsverlauf hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen.</p> <p>Nach den oben aufgeführten Kriterien fallen für Elotuzumab, Bortezomib und Doxorubicin keine zusätzlichen GKV-Leistungen an:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Die parenterale Verabreichung ist den ärztlichen Behandlungskosten zuzuordnen und stellt eine übliche Anwendung im Behandlungsverlauf dar</li><li>- Die Bluttests fallen unter die Routineuntersuchungen und gehören zur Kontrolle des Behandlungserfolgs</li><li>- Die antivirale Prophylaxe wird von der Fachinformation von Bortezomib lediglich empfohlen und steht daher nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit der Anwendung von Bortezomib</li></ul>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zudem hat der G-BA weder im Beschluss zu Panobinostat (D-180) noch im Beschluss zu Pomalidomid (D-193) zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Bortezomib angesetzt, sodass hier analog verfahren werden sollte.</p> <p>Bei der zusammenfassenden Darstellung der Jahrestherapiekosten (Tabelle 10 auf Seite 28) der IQWiG-Bewertung haben sich bei der Addition der Kosten zwei Fehler eingeschlichen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bei der Therapie Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason betragen die Jahrestherapiekosten pro Patient in € in der unteren Spanne 194.848,01 € anstatt der vom IQWiG angegebenen 194.848,28 €</li><li>• Bei der Therapie Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal) betragen die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe insgesamt 6.885,00 € anstatt der vom IQWiG angegebenen 1.377,00 €. Es sind die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen von Doxorubicin (1.377,00 €) und Bortezomib (5.508,00 €) zu berücksichtigen.</li></ul> <p>Diese Werte sind aus Sicht von Bristol-Myers Squibb zu korrigieren.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

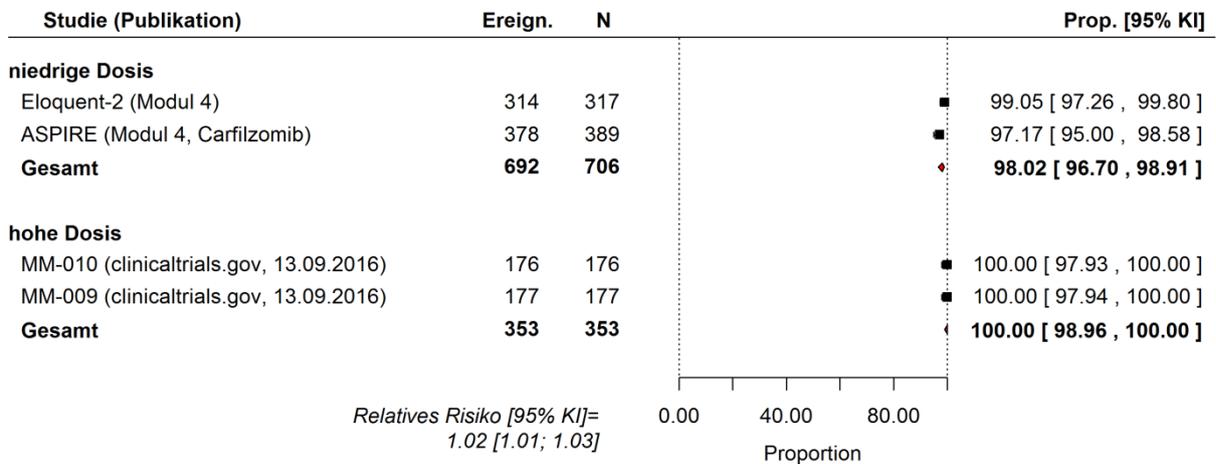
## Literaturverzeichnis

1. EMA/ COMP (2016): Recommendation for removal of orphan designation at the time of marketing authorisation - Empliciti (elotuzumab) for the treatment of multiple myeloma. 18 May 2016. [Zugriff: 16.09.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Orphan\\_review/2016/05/WC500206948.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2016/05/WC500206948.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2015): Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2015-B-034, Elotuzumab zur Behandlung des Multiplen Myeloms. 08.09.2015.
3. Bristol-Myers Squibb (2016): Dokumentation der systematischen Literaturrecherche zum historischen Vergleich von Ld vs. LD. Confidential.
4. Bristol-Myers Squibb (2016): Methodik des historischen Vergleichs von Ld vs. LD. Confidential.
5. Celgene (2016): REVLIMID® Hartkapseln; Fachinformation. Stand: 08/2016 [Zugriff: 15.02.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, et al. (2010): 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*; 11(1):29-37.
7. Oncology Information Service (OIS) (2016): Dosierung von Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten mit vorbehandeltem Multiplem Myelom - Datenanalyse für Bristol-Myers Squibb. Stand 19.9.2016.
8. Bristol-Myers Squibb, AbbVie (2012): Ca204-008 - Prospective Research Assessment in Multiple Myeloma: An Observational Evaluation (PREAMBLE) (NCT01838512). Stand des Eintrags: June 22, 2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838512>
9. Goldschmidt H, Vij R, Kuter D, Cella D, Zyczynski T, Davis C, et al. (2016): Health Care Resource Utilization in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma: Results From PREAMBLE. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 3–7, 2016; Chicago, Illinois
10. Bristol-Myers Squibb (2016): PREAMBLE: Treatment Total Dose [Treated Patients on Revlimid and Dexamethasone]. Confidential.
11. Millennium Pharmaceuticals Inc (2012): C16010|2011-005496-17|CTR20130908|U1111-1164-7646|NL4013201812|12/LO/0949|JapicCTI-132345|1015042370|C16010CTIL - A Phase 3 Study Comparing Oral Ixazomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (NCT01564537). Stand des Eintrags: 03.Mai.2016. [Zugriff: 16.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01564537>
12. Janssen (2014): Cr103663|54767414mmy3003|2013-005525-23 - A Study Comparing Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone With Lenalidomide and Dexamethasone in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma (NCT02076009). Stand des Eintrags: 23.Juni.2016. [Zugriff: 16.09.2016]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076009>
13. Onyx (2010): Px-171-009 - Phase 3 Study Comparing Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone (CRd) vs Lenalidomide and Dexamethasone (Rd) in Subjects With

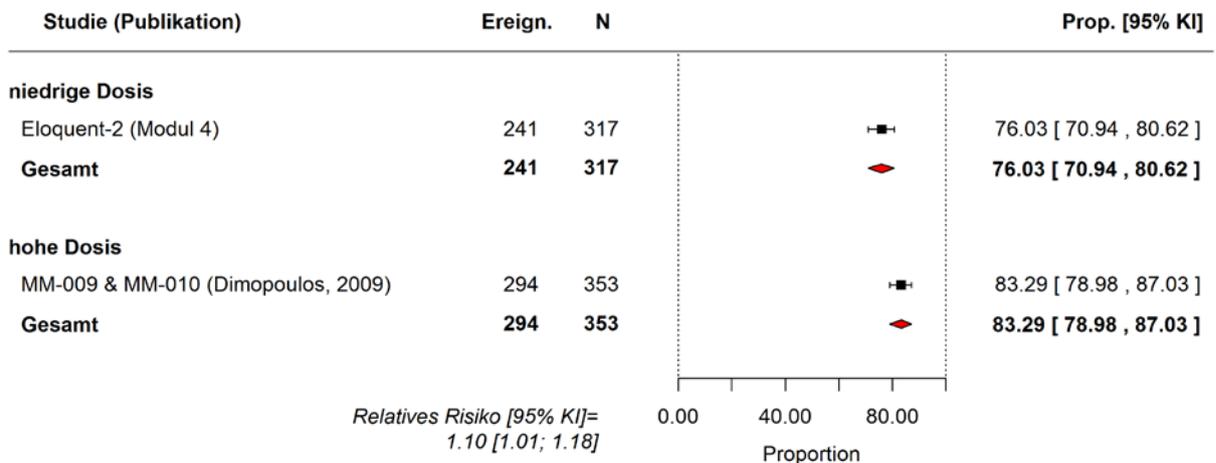
- Relapsed Multiple Myeloma (NCT01080391). Stand des Eintrags: November 18, 2015. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01080391>
14. University Hospital Heidelberg (2009): A phase III national, multicentre, randomized open-label study with Lenalidomide/Dexamethasone versus Lenalidomide/Dexamethasone and autologous stem cell transplantation followed by Lenalidomide maintenance therapy for patients with relapsed Multiple Myeloma (2009-013856-61). [Zugriff: 19.09.2016]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-013856-61/DE/>
  15. Baertsch MA, Schlenzka J, Mai EK, Merz M, Hillengass J, Raab MS, et al. (2016): Rationale and design of the German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) trial ReLApSE: a randomized, open, multicenter phase III trial of lenalidomide/dexamethasone versus lenalidomide/dexamethasone plus subsequent autologous stem cell transplantation and lenalidomide maintenance in patients with relapsed multiple myeloma. *BMC cancer*; 16:290.
  16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Carfilzomib [Zugriff: 16.09.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1248/2016-03-14\\_Nutzenbewertung-G-BA\\_Carfilzomib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1248/2016-03-14_Nutzenbewertung-G-BA_Carfilzomib.pdf).
  17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; hier: Carfilzomib. Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 25. April 2016. [Zugriff: 16.09.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-204/2016-04-25\\_Wortprotokoll\\_end\\_Carfilzomib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-204/2016-04-25_Wortprotokoll_end_Carfilzomib.pdf).
  18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Carfilzomib [Zugriff: 16.09.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3802/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Carfilzomib\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3802/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_TrG.pdf).
  19. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. (2015): Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*; 373(7):1-11.
  20. Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, Biermann JS, Chandler J (2016): Multiple Myeloma. Version 3.2016 [Zugriff: 20.01.2016]. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf).
  21. IQWiG (2016): Dossierbewertung Nivolumab (Melanom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A16-35. Stand: 12.09.2016 [Zugriff: 16.09.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1534/2016-06-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Nivolumab-Kombi-Ipilimumab\\_D-241.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1534/2016-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab-Kombi-Ipilimumab_D-241.pdf).
  22. EMA (2016): Emlipici: EPAR - Public assessment report. Stand: 28.01.2016. [Zugriff: 20.05.2016]. URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003967/human\\_med\\_001968.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003967/human_med_001968.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
  23. Bristol-Myers Squibb (2016): Auswertung der unerwünschten Ereignisse ohne Progressionsereignisse. Confidential.

## A. Anhang 1

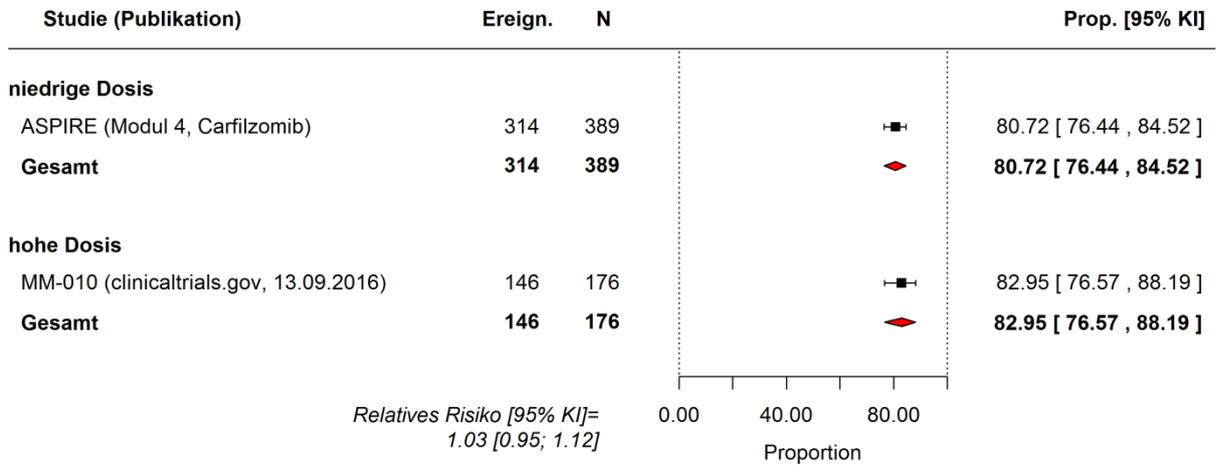
### Unerwünschte Ereignisse Nachbeobachtungszeit >30 Monate



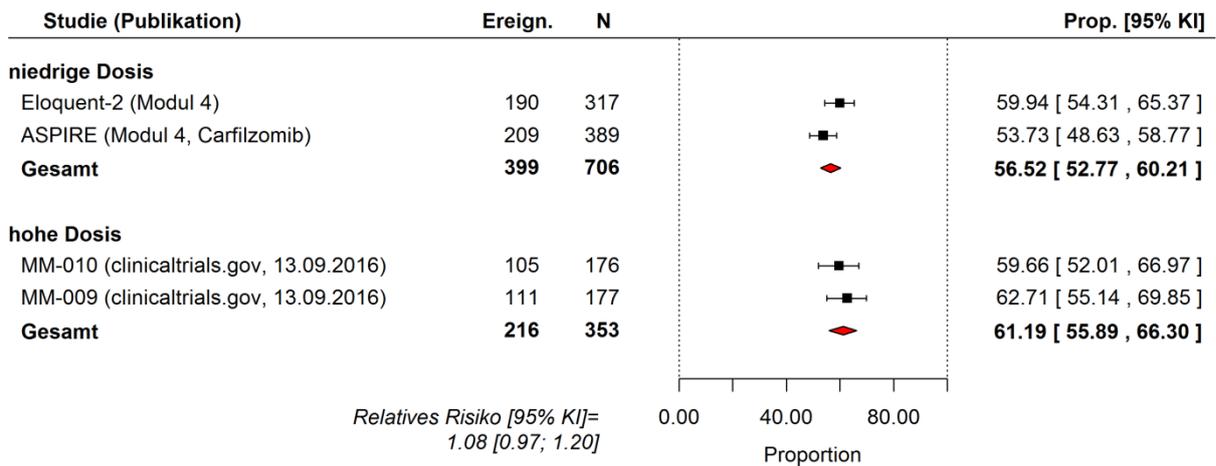
### Unerwünschte Ergebnisse vom Grad 3 und 4 Nachbeobachtungszeit ca. 20 Monate



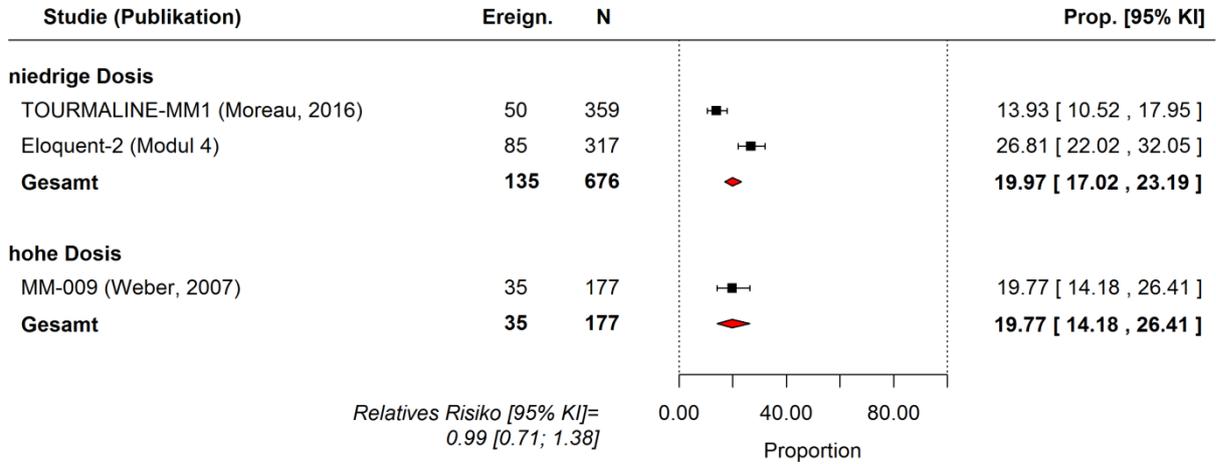
**Unerwünschte Ereignisse vom Grad  $\geq 3$**   
Nachbeobachtungszeit >30 Monate



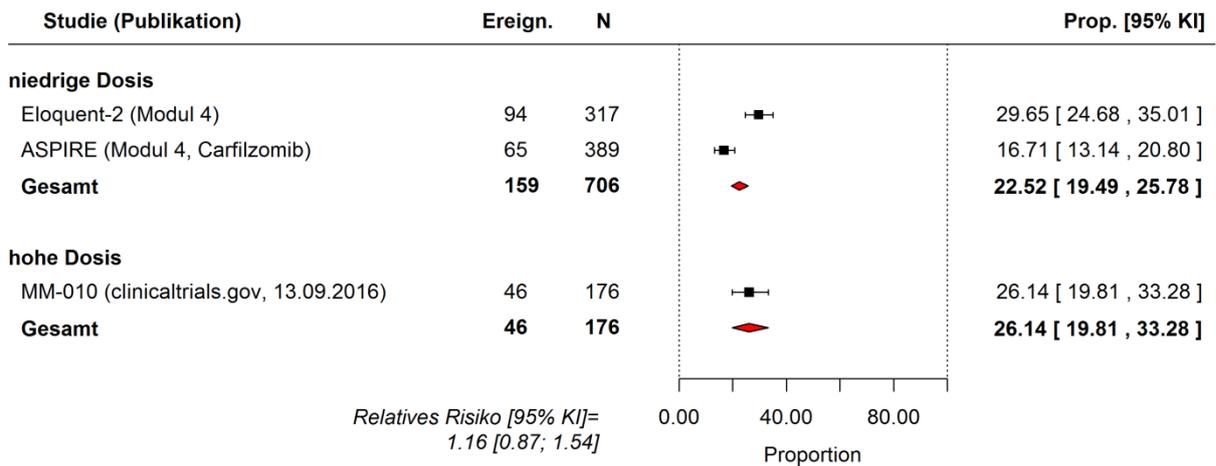
**Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse**  
Nachbeobachtungszeit >30 Monate



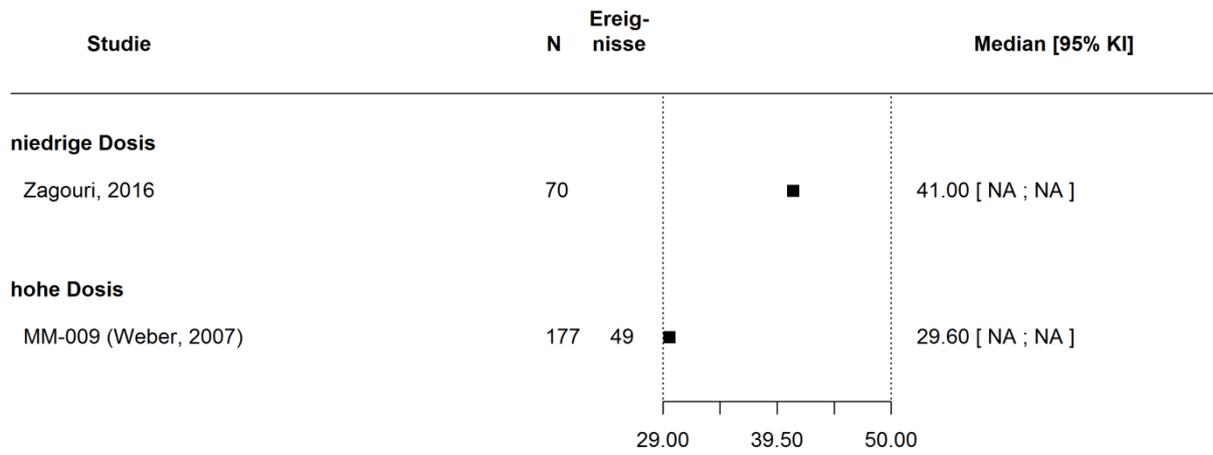
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten  
Nachbeobachtungszeit ca. 20 Monate



Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten  
Nachbeobachtungszeit >30 Monate



**Gesamtüberleben**  
Nachbeobachtungszeit ca. 20 Monate



NA=nicht berechenbar/unbekannt

## B. Anhang 2

Tabelle B.1: Dexamethason-Dosierung in der PREAMBLE-Studie - eingeschlossene Patienten der Jahre 2013 - 2016

Dexamethason Dosierung pro 4-Wochen-Zyklus [mg]	USA N=44	Kanada N=10	Italien N=98	Frankreich N=73	Deutschland N=37	UK N=32	Europa N=240	Alle Patienten N=294
<b>Mittelwert (SD)</b>	156.25 (157.033)	144.00 (33.731)	158.94 (183.546)	119.73 (52.014)	152.65 (50.363)	173.13 (88.807)	147.93 (127.570)	149.04 (130.148)
<b>Median (Q1-Q3)</b>	160.00 (80.00-160.00)	160.00 (160.00-160.00)	160.00 (80.00-160.00)	80.00 (80.00-160.00)	160.00 (160.00-60.00)	160.00 (160.00-160.00)	160.00 (80.00-160.00)	160.00 (80.00-160.00)
<b>Min - Max</b>	40.0 - 1120.0	80.0 - 160.0	40.0 - 1120.0	20.0 - 320.0	64.0 - 320.0	80.0 - 480.0	20.0 - 1120.0	20.0 - 1120.0
<b>0-80 mg (%)</b>	14 (31.8%)	2 (20.0%)	44 (44.9%)	38 (52.1%)	7 (18.9%)	7 (21.9%)	96 (40.0%)	112 (38.1%)
<b>81-160 mg (%)</b>	27 (61.4%)	8 (80.0%)	46 (46.9%)	33 (45.2%)	27 (73.0%)	19 (59.4%)	125 (52.1%)	160 (54.4%)
<b>161-240 mg (%)</b>	1 ( 2.3%)	0	3 ( 3.1%)	0	1 ( 2.7%)	1 ( 3.1%)	5 ( 2.1%)	6 ( 2.0%)
<b>241-320 mg (%)</b>	1 ( 2.3%)	0	1 ( 1.0%)	2 ( 2.7%)	2 ( 5.4%)	4 (12.5%)	9 ( 3.8%)	10 ( 3.4%)
<b>321-400 mg (%)</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>401-480 mg (%)</b>	0	0	0	0	0	1 ( 3.1%)	1 ( 0.4%)	1 ( 0.3%)
<b>481-560 mg (%)</b>	0	0	1 ( 1.0%)	0	0	0	1 ( 0.4%)	1 ( 0.3%)
<b>560+ mg (%)</b>	1 ( 2.3%)	0	3 ( 3.1%)	0	0	0	3 ( 1.3%)	4 ( 1.4%)
N: Anzahl der eingeschlossenen Patienten der Jahre 2013-2016								

## 5.2 Stellungnahme der Celgene GmbH

Datum	19.09.2016
Stellungnahme zu	Elotuzumab/Empliciti®
Stellungnahme von	<i>Celgene GmbH</i>

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 24, Zeile 1-5	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b>  <i>Um alle Patienten zu erfassen, ergeben sich folgende Behandlungsdauern laut Fachinformation: <b>8 bis 10 Zyklen</b> für Bortezomib (Monotherapie), <b>4 bis 8 Zyklen</b> für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason und <b>8 Zyklen bis zu 17 vollständige Zyklen</b> pro Jahr bei einer kontinuierlichen Therapie für Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal).</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b>            Wie in Modul 3 des Dossiers zu Pomalidomid (Imnovid®) vom 29.09.2015 erläutert, unterstützt Celgene die Auffassung des IQWiG, dass die Behandlungsdauer von Bortezomib (Velcade®) in der Monotherapie auf maximal 10,0 Zyklen begrenzt ist. Bei nicht vollständiger Krankheitsremission empfiehlt die Fachinformation, insgesamt acht Behandlungszyklen lang mit Bortezomib (Velcade®) zu behandeln. Im Fall eines vollständigen Ansprechens lautet die Empfehlung der Fachinformation, Patienten maximal zwei Zyklen lang mit Bortezomib (Velcade®) weiter zu behandeln (Janssen-Cilag, 2016). Daraus ergeben sich insgesamt maximal 10,0 Zyklen pro Jahr.</p>	<p><u>2.3 Therapiekosten</u></p> <p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2016).</p> <p>Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen pro Jahr nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.</p> <p>Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für die ersten 13 Zyklen (1. Jahr) dargestellt. Die Therapiekosten ab dem 2. Jahr sind, sofern abweichend von den dargestellten Therapiekosten für das 1. Behandlungsjahr, in der folgenden Herleitung aufgeführt.</p> <p><u>Behandlungsdauer:</u></p> <p>Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
	<p>Anders als für die Bortezomib- (Velcade®-) Monotherapie, gibt es für die Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (Caelyx®) auch aus Sicht von Celgene keine Beschränkung in der Behandlungsdauer (Janssen-Cilag, 2016). Je 21-Tage-Zyklus ergibt die Division von 365 Tagen eines Kalenderjahres mit 21 Zyklus-Tagen eine jährliche Anzahl von 17,38 Zyklen. Kaufmännisch auf eine Nachkommastelle gerundet ergeben sich 17,4 Zyklen. Celgene unterstützt somit die Vorgehensweise des pU, hier keine Spanne anzunehmen, sondern lediglich die maximale Behandlungsdauer von 17,4 Zyklen.</p>	<p>ben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.</p> <p>Für Bortezomib als Monotherapie und in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin wird eine Therapiedauer von 8 Zyklen angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist.</p> <table border="1" data-bbox="1205 820 2065 1007"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Behandlungsmodus</th> <th>Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr</th> <th>Behandlungsdauer je Behandlung/ Zyklus (Tage)</th> <th>Behandlungstage pro Patient pro Jahr</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">Zu bewertendes Arzneimittel</td> </tr> <tr> <td>Elotuzumab</td> <td>10 mg/kg 1.-2. Zyklus: an Tag 1,8,15 und 22;  ab dem 3. Zyklus:</td> <td>13 Zyklen</td> <td>1.-2. Zyklus: 4; ab dem 3. Zyklus: 2</td> <td>30 (1. Jahr) 26 (ab 2. Jahr)</td> </tr> </tbody> </table>					Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung/ Zyklus (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Zu bewertendes Arzneimittel					Elotuzumab	10 mg/kg 1.-2. Zyklus: an Tag 1,8,15 und 22;  ab dem 3. Zyklus:	13 Zyklen	1.-2. Zyklus: 4; ab dem 3. Zyklus: 2	30 (1. Jahr) 26 (ab 2. Jahr)
Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung/ Zyklus (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr																	
Zu bewertendes Arzneimittel																					
Elotuzumab	10 mg/kg 1.-2. Zyklus: an Tag 1,8,15 und 22;  ab dem 3. Zyklus:	13 Zyklen	1.-2. Zyklus: 4; ab dem 3. Zyklus: 2	30 (1. Jahr) 26 (ab 2. Jahr)																	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
			an Tag 1 und 15 (28-Tage- Zyklus)			
		Lenalido- mid	25 mg oral an Tag 1- 21 (28-Tage- Zyklus)	13 Zyklen	21	273
		Dexame- thason	1.-2. Zyk- lus: 28 mg oral an Tag 1,8,15 und 22;  ab dem 3. Zyklus: 28 mg oral an Tag 1 und 15 40 mg oral an Tag 8 und 22	13 Zyklen	1.-2. Zyk- lus: 4; ab dem 3. Zyklus: 4	28 mg oral: 30 (1. Jahr) 26 (ab 2. Jahr)  40 mg oral: 22 (1. Jahr) 26 (ab 2. Jahr)

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
			(28-Tage-Zyklus)			
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, 4, 8 und 11; (21-Tage-Zyklus)	8 Zyklen	4	32		
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, 4, 8 und 11; (21-Tage-Zyklus)	8 Zyklen	4	32		
Doxorubicin (pegyliert liposomal)	30 mg/m <sup>2</sup> an Tag 4; (21-Tage-Zyklus)	8 Zyklen	1	8		
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1,	4 - 8 Zyklen	4	16 - 32		

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
			4, 8 und 11; (21-Tage-Zyklus)			
		Dexamethason	20 mg an Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12; (21-Tage-Zyklus)	4 - 8 Zyklen	8	32 - 64
		Lenalidomid	25 mg oral an Tag 1-21; (28-Tage-Zyklus)	13 Zyklen	21	273
		Dexamethason	40 mg an Tag 1-4, 9-12 und 17-20; ab dem 5. Zyklus: an Tag 1-4	13 Zyklen	4 - 12	84

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
			(28-Tage- Zyklus)			

## Literaturverzeichnis

1. JANSSEN-CILAG, 2016. Fachinformation VELCADE® 3,5mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung, Stand Januar 2016

### 5.3 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	<< 22. September 2016 >>
Stellungnahme zu	<< Elotuzumab/Empliciti®>>2016-06-01-D-232
Stellungnahme von	<< <i>medac GmbH</i> >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anerkennung der Zulassungsstudie Eloquent 2 im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung</p> <p>Das IQWiG bewertet die Zulassungsstudie von Elotuzumab, die Eloquent2-Studie, aus „formalen“ Gründen nicht und bezieht sich dabei auf die unterschiedlichen Dosierungen des Dexamethasons im Verum- und Kontroll-Arm. [1]</p> <p>Die „Nichtanerkennung“ der Studie durch das IQWiG aufgrund der unterschiedlichen Gabe des Dexamethasons ist zumindest zu diskutieren.</p> <p>In dem Verfahren Pomalidomid/Imnovid vom 13. Januar 2014 mit Beschluss vom 20. Februar 2014 wurde bereits sehr ausführlich über die Dosierungen des Dexamethasons eingegangen. Insbesondere wurde auf die individuelle auf den einzelnen Patienten abgestimmte Therapie in Abhängigkeit vom Alter und/oder Komorbiditäten eingegangen. [2]</p>	<p>Die Ergebnisse der Studie ELOQUENT 2 wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason berücksichtigt.</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, wurde Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason benannt.</p> <p>Jedoch war in der ELOQUENT 2 Studie für die Kontrollgruppe (Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason), abweichend von den in der Fachinformation von Lenalidomid empfohlenen Tagesdosen von 40 mg Dexamethason oral einmal täglich an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen der Therapie und anschließend 40 mg einmal täglich an den Tagen 1-4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus, eine niedrigere Dosierung von 40 mg oral 1-mal wöchentlich vorgegeben. Damit beträgt die Gesamtdosis von Dexamethason in der Studie ELOQUENT 2 in der Vergleichsgruppe nur 160 mg pro Zyklus, während gemäß Fachinformation in den ersten 4 Zyklen Dexamethason mit insgesamt 480 mg pro Zyklus dosiert werden soll. Darüber hinaus wird in der Studie ELOQUENT 2 Dexamethason</p>

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oral 1-mal wöchentlich verabreicht und nicht an 4 aufeinanderfolgenden Tagen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Sachverständigen im vorliegenden Verfahren lässt sich feststellen, dass die laut Fachinformation vorgeschriebene Dexamethason-Dosierung im deutschen Versorgungsalltag nicht mehr regelhaft angewendet wird.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der ELOQUENT 2 Studie zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Elotuzumab heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Vergleich eingesetzte Dexamethason bezüglich der Dosierung nicht fachinformationskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit in diesem Anwendungsgebiet abgeleitet werden.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## Literaturverzeichnis

- [1] IQWiG Dossierbewertung „Elotuzumab“ (multiples Myelom) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V / Nr. 426 / Stand: 29.08.2016
- [2] Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Pomalidomid; zusammenfassende Dokumentation

#### 5.4 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	21. September 2016
Stellungnahme zu	Elotuzumab/Empliciti®
Stellungnahme von	<i>Novartis Pharma GmbH</i>

##### **Präambel:**

Am 01.09.2016 hat der Gemeinsame Bundesausschuss den IQWiG-Berichte – Nr. 426 (Version 1.0, Stand 29.08.2016) zum Wirkstoff Elotuzumab gemäß §35a SGB V zur schriftlichen Stellungnahme veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer als Hersteller eines zugelassenen Arzneimittels zur Behandlung des Multiplen Myeloms, möchte die Novartis Pharma GmbH gemäß §19, Kap. 5 G-BA VerfO zu oben genannter Nutzenbewertung Stellung nehmen.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In dem vorliegenden Bericht Nr.426 vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde keine Nutzenbewertung der vorliegenden Studienergebnisse auf Endpunktebene vorgenommen. Der IQWiG Bericht kommt zu dem Schluss, dass die vorgelegte Studie ELOQUENT 2 für die Nutzenbewertung ungeeignet ist und führt dafür auf Seite 4f folgende Begründung an:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>„▪ <i>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. ....</i></li> <li>▪ <i>Aus Leitlinien geht nicht hervor, dass bei vorbehandeltem multiplem Myelom eine Dexamethason-Dosierung außerhalb des Zulassungsstatus anzuwenden sei.</i></li> <li>...</li> <li>▪ <i>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.</i></li> <li>▪ <i>Ziel der Nutzenbewertung ist die Untersuchung des Zusatznutzens von Elotuzumab gegenüber der zweckmäßigen Ver-</i></li> </ul>	<p>Die Ergebnisse der Studie ELOQUENT 2 wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason berücksichtigt.</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, wurde Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason benannt.</p> <p>Jedoch war in der ELOQUENT 2 Studie für die Kontrollgruppe (Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason), abweichend von den in der Fachinformation von Lenalidomid empfohlenen Tagesdosen von 40 mg Dexamethason oral einmal täglich an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen der Therapie und anschließend 40 mg einmal täglich an den Tagen 1-4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus, eine niedrigere Dosierung von 40 mg oral 1-mal wöchentlich vorgegeben. Damit beträgt die Gesamtdosis von Dexamethason in der Studie ELOQUENT 2 in der Vergleichsgruppe nur 160 mg pro Zyklus, während gemäß Fachinformation in den ersten 4 Zyklen Dexamethason mit insgesamt 480 mg pro Zyklus dosiert werden soll. Darüber hinaus wird in der Studie ELOQUENT 2 Dexamethason</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>gleichstherapie. Durch das niedrig dosierte Dexamethason ohne pulsierende Gabe im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 wurde eine „Add-on-Therapie“ zum Wirksamkeitsnachweis von Elo-tuzumab im Sinne eines Placebovergleichs angestrebt. Ein solcher Vergleich ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet.“</i></p> <p>Es ist unstrittig, dass das Dosierungsschema im Vergleichsarm der Studie von der formellen Zulassung von Lenalidomid in Kombination von Dexamethason zur Behandlung des fortgeschrittenen Multiplen Myeloms abweicht. Inwieweit diese Abweichung als „deutlich“ zu bewerten ist, ist dagegen kritisch zu erörtern. Dexamethason ist zur Behandlung des Multiplen Myeloms grundsätzlich zugelassen, was auch für das in der ELOQUENT 2 Studie niedriger dosierte Dexamethasonregime zutrifft. Das IQWiG merkt im vorliegenden Bericht Nr.426 dazu explizit an, dass das „...verwendete Dosierungsschema ... dem zugelassenen Schema zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom“ entspricht. Das im IQWiG Bericht beschriebene höherdosierte und pulsierende Dexamethasonregimen beruht auf der Zulassung von Lenalidomid, das im zu bewertenden Anwendungsgebiet in Kombination mit Dexamethason zugelassen ist. [1] In dieser Kombination empfiehlt die Fachinformation weiter, die „Ärzte sollten die anzuwendende Dexamethason-Dosierung unter Berücksichtigung des Zustandes und des Krankheitsstatus des Patienten sorgfältig abwägen“. [1] Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) formuliert in den Leitlinien zur Behandlung der Multiplen Myelom ganz allgemein die Vermeidung belastender Therapienebenwirkungen als ein Behandlungsziel. Eine Dosisreduktion nebenwirkungsreicher Einzelsubstanzen in Kombinationstherapien kann somit sinnvoll</p>	<p>oral 1-mal wöchentlich verabreicht und nicht an 4 aufeinanderfolgenden Tagen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Sachverständigen im vorliegenden Verfahren lässt sich feststellen, dass die laut Fachinformation vorgeschriebene Dexamethason-Dosierung im deutschen Versorgungsalltag nicht mehr regelhaft angewendet wird.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der ELOQUENT 2 Studie zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Elotuzumab heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Vergleich eingesetzte Dexamethason bezüglich der Dosierung nicht fachinformationskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit in diesem Anwendungsgebiet abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sein. Die Leitlinie führt übergeordnet aus: <i>„Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie.“</i> [2]</p> <p>Zu der im IQWiG-Bericht im Weiteren aufgeführten Begründung <i>„Aus Leitlinien geht nicht hervor, dass bei vorbehandeltem multiplem Myelom eine Dexamethason-Dosierung außerhalb des Zulassungstatus anzuwenden sei.“</i> ist ergänzend anzumerken, dass die aktuelle Leitlinie zur Behandlung des Multiplen Myelom keine expliziten Empfehlungen für die therapeutische Dosierung einzelner Substanzen macht. Für Dexamethason wird in der Leitlinie zwischen niedrig- und hochdosiert unterschieden, jedoch ebenfalls ohne konkrete Dosierungsempfehlungen und immer nur in Zusammenhang mit der Empfehlung für den Einsatz im Rahmen von Kombinationstherapien. [2] Wie bereits ausgeführt, postuliert die Leitlinie die Vermeidung belastender Therapienebenwirkungen als ein Bestandteil des Behandlungsziels [2], so dass eine Dosisvariation nebenwirkungsreicher Einzelsubstanzen in einem Kombinationsregimen therapeutisch sinnvoll sein kann.</p> <p>In den beiden Studienarmen der zur Nutzenbewertung vorgelegten ELOQUENT 2 Studien war Dexamethason nahezu äquivalent dosiert worden. Entsprechend ist davon auszugehen, dass die in der Studie beobachteten therapeutischen Effektunterschiede zwischen den beiden Studienarmen nicht wesentlich durch die Dexamethason Gabe bedingt sein können.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im vorliegenden zu bewertenden Anwendungsgebiet ist der alleinige therapeutische Effekt von Dexamethason als vergleichsweise gering einzustufen. Verschiedene RCTs belegen die statistisch signifikante Überlegenheit der Therapiekombinationen von Dexamethason mit neueren Substanzen, gegenüber einer Monotherapie mit Dexamethason. [3-5] Entsprechend empfehlen die Leitlinien zur Behandlung des Multiplen Myeloms den Einsatz von Dexamethason in Therapiekombinationen. [2] Eine Dexamethason Monotherapie ist auch bei Hochdosierung den Kombinationstherapien mit anderen Substanzen erwiesenermaßen unterlegen. [3] Die Monotherapie mit hochdosiertem Dexamethason wird nur noch für einen kleineren Teil der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet des fortgeschrittenen Multiplen Myeloms individuell als eine Therapieoption erachtet und auch für diese Teilpopulation wurde vom G-BA festgestellt, dass einer Kombinationstherapie mit Pomalidomid und Dexamethason einen höheren therapeutischen Nutzen aufweist als eine hochdosierte Dexamethason Monotherapie. [6]</p> <p>Aus dem als vergleichsweise gering einzustufenden therapeutischen Potential von Dexamethason in der Behandlung des Multiplen Myeloms (siehe oben - empfohlen nur in Kombinationstherapie sowie nur noch bedingt als hochdosierte Monotherapie) lässt sich rückschließen, dass ein durch die Niedrigdosierung von Dexamethason im ELOQUENT 2 Studienvergleichsarm möglicherweise bedingtes Verzerrungspotential als niedrig angesehen werden kann. In jedem Fall ist die Richtung einer möglichen Verzerrung abschätzbar. Muss durch die niedrigere Dosierung des Dexamethason eine geringere therapeutische Wirkung im Studienvergleichsarm unterstellt werden, bedeutet dies, dass die relative Wirksamkeit des Verum-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>arms überschätzt werden könnte ebenso wie das relative Schadenspotential, da das relative Schadenspotential im Vergleichsarms unterschätzt werden könnte. Daher ist die im vorliegenden IQWiG Bericht für die fehlende Eignung des Studiendesigns für die Nutzenbewertung als Begründung angeführte Aussage <i>„Die Richtung einer möglichen Verzerrung durch das nicht zulassungskonforme Dosierungsschema im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 (unterdosierte und nicht pulsiert) anstelle des zugelassenen Schemas ist nicht abschätzbar.“</i> (Anmerkung: Unterstreichung durch den Stellungnehmer) nicht zutreffend.</p> <p>Die im IQWiG Bericht für die fehlende Eignung der ELOQUENT 2 Studie für die Nutzenbewertung angeführte abschließende Begründung <i>„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.“</i> (Anmerkung: Unterstreichung durch den Stellungnehmer) ist ebenfalls abwegig. Die Schlussfolgerung, dass das Studiendesign eine Art Placebovergleich angestrebt hätte, ist nicht nachvollziehbar. Die Auswahl einer gängigen Standardtherapie als Studienvergleichsarms (hier: Lenalidomid plus Dexamethason) entsprechen dem Design und der Umsetzung einer randomisierten, aktiv-kontrollierten Vergleichsstudie.</p> <p><b>Fazit:</b> Die im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren zu erörternde Frage ist nicht, ob die vorliegende Studie ELOQUENT 2 placebo-kontrolliert ist oder nicht, sondern alleinig, in welchem Umfang ein Verzerrungspotential durch die Protokollvorgaben für das Dexamethasondosierungsschema im Studienvergleichsarm bestehen könnte</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>In der Gesamtwürdigung der Ergebnisse stehen einem Vorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason hinsichtlich des Gesamtüberlebens, insbesondere bei Patienten mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung, ein Nachteil in der Kategorie Nebenwirkungen für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) gegenüber. Der Überlebensvorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, wird auch vor dem Hintergrund eines vermehrten Auftretens schwerer UE der CTCAE Grade 3 oder 4, als relevant bewertet. Insgesamt stellen die negativen Effekte die positiven Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben damit nicht infrage.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Es handelt sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, die insbesondere durch einen moderaten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens erreicht wird.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Bei der durch den pharmazeutischen Unternehmer zur Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab vorgelegten ELOQUENT 2 Studie han-</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und wie dieses bei der Interpretation der Studienergebnisse auf Endpunktebene zu bewerten ist. Wegen des erwiesenermaßen vergleichsweise geringeren therapeutischen Effekts der Einzelsubstanz Dexamethason ist durch das gewählte nicht zulassungskonforme Dexamethasondosierungsschema im ELOQUENT 2 Studienvergleichsarm (Kombination von Lenalidomid und Dexamethason) von einem eher niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene auszugehen, wobei der relative Effekt von Elotuzumab hinsichtlich Wirksamkeit aber auch hinsichtlich Schadenspotential überschätzt werden könnte.</p> <p>In Konsequenz sollte die Nutzenbewertung auf Basis der aus der ELOQUENT 2 Studie zu patienten-relevanten Endpunkte verfügbaren Evidenz vorgenommen werden, analog der Vorgehensweise im Nutzenbewertungsverfahren Ipilimumab. In diesem Nutzenbewertungsverfahren konnte, trotz Vorliegen von nicht-zulassungskonformen Therapiegegebenheiten in Studienvergleichsarmen, eine sachgerechte Bewertung auf Basis der verfügbaren Studienergebnisse zu patienten-relevanten Endpunkten unter Berücksichtigung der besonderen Gegebenheiten vorgenommen werden. [7,8]</p>	<p>delt es sich um eine offene Studie. Es liegt für alle Endpunkte, außer für das Gesamtüberleben, ein hohes Verzerrungspotenzial vor.</p> <p>Die Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG PS zeigt einen Vorteil für Patienten mit einem ECOG PS von 2 und damit schwererer Ausprägung der Erkrankung. Patienten mit einem ECOG von 2 waren jedoch nur zu 7,5 % in der Interventionsgruppe bzw. 10,5 % in der Kontrollgruppe in die Studie eingeschlossen. Die beschriebene Effektmodifikation stellt damit eine Unsicherheit dar, in welchem Ausmaß die Ergebnisse der ELOQUENT 2 Studie auf die Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet übertragbar sind. Die Subgruppenanalyse zeigt für dieses Merkmal jedoch die gleiche Effektrichtung auf. Des Weiteren waren für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ keine Auswertungen möglich, da für beide Datenschnitte unvollständige Daten zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vorlagen.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>In der zusammenfassenden Würdigung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass sich für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ergibt.</p>
<p>Im IQWiG Bericht Nr.426 wird auf Seite 23 angemerkt „Die Größe der Zielpopulation ist aufgrund der methodischen Mängel nicht abschließend zu bewerten.“ Hierzu ist anzumerken, dass der pharma-</p>	<p><b><u>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in-</u></b> <b><u>frage kommenden Patientengruppen</u></b></p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
zeutische Unternehmer im Dossier Modul 3A die Größe der GKV-Population auf 5.269 bis 6.004 Patienten schätzt. [9] Diese Schätzung liegt im Ergebnis im Rahmen der Größenordnung der vom G-BA für das zu bewertende Anwendungsgebiet angenommenen Anzahl Patienten in der Zielpopulation von insgesamt 4.700-7.000. [10]	Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.  Mit Beschluss vom 2. Juni 2016 wurde für den Wirkstoff Carfilzomib in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet die Größe der Zielpopulation als plausibel angesehen. Im Sinne eines konsistenten Vorgehens wird die dort angegebene Zahl auch in diesem Verfahren zugrunde gelegt.

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## Literaturverzeichnis

1. Celgene. 2016. Fachinformation Revlimid® Hartkapseln. Stand August 2016.
2. Kortüm M, Einsele H, Driessen C, Gunsilius E, Kröger N, Kropff M, Liebisch P, Ludwig H, Naumann R, Peest D, Taverna C, Wörmann B, Goldschmidt H. Multiples Myelom Leitlinie. Berlin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2013 [Zuletzt aktualisiert 2013; abgerufen am 14.09.2016]; Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>
3. San Miguel J, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Banos A, Oriol A, Alegre A, Chen C, Cavo M, Garderet L, Ivanova V, Martinez-Lopez J, Belch A, Palumbo A, Schey S, Sonneveld P, Yu X, Sternas L, Jacques C, Zaki M, Dimopoulos M. 2013. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14(11);1055-66.
4. Scott K, Hayden PJ, Will A, Wheatley K, Coyne I 2016. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD010816. DOI: 10.1002/14651858.CD010816.pub2.
5. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau J, Dmoszynska A, San Miguel J, Hellmann A, Facon T, Foa R, Corso A, Masliak Z, Olesnyckyj M, Yu Z, Patin J, Zeldis JB, Knight RD for the Multiple Myeloma (010) Study Investigators. 2007. Lenalidomide plus Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *New Engl J Med* 357(2);2123-32.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss 2016. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pomalidomid. (Stand: 17.03.2016). [Abgerufen am 14.09.2016]; Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2533/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Pomalidomid\\_D-193\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2533/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_BAnz.pdf)
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2012. IQWiG-Berichte – Nr. 130: Ipilimumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. (Stand 27.04.2012); [Abgerufen am 15.09.2016]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-108/2011-08-01-D-014\\_Ipilimumab\\_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-108/2011-08-01-D-014_Ipilimumab_IQWiG-Nutzenbewertung.pdf)
8. Gemeinsamer Bundesausschuss 2012. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ipilimumab. (Stand 02.08.2012); [Abgerufen am 15.09.2016]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1542/2012-08-02\\_AM-RL-XII\\_Ipilimumab\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1542/2012-08-02_AM-RL-XII_Ipilimumab_BAnz.pdf)
9. Bristol-Myers Squibb 2016. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Elotuzumab Modul3A. (Stand: 30.05.2016); [Abgerufen am 15.09.2016]; Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1491/2016-05-30\\_Modul3A\\_Elotuzumab\\_2016-06-07.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1491/2016-05-30_Modul3A_Elotuzumab_2016-06-07.pdf)

10. Gemeinsamer Bundesausschuss 2016. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib. 2016. (Stand 02.06.2016); abgerufen am 15.09.2016]. Ab-rufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2606/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Carfilzomib\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2606/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_BAnz.pdf)

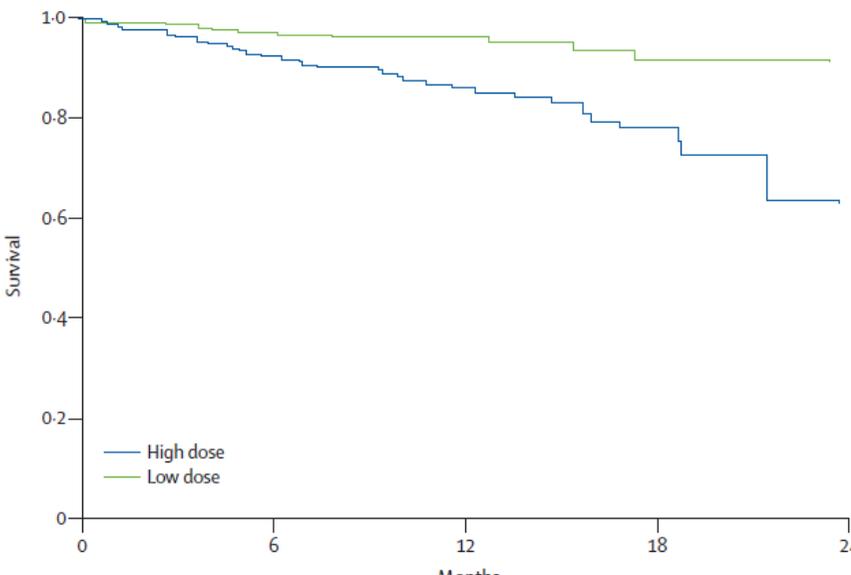
## 5.5 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	21. September 2016
Stellungnahme zu	Elotuzumab / Empliciti®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Dosierung von Dexamethason im Vergleichsarm</b></p> <p>Das IQWiG stuft die zulassungsrelevante Studie ELOQUENT 2 aufgrund des Dosierungsschemas von Dexamethason im Vergleichsarm als nicht geeignet ein. Dem kann nicht gefolgt werden.</p> <p>In der IQWiG Dossierbewertung wird kritisiert, dass das Dosierungsschema von Dexamethason im Vergleichsarm nicht der Fachinformation von Lenalidomid (in Kombination mit Dexamethason) entspreche und daher nicht zulassungskonform sei (IQWiG Dossierbewertung, S. 4f., S. 8ff.).</p> <p>Im Kontrollarm der ELOQUENT 2-Studie wurde Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason verabreicht. Die Dexamethason Dosierung betrug 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-tägigen Zyklus. Hierbei handelt es sich um die angemessene Dosierung von Dexamethason, da diese</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. die bestmögliche Effektivität und Sicherheit erzielt und</li><li>2. dem anerkannten medizinischen Standard entspricht.</li></ol> <p><b>1. Effektivität und Sicherheit</b></p> <p>Niedrigdosiertes Dexamethason zeigte sich in einer großen Phase III-Studie, die Lenalidomid in Kombination mit hochdosiertem Dexamethason im Vergleich zu niedrigdosiertem Dexamethason bei neu-diagnostizierten Patienten prüfte, bezüglich der Effektivität und insbesondere auch der Verträglichkeit als überlegene Dosierung (Rajkumar</p>	<p>Die Ergebnisse der Studie ELOQUENT 2 wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason berücksichtigt.</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, wurde Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason benannt.</p> <p>Jedoch war in der ELOQUENT 2 Studie für die Kontrollgruppe (Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason), abweichend von den in der Fachinformation von Lenalidomid empfohlenen Tagesdosen von 40 mg Dexamethason oral einmal täglich an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen der Therapie und anschließend 40 mg einmal täglich an den Tagen 1-4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus, eine niedrigere Dosierung von 40 mg oral 1-mal wöchentlich vorgegeben. Damit beträgt die Gesamtdosis von Dexamethason in der Studie ELOQUENT 2 in der Vergleichsgruppe nur 160 mg pro Zyklus, während gemäß Fachinformation in den ersten 4 Zyklen Dexamethason mit insgesamt 480 mg pro Zyklus dosiert werden soll. Darüber hinaus wird in der Studie ELOQUENT 2 Dexamethason</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
<p>et al. 2010; Rajkumar et al. 2011). Die 1-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug unter niedrigdosiertem Dexamethason 96 % (95 %-KI [94; 99]) und unter hochdosiertem Dexamethason 87 % (95 %-KI [81; 93]). Auch in der 2-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit bestätigte sich die Überlegenheit von niedrigdosiertem Dexamethason (vgl. Abbildung 1) (Rajkumar et al. 2010).</p>  <table border="1" data-bbox="134 1197 1099 1276"> <thead> <tr> <th colspan="2">Number at risk</th> <th colspan="5">Months</th> </tr> <tr> <th></th> <th></th> <th>0</th> <th>6</th> <th>12</th> <th>18</th> <th>24</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>High dose</td> <td>223</td> <td>179</td> <td>103</td> <td>37</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Low dose</td> <td>221</td> <td>192</td> <td>103</td> <td>37</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abbildung 1: Gesamtüberleben der Patienten mit Lenalidomid und hoch- bzw. niedrigdosiertem Dexamethason Quelle: Rajkumar et al. 2010</p>	Number at risk		Months							0	6	12	18	24	High dose	223	179	103	37	0	0	Low dose	221	192	103	37	0	0	<p>oral 1-mal wöchentlich verabreicht und nicht an 4 aufeinanderfolgenden Tagen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Sachverständigen im vorliegenden Verfahren lässt sich feststellen, dass die laut Fachinformation vorgeschriebene Dexamethason-Dosierung im deutschen Versorgungsalltag nicht mehr regelhaft angewendet wird.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der ELOQUENT 2 Studie zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Elotuzumab heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Vergleich eingesetzte Dexamethason bezüglich der Dosierung nicht fachinformationskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit in diesem Anwendungsgebiet abgeleitet werden.</p>
Number at risk		Months																											
		0	6	12	18	24																							
High dose	223	179	103	37	0	0																							
Low dose	221	192	103	37	0	0																							

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 19,1 Monate bei Patienten, die Lenalidomid in der Kombination mit hochdosiertem Dexamethason erhielten versus 25,3 Monate bei Patienten, die mit Lenalidomid in der Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason behandelt wurden (<math>p=0,026</math>). Die beobachteten Toxizitäten waren im hochdosiertem Dexamethason-Arm deutlich höher als im Vergleichsarm (52 % vs. 35 % Patienten mit <math>\geq</math>Grad 3 Toxizitäten in den ersten vier Monaten) und mehr Patienten brachen die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab als im niedrigdosiertem Dexamethason-Arm (27 % vs. 19 %) (Rajkumar et al. 2011).</p> <p>Diese Effektivitäts- und Verträglichkeitsunterschiede bei neudiagnostizierten Patienten legen nahe, dass rezidierte Patienten von einer niedrigeren Dexamethason-Dosis profitieren.</p> <p><b>2. Anerkannter medizinischer Standard</b></p> <p>Zudem entspricht die Dosierung von Dexamethason dem aktuell anerkannten medizinischen Standard (Stiftung für ein Therapiezentrum für Knochenmarkkrebs 2011, Fouquet et al. 2013) – anders als vom IQWiG in der Nutzenbewertung aufgeführt (S. 9).</p> <p>Insbesondere bei Rezidivpatienten, die in der Regel fragiler sind und intensiver vorbehandelt wurden, führt das niedrigdosierte Dexamethason zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, was unter anderem auch in der mündlichen Anhörung von Carfilzomib durch die Fachgesellschaft bestätigt wurde (G-BA 2016).</p> <p>Aus methodischer Sicht ist der Verweis auf die Wirksamkeit der pulsiereten Gabe von Steroiden des IQWiG (S. 13) nicht adäquat. Es kann dieser Argumentation nicht gefolgt werden, da sich die herangezogenen</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und zitierten Quellen nicht direkt auf die Indikation des multiplen Myeloms beziehen und keine Schlussfolgerungen auf die Gabe von Dexamethason im hier betrachteten Anwendungsgebiet zulassen. Zudem ist die Aktualität der zitierten Quellen insbesondere Pentikäinen 1984 zu hinterfragen. Die Übertragbarkeit der Publikation von Sinha und Bagga 2008, die die Gabe von Steroiden bei Kindern untersucht, ist zudem nicht gegeben bzw. belegt.</p> <p>Die in der ELOQUENT 2-Studie im Vergleichsarm Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason eingesetzte Dosierung von Dexamethason ist somit dazu geeignet, das Ausmaß des Zusatznutzens zu bewerten.</p>	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## Literaturverzeichnis

1. Fouquet G., Tardy S., et al. 2013. Efficacy and safety profile of long-term exposure to lenalidomide in patients with recurrent multiple myeloma. *Cancer*, 119(20): 3680-3686.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Carfilzomib. 25.04.2016. [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-204/2016-04-25\\_Wortprotokoll\\_end\\_Carfilzomib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-204/2016-04-25_Wortprotokoll_end_Carfilzomib.pdf).
3. Rajkumar S.V., Jacobus S., et al. 2010. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomized controlled trial. *Lancet Oncology*, 11: 29-37.
4. Rajkumar S.V., Harousseau J.L., et al. 2011b. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood*, 117(18): 4691-4695.
5. Stiftung für ein Therapiezentrum für Knochenmarkkrebs. 2011. Multiples Myelom. Stand der Information April 2016. [http://szpiczak.org/lang/prezentacje/rok\\_2011/standardy\\_decz.pdf](http://szpiczak.org/lang/prezentacje/rok_2011/standardy_decz.pdf).

**5.6 Stellungnahme der Universitätsklinik Tübingen und Universitätsklinik Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg**

Datum	22. September 2016
Stellungnahme zu	Elotuzumab/Empliciti®
Stellungnahme von	<p><b>Prof. Dr. med. Katja Weisel</b>  <i>Universitätsklinik Tübingen  Medizinische Klinik II  Otfried-Müller-Straße 10  72076 Tübingen  katja.weisel@med.uni-tuebingen.de</i></p> <p><b>Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt</b>  <i>Universitätsklinik Heidelberg und Nationales Centrum für  Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg  Medizinische Klinik V  Im Neuenheimer Feld 410  69120 Heidelberg  Hartmut.Goldschmidt@med.uni-heidelberg.de</i></p> <p>als Sachverständige der medizinischen Wissenschaft</p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In keiner hämatologischen Systemerkrankung hat es so wesentliche Neuerungen in der Therapie in der letzten Dekade gegeben, wie beim Multiplen Myelom. Dies spiegelt sich auch in einer nachhaltigen Verbesserung der Prognose für sowohl Patienten bis 70 Jahre, die auch regelhaft eine Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation erhalten, wider, als auch zuletzt erstmals bei der älteren Patientengruppe, die sich für einen Hochdosistherapie nicht mehr eignet. So beträgt das mediane Überleben von Patienten, die jünger sind als 65 Jahre derzeit etwa 10 Jahre (Sonneveld <i>et al.</i>, 2013), das mediane Überleben von Patienten, die älter sind als 65 Jahre, wurde zuletzt 2014 mit 6.1 Jahren publiziert (Kumar <i>et al.</i>, 2014), von einer weiteren kontinuierlichen Verbesserung der Daten ist auszugehen. Diese Entwicklung ist ein Resultat der konsequenten und raschen Anwendung der neuen Substanzen in der Myelomtherapie. Bis heute bleibt das Multiple Myelom jedoch meist eine unheilbare Erkrankung. Nahezu alle Patienten erleben nach einer Erstbehandlung mit unterschiedlich lange anhaltender Remissionsdauer ein Rezidiv. Die Erkrankung setzt sich dann mit weiteren Rezidiven fort, bis Sie letztlich in einer refraktären Therapiesituation mündet. Für die ersten Rezidive nach Erstbehandlung wird versucht, in der Regel durch eine dauerhafte Behandlung bis zum erneuten Progress, eine Chronifizierung der Erkrankung zu ermöglichen. Gelingt zu diesem Zeitpunkt erneut eine effektive Kontrolle der Myelomerkrankung, ermöglicht dies den betroffenen Patienten ein weitgehend normales und relativ unabhängiges Leben zu führen. In Deutschland erhält die Mehrheit der Patienten in der Erstlinientherapie eine Bortezomib-haltige Therapie und im ersten oder zweiten Erkrankungsrezidiv eine Kombinationstherapie aus Lenalidomid und Dexamethason.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>thason.</p> <p>In der Rezidivbehandlung (ab 1. Rezidiv) wurden in den vergangenen 2 Jahren eine erhebliche Anzahl an prospektiv, randomisierten, internationalen Phase III Studien durchgeführt, die neue Substanzkombinationen gegen die bis dato gültige Standardtherapie und nach den Kriterien des GBA auch zweckmäßige Vergleichstherapie (Bortezomib + Dexamethason oder Lenalidomid + Dexamethason) geprüft haben und die bereits in das Nutzenbewertungsverfahren eingetreten sind, dieses durchlaufen haben oder zum Teil noch eintreten werden.</p> <p>Es handelt sich um folgende bisher publizierte Studien:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason versus Lenalidomid + Dexamethason - ASPIRE Studie (Stewart <i>et al.</i>, 2015)</li><li>2. Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason versus Lenalidomid + Dexamethason – ELOQUENT-2 Studie (Lonial <i>et al.</i>, 2015)</li><li>3. Ixazomib + Lenalidomid + Dexamethason versus Lenalidomid + Dexamethason – TOURMALINE MM01 (Moreau <i>et al.</i>, 2016) Studie</li><li>4. Panobinostat + Bortezomib + Dexamethason versus Bortezomib + Dexamethason - PANORAMA Studie (Richardson <i>et al.</i>, 2016)</li><li>5. Carfilzomib + Dexamethason versus Bortezomib + Dexamethason – ENDEAVOR Studie (Dimopoulos <i>et al.</i>, 2016; Palumbo <i>et al.</i>, 2016)</li><li>6. Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason versus Bortezomib + Dexamethason – CASTOR Studie (Palumbo <i>et al.</i>, 2016)</li></ol> <p>Um den Mehrwert einer Dreifachkombination gegen eine Zweifachkom-</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bination einwandfrei zu prüfen, muss die Dosierung der zugrundeliegenden Zweifachkombination erstens in beiden Armen gleich sein und zweitens dem zum Zeitpunkt der klinischen Prüfung bestehenden klinischen Standard entsprechen. 3 der oben genannten Studien haben Lenalidomid und Dexamethason als Standardarm gewählt (eine vierte mit Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason versus Lenalidomid + Dexamethason – POLLUX Studie, basiert auf dem gleichen Standardarm, wurde bislang aber nur als Abstract veröffentlicht).</p> <p>Seit der Publikation der prospektiv-randomisierten Studie mit Lenalidomid + niedrig-dosiertes Dexamethason versus Lenalidomid + hoch-dosiertes Dexamethason für die Erstbehandlung des Myeloms mit einem signifikanten Kurzzeit-Überlebensvorteil für den Studienarm mit dem niedrigdosierten Dexamethason aufgrund einer deutlich geringeren Toxizität wurde die Kombination aus Lenalidomid + Dexamethason sowohl in der Erstbehandlung als auch im Rezidiv ausschließlich im klinischen Alltag in diesem Therapieschema (40 mg Dexamethason 1 x wöchentlich = 160 mg pro Monat als Kumulativdosis) eingesetzt (Rajkumar <i>et al.</i>, 2010). Ein Überlebensvorteil kann und darf nicht ignoriert werden, auch wenn die Studienpopulation hier neu diagnostizierte Patienten und nicht Rezidivpatienten waren. Die erhebliche, insbesondere auch lebensqualitätseinschränkende Toxizität von hochdosiertem Dexamethason wurde schon mehrfach durch uns als Sachverständige in anderen Verfahren herausgestellt. Erneut sehen wir uns aber nun dem Phänomen gegenüber, dass eine Anpassung der Fachinformation aufgrund der Prüfung in einer anderen Patientenpopulation nicht erfolgt ist. Aufgrund des nach Publikation der Daten aber bekannten Überlebensnachteils für die Kombination aus Lenalidomid und hoch-dosiertem Dexamethason hätte man aber allein aus ethischen Gründen keine weitere Studie in der Rezidivpopulation durchführen können, auch hätte diese Studie in praxi nie Patienten rekrutiert. 4 Phase III Studien im Rezidiv, die</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>diese niedrig-dosierte Dexamethason-Dosis jedoch als Standard wählen, zeigen, dass es unzweifelhaft der gültige therapeutische Standard ist. Niemand, auch nicht in Deutschland, wählt in der Kombination mit Lenalidomid eine andere Dexamethasondosis, es ist sogar inzwischen regelhaft so, dass bei Patienten &gt; 75 Jahre die Dexamethasondosis weiter reduziert wird, in der Regel halbiert. Der neue Standard ist auch in der Tatsache umgesetzt, dass die Zulassungserweiterung für die Erstbehandlung mit der niedrig-dosierten Dexamethasondosis erfolgt ist.</p> <p>In der im vorliegenden Verfahren Nutzenbewertung des IQWiG wird festgestellt, dass „...Die Studie ELOQUENT 2 ist aufgrund des nicht zulassungsgemäßen Dosierungsschemas von Dexamethason im Vergleichsarm nicht geeignet [ist], um Aussagen zum Zusatznutzen von Elotuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten....“.</p> <p>Als Sachverständige müssen wir diese Bewertung mit großer Befremdung zur Kenntnis nehmen: Konkret bedeutet dies, dass aufgrund eines in der Fachinformation befindlichen, veralterten, einen belegten Überlebensnachteil habenden Dosierungsschemas die Bewertung einer innovativen Substanz, die in einer großen, multinationalen Phase III Studie, an der mehr als 600 Patienten teilgenommen haben, ob ihrer Bedeutung getestet wurde, schlichtweg nicht durchgeführt wird. Dies wird in keiner Weise der Bedeutung des Nutzenbewertungsverfahrens, der Bewertung eines neuen Medikaments und auch nicht den an einer unheilbaren Erkrankung leidenden Patienten, deren Prognoseverbesserung nachweislich mit der konsequenten Anwendung und Zulassung neuer therapeutischer Optionen gekoppelt ist, gerecht. Als Sachverständige ist es in einer</p>	<p>Die Ergebnisse der Studie ELOQUENT 2 wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason berücksichtigt.</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, wurde Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason benannt.</p> <p>Jedoch war in der ELOQUENT 2 Studie für die Kontrollgruppe (Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason), abweichend von den in der Fachinformation von Lenalidomid empfohlenen Tagesdosen von 40 mg Dexamethason oral einmal täglich an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen der Therapie und anschließend 40 mg einmal täglich an den Tagen 1-4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus, eine niedrigere Dosierung von 40 mg oral 1-mal wöchentlich vorgegeben. Damit beträgt die Gesamtdosis von</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>solchen Situation darüber hinaus nicht mehr möglich, den GBA angemessen bezüglich einer Einordnung einer Substanz in ihrem wirklichen Zusatznutzen, zu unterstützen, was uns ein wichtiges Anliegen ist. In diesem konkreten Fall kommt noch dazu, dass aufgrund des Status der zu bewertenden Substanz als Orphan Drug oder Nicht-Orphan Drug der gewählte Standardarm mit Lenalidomid und Dexamethason eine andere Bedeutung bekommt, als z.B. im Orphan-Drug Verfahren für Carfilzomib, das die gleiche Patientenpopulation betrifft. Dies führt zu einer zusätzlichen Verzerrung.</p> <p>Wir können daher als Sachverständige nur nachhaltig an alle Beteiligten appellieren, das Nutzenbewertungsverfahren nicht durch unangemessenes Beharren auf veralteten Dosierungen einer Standardtherapie und fehlender Bewertung der eigentlich zu prüfenden Substanz ad absurdum zu führen.</p> <p>Die German-speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) hat zur Evaluation der Rolle der autologen Transplantation nach Hochdosistherapie im Rezidiv des Myeloms eine Studie „ReLapSE“ im Jahr 2010 initiiert (EudraCT Nr. 2009-013856-61 (Baertsch <i>et al.</i>, 2016). In dieser Investigator-initiierten Studie wurde auf Grund der bereits 2010 vorliegenden Daten zur Toxizität des hochdosierten Dexamethasons auf die wöchentliche Gabe von 40 mg Dexamethason reduziert.</p> <p>Elotuzumab (Empliciti®) ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen SLAM-F7 gerichtet ist. Elotuzumab ist nicht nur der erste monoklonale Antikörper, der in die Myelomtherapie Einzug gehalten hat, er hat auch ein durch einen dualen Wirkungsmechanismus bisher einzigartigen Wirkmechanismus: Elotuzumab führt nicht nur zur Antikörpervermittelten Toxizität gegen die Myelomzelle, sondern über das gleiche</p>	<p>Dexamethason in der Studie ELOQUENT 2 in der Vergleichsgruppe nur 160 mg pro Zyklus, während gemäß Fachinformation in den ersten 4 Zyklen Dexamethason mit insgesamt 480 mg pro Zyklus dosiert werden soll. Darüber hinaus wird in der Studie ELOQUENT 2 Dexamethason oral 1-mal wöchentlich verabreicht und nicht an 4 aufeinanderfolgenden Tagen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Sachverständigen im vorliegenden Verfahren lässt sich feststellen, dass die laut Fachinformation vorgeschriebene Dexamethason-Dosierung im deutschen Versorgungsalltag nicht mehr regelhaft angewendet wird.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der ELOQUENT 2 Studie zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Elotuzumab heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Vergleich eingesetzte Dexamethason bezüglich der Dosierung nicht fachinformationskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit in diesem Anwendungsgebiet abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zielantigen zur Aktivierung der NK-Zellen, so dass es zu einer immuno-onkologischen Kontrolle der Myelomerkrankung kommt. Schaut man auf die Daten der ELOQUENT-2 Studie, so zeigt sich die Besonderheit dieser Therapie in 2 wesentlichen Punkten: Trotz relativ geringer Rate an kompletten Remissionen kommt es zur nachhaltigen Progressionsfreiheit, indem eine immunologische Kontrolle des Myeloms gelingt. Hierbei werden keine Resistenzen erzeugt, sondern der erneute Progress in der Dynamik verlangsamt, in dem die Zeit bis zur nächsten Therapie dem progressionsfreien Überleben überlegen und mehr als 1 Jahr länger als im Standardarm ist. Ein zweites wesentliches Charakteristikum ist die nahezu fehlende Toxizität der Therapie. Elotuzumab addiert keine klinisch relevante Toxizität zur Kombinationstherapie bestehend aus Lenalidomid + Dexamethason oder anderen Kombinationsregimen. Die Fähigkeit, nachhaltige Remissionen zu induzieren ohne signifikante Toxizität zu addieren hat dazu geführt, dass Elotuzumab bereits in der ersten Therapielinie in klinischen Studien geprüft wird. Auch unsere GMMG-Studiengruppe hat Elotuzumab in die derzeitige Therapiestudie zur Erstbehandlung des Multiplen Myeloms integriert (GMMG-HD6 Studie, Eudra-CT Nr. 2014-003079-40). Dies unterstreicht, dass der Substanz eine wesentliche Rolle für die Myelomtherapie beigemessen wird.</p>	<p><u>Fazit</u></p> <p>In der zusammenfassenden Würdigung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass sich für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ergibt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4, 2. Abschnitt	<p>Die Studie ELOQUENT-2 untersucht die Hinzunahme von Elotuzumab zu Lenalidomid + Dexamethason im Vergleich zur Leitliniengerechten Therapie mit Lenalidomid + Dexamethason. Die Standardtherapie bestehend aus Lenalidomid + Dexamethason wurde in beiden Armen in Dosis und Applikationsschema gleich verabreicht. Somit ist ein optimaler Vergleich der beiden Therapiearme gegeben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: „Die Studie ELOQUENT 2 wählt den derzeit gültigen klinischen Therapiestandard zur Dosierung und Applikation von Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid und ist daher geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Elotuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.“</p>	Siehe vorheriger Kommentar.
4, Abschnitt 3	<p>Dexamethason wird in beiden Therapiearmen „pulsweise“, d.h. nicht kontinuierlich täglich verabreicht. Die Bezeichnung „pulsweise“ nur für die 4-tägige Applikation von Dexamethason zu wählen, ist medizinisch nicht korrekt. Die Dexamethasondosis ist in beiden Therapiearmen gleich.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: „Das Dosierungsschema von Dexamethason unterscheidet sich</p>	Siehe vorheriger Kommentar.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nicht in den beiden Therapiearmen. Das Dosierungsschema im Interventionsarm nicht jedoch im Vergleichsarm der Studie ELO-QUENT 2 entspricht den Vorgaben der Fachinformation, das Dosierungsschema im Standardarm entspricht aber der gültigen internationalen und nationalen Praxis.	
4, Punkt 3	<p>Die gewählte Dexamethasondosis entspricht dem gültigen internationalen Standard. Für alle Zulassungsstudien im Rezidiv wurde dies auch so von den Oberbehörden jedes beteiligten Landes anerkannt. Für Canada ist eine Leitlinie diesbezüglich veröffentlicht (Reece et al., 2012).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: „Aus Leitlinien einzelner Länder sowie aus allen Expertenmeinungen muss festgestellt werden, dass bei vorbehandeltem multiplem Myelom die gleiche Dexamethason-Dosierung in Kombination mit Lenalidomid eingesetzt wird wie in der ersten Therapielinie gemäß der Zulassung eingesetzt.“</p>	Siehe vorheriger Kommentar.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5, Abschnitt 3	Diese Feststellung „Ziel der Nutzenbewertung ist die Untersuchung des Zusatznutzens von Elotuzumab ...“ ist wissenschaftlich unhaltbar und wird damit nicht kommentiert.  Vorgeschlagene Änderung: Dieser Absatz sollte entfallen.	Die genannte Ausführung findet sich nicht in der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason durch den G-BA wieder.
Ab Kapitel 2	Das Gutachten weist repetitiv auf die o.g. Punkte hin und richtet sich an den pU, so daß weiter spezifische Aspekte aus wissenschaftlicher Sicht nicht gegeben sind.	

## Literaturverzeichnis

- Baertsch, M. A., Schlenzka, J., Mai, E. K., Merz, M., Hillengass, J., Raab, M. S., Hose, D., Wuchter, P., Ho, A. D., Jauch, A., Hielscher, T., Kunz, C., Luntz, S., Klein, S., Schmidt-Wolf, I. G., Goerner, M., Schmidt-Hieber, M., Reimer, P., Graeven, U., Fenk, R., Salwender, H., Scheid, C., Nogai, A., Haenel, M., Lindemann, H. W., Martin, H., Noppeney, R., Weisel, K. & Goldschmidt, H. (2016). Rationale and design of the German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) trial ReLApSE: a randomized, open, multicenter phase III trial of lenalidomide/dexamethasone versus lenalidomide/dexamethasone plus subsequent autologous stem cell transplantation and lenalidomide maintenance in patients with relapsed multiple myeloma. *BMC cancer* **16**, 290.
- Dimopoulos, M. A., Moreau, P., Palumbo, A., Joshua, D., Pour, L., Hajek, R., Facon, T., Ludwig, H., Oriol, A., Goldschmidt, H., Rosinol, L., Straub, J., Suvorov, A., Araujo, C., Rimashevskaya, E., Pika, T., Gaidano, G., Weisel, K., Goranova-Marinova, V., Schwarzer, A., Minuk, L., Masszi, T., Karamanesht, I., Offidani, M., Hungria, V., Spencer, A., Orlowski, R. Z., Gillenwater, H. H., Mohamed, N., Feng, S., Chng, W. J. & Investigators, E. (2016). Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *The lancet oncology* **17**, 27-38.
- Kumar, S. K., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Gertz, M. A., Buadi, F. K., Pandey, S., Kapoor, P., Dingli, D., Hayman, S. R., Leung, N., Lust, J., McCurdy, A., Russell, S. J., Zeldenrust, S. R., Kyle, R. A. & Rajkumar, S. V. (2014). Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* **28**, 1122-1128.
- Lonial, S., Dimopoulos, M., Palumbo, A., White, D., Grosicki, S., Spicka, I., Walter-Croneck, A., Moreau, P., Mateos, M. V., Magen, H., Belch, A., Reece, D., Beksac, M., Spencer, A., Oakervee, H., Orlowski, R. Z., Taniwaki, M., Rollig, C., Einsele, H., Wu, K. L., Singhal, A., San-Miguel, J., Matsumoto, M., Katz, J., Bleickardt, E., Poulart, V., Anderson, K. C., Richardson, P. & Investigators, E.-. (2015). Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*.
- Moreau, P., Masszi, T., Grzasko, N., Bahlis, N. J., Hansson, M., Pour, L., Sandhu, I., Ganly, P., Baker, B. W., Jackson, S. R., Stoppa, A. M., Simpson, D. R., Gimsing, P., Palumbo, A., Garderet, L., Cavo, M., Kumar, S., Touzeau, C., Buadi, F. K., Laubach, J. P., Berg, D. T., Lin, J., Di Bacco, A., Hui, A. M., van de Velde, H., Richardson, P. G. & Group, T.-M. S. (2016). Oral ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine* **374**, 1621-1634.
- Palumbo, A., Chanan-Khan, A., Weisel, K., Nooka, A. K., Masszi, T., Beksac, M., Spicka, I., Hungria, V., Munder, M., Mateos, M. V., Mark, T. M., Qi, M., Schecter, J., Amin, H., Qin, X., Deraedt, W., Ahmadi, T., Spencer, A., Sonneveld, P. & Investigators, C. (2016). Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine* **375**, 754-766.
- Rajkumar, S. V., Jacobus, S., Callander, N. S., Fonseca, R., Vesole, D. H., Williams, M. E., Abonour, R., Siegel, D. S., Katz, M., Greipp, P. R. & Eastern Cooperative Oncology, G. (2010). 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. *The lancet oncology* **11**, 29-37.

- Richardson, P. G., Hungria, V. T., Yoon, S. S., Beksac, M., Dimopoulos, M. A., Elghandour, A., Jedrzejczak, W. W., Guenther, A., Nakorn, T. N., Siritanaratkul, N., Schlossman, R. L., Hou, J., Moreau, P., Lonial, S., Lee, J. H., Einsele, H., Sopala, M., Bengoudifa, B. R., Corrado, C., Binlich, F. & San-Miguel, J. F. (2016).** Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone in previously treated multiple myeloma: outcomes by prior treatment. *Blood* **127**, 713-721.
- Sonneveld, P., Goldschmidt, H., Rosinol, L., Blade, J., Lahuerta, J. J., Cavo, M., Tacchetti, P., Zamagni, E., Attal, M., Lokhorst, H. M., Desai, A., Cakana, A., Liu, K., van de Velde, H., Esseltine, D. L. & Moreau, P. (2013).** Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **31**, 3279-3287.
- Stewart, A. K., Rajkumar, S. V., Dimopoulos, M. A., Masszi, T., Spicka, I., Oriol, A., Hajek, R., Rosinol, L., Siegel, D. S., Mihaylov, G. G., Goranova-Marinova, V., Rajnics, P., Suvorov, A., Niesvizky, R., Jakubowiak, A. J., San-Miguel, J. F., Ludwig, H., Wang, M., Maisnar, V., Minarik, J., Bensinger, W. I., Mateos, M. V., Ben-Yehuda, D., Kukreti, V., Zojwalla, N., Tonda, M. E., Yang, X., Xing, B., Moreau, P., Palumbo, A. & Investigators, A. (2015).** Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England journal of medicine* **372**, 142-152.

## 5.7 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.09.2016
Stellungnahme zu	Elotuzumab (Empliciti®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Sebastian Werner, Dr. Andrej Rasch</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. September 2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Elotuzumab (Empliciti®) von Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA veröffentlicht.</p> <p>Elotuzumab ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA Bortezomib als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason festgelegt.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung insgesamt den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vom Hersteller vorgelegte Studie wurde vom IQWiG als nicht geeignet abgelehnt, mit der Begründung, dass Dexamethason im Kontrollarm nicht zulassungskonform angewendet wurde.</p>	
<p><b>Relevante Studie vom IQWiG nicht berücksichtigt</b></p> <p>Das IQWiG berücksichtigt die vom Hersteller vorgelegte Zulassungsstudie ELOQUENT 2 für die Zusatznutzenbewertung nicht.</p>	<p>Die Ergebnisse der Studie ELOQUENT 2 wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Studie untersuchte den Vergleich von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason) im zugelassenen Anwendungsgebiet von Elotuzumab (bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben).</p> <p>Das IQWiG begründet den Ausschluss der Studie mit dem nicht zulassungskonformen Dosierungsschemas von Dexamethason im Vergleichsarm, welches im Vergleich zu den Vorgaben der Fachinformation „unterdosiert und nicht pulsiert“ gegeben wurde. Das IQWiG argumentiert, dass aus Leitlinien nicht hervorgehe, dass eine Dexamethason-Dosierung außerhalb des Zulassungstatus anzuwenden wäre. Des Weiteren hätte der Hersteller auch nicht hinreichend sicher und plausibel nachgewiesen, dass die Ergebnisse anwendbar seien. Zudem sei die Richtung einer möglichen Verzerrung durch das nicht zulassungskonforme Dosierungsschema auch nicht abschätzbar.</p> <p>Wie im Herstellerdossier beschrieben, wurde die Vergleichstherapie bzw. die konkrete Anwendung von niedrig dosiertem Dexamethason im Rahmen des <b>Scientific Advice des CHMP</b> im Zulassungsprogramm von Elotuzumab abgestimmt und <b>festgelegt</b>. Die Wahl von niedrigdosiertem im Gegensatz zum „zulassungskonformen“ Dexamethason ist dabei dem Umstand geschuldet, dass sich in der Rezidivtherapie zu diesem Zeitpunkt Bortezomib oder Lenalidomid jeweils in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason bereits als neuer <b>Therapiestandard</b> etablierten und dies im Rahmen des Scientific Advice der Zulassungsbehörde auch</p>	<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, wurde Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason benannt.</p> <p>Jedoch war in der ELOQUENT 2 Studie für die Kontrollgruppe (Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason), abweichend von den in der Fachinformation von Lenalidomid empfohlenen Tagesdosen von 40 mg Dexamethason oral einmal täglich an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen der Therapie und anschließend 40 mg einmal täglich an den Tagen 1-4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus, eine niedrigere Dosierung von 40 mg oral 1-mal wöchentlich vorgegeben. Damit beträgt die Gesamtdosis von Dexamethason in der Studie ELOQUENT 2 in der Vergleichsgruppe nur 160 mg pro Zyklus, während gemäß Fachinformation in den ersten 4 Zyklen Dexamethason mit insgesamt 480 mg pro Zyklus dosiert werden soll. Darüber hinaus wird in der Studie ELOQUENT 2 Dexamethason oral 1-mal wöchentlich verabreicht und nicht an 4 aufeinanderfolgenden Tagen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Sachverständigen im vorliegenden Verfahren lässt sich feststellen, dass die laut Fachinformation vorgeschriebene Dexamethason-Dosierung im deutschen Versorgungsalltag nicht mehr regelhaft angewendet wird.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Da-</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>berücksichtigt wurde [1].</p> <p>Die Auffassung des CHMP zur Eignung von niedrig dosiertem Dexamethason (in Kombination mit Lenalidomid) als Therapiestandard spiegelt sich zudem in Studiendesigns anderer aktueller Zulassungsstudien im Anwendungsgebiet wider, beispielsweise in der Studie ASPIRE, in der der neue Wirkstoff <b>Carfilzomib</b> in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason mit Lenalidomid plus niedrigdosierten Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom verglichen wurde, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben [2]. Im Nutzenbewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff Carfilzomib hat der G-BA die Eignung der Vergleichstherapie und nachfolgend die Relevanz der entsprechenden Studie festgestellt [3].</p> <p><i>„Der in der Zulassungsstudie verwendete Komparator (Lenalidomid + Dexamethason) ist adäquat für die Therapie des Multiplen Myeloms mit mindestens einer vorangegangenen Therapie.“</i></p> <p>Die Bewertung des G-BA bezüglich der Relevanz der Vergleichstherapie bzw. der Studie insgesamt entspricht damit der Einschätzung der medizinischen Fachexperten, die in der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von Carfilzomib bestätigten, dass sich Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason als <b>Therapiestandard</b> etabliert und <b>in der Anwendung bewährt</b> hat [4].</p> <p>Da die im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren vom Hersteller vorgelegte Studie ELOQUENT 2 mit genau dieser Vergleichstherapie durchgeführt wurde, ist es aus der Sicht des vfa folge-</p>	<p>ten aus der ELOQUENT 2 Studie zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Elotuzumab heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Vergleich eingesetzte Dexamethason bezüglich der Dosierung nicht fachinformationskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit in diesem Anwendungsgebiet abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
richtig, diese Studie auch zur Zusatznutzenbewertung heranzuziehen. Die bestehende G-BA-Bewertung zum Wirkstoff <b>Carfilzomib</b> sowie die Aussagen der medizinischen Fachexperten zur praktischen Relevanz des Komparators (Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason) sprechen damit gegen die Bewertung des IQWiG. Der G-BA sollte eine erneute Bewertung der Relevanz der Studie ELOQUENT 2 unter Berücksichtigung der Feststellungen im Verfahren zu Carfilzomib vornehmen.	

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## Literaturverzeichnis

[1] Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA: Elotuzumab (EMPLICITI®): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Modul 4A (30.05.2016)

[2] Amgen GmbH: Carfilzomib (Kyprolis®): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Modul 4A (15.12.2015)

[3] Gemeinsamen Bundesausschuss: Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Vom 2. Juni 2016)

[4] Gemeinsamen Bundesausschuss: Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Carfilzomib – Stenografisches Wortprotokoll – (25. April 2016)

## 5.8 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	22. September 2016
Stellungnahme zu	Elotuzumab (multiples Myelom) Nr. 426, A16-32, Version: 1.0, Stand 29.08.2016
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das multiple Myelom (MM) zählt zu den reifen B-Zell-Neoplasien (1) und ist durch eine monoklonale Plasmazellvermehrung gekennzeichnet. Die klonalen Plasmazellen bilden Immunglobuline, die in der Mehrheit der Fälle als klonale Paraproteine im Serum oder Urin nachweisbar sind (2). Einer Schätzung des Robert Koch-Instituts zufolge werden im Jahr 2016 in Deutschland 3800 Männer und 3000 Frauen am MM erkranken (3). Das MM ist für 1 % der Krebserkrankungen in Deutschland verantwortlich (2). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 (Männer) bzw. 74 (Frauen) Jahren. Mit einer relativen Fünf-Jahres-Überlebensrate von 45 % bei Frauen und 48 % bei Männern hat das MM eine insgesamt eher ungünstige Prognose (3).</p> <p>Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit von Alter, Allgemeinzustand, Komorbidität sowie Eignung für eine autologe (oder evtl. allogene) Blutstammzelltransplantation. Für die medikamentöse Erstlinienbehandlung stehen verschiedene Therapieprotokolle zur Verfügung (2;4).</p> <p>Bei refraktärer Erkrankung, Progress oder Rezidiv kommen unterschiedliche Kombinationstherapien infrage. Hierzu zählen vor allem Lenalidomid oder Bortezomib, jeweils in Kombination mit Dexamethason und/oder (pegyliertem) Doxorubicin (4). Seit August 2013 steht ebenfalls Pomalidomid zur Verfügung, sowie seit November 2015 Carfilzomib.</p> <p>Elotuzumab ist ein humanisierter IgG1 monoklonaler Antikörper, der gerichtet ist gegen das „Signaling Lymphocytic Activation Molecule F7“ (SLAMF7), einen Glykoproteinrezeptor, der auf der Oberfläche von Myelomzellen, aber auch von normalen Plasmazellen, Natural-Killer(NK)-Zellen und einer Subgruppe anderer Immunzellen exprimiert</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wird. Der Wirkmechanismus des monoklonalen Antikörpers beruht sowohl auf einer antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität als auch auf einer Aktivierung von NK-Zellen (5).</p> <p>Elotuzumab wurde in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des MM bei Erwachsenen zugelassen, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.</p> <p>Dexamethason soll hierbei wie folgt dosiert werden:</p> <p>An Tagen, an welchen Elotuzumab verabreicht wird (Zyklus 1 und 2 an Tag 1, 8, 15, 22 und ab Zyklus 3 an Tag 1 und 15), soll Dexamethason einmal täglich 28 mg oral zwischen 3 und 24 Stunden vor der Elotuzumab-Infusion eingenommen werden.</p> <p>Zusätzlich sollen 8 mg Dexamethason als Prämedikation intravenös zwischen 45 und 90 Minuten vor jeder Elotuzumab-Infusion verabreicht werden.</p> <p>Ab Zyklus 3 soll Dexamethason an Tagen, an welchen Elotuzumab nicht verabreicht wird (Tag 8 und 22), in einer Dosierung von 40 mg oral eingenommen werden (6).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
IQWiG Dossier- bewertung, S. 3	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="295 735 1227 922"> <thead> <tr> <th data-bbox="295 735 472 767">Fragestellung</th> <th data-bbox="472 735 846 767">Anwendungsgebiet</th> <th data-bbox="846 735 1227 767">ZVT<sup>a,b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="295 767 472 922">1</td> <td data-bbox="472 767 846 922">in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben</td> <td data-bbox="846 767 1227 922">Bortezomib als Monotherapie oder Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder <b>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte ZVT. In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>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 ZVT in Betracht.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der vom G-BA festgelegten ZVT zu.</p> <p>Prinzipiell als ZVT in Betracht kommen (heute) auch beispielsweise die Kombination Carfilzomib mit Lenalidomid und Dexamethason und die autologe Blutstammzelltransplantation gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie, sofern Patienten für diese intensive Therapie geeignet sind und diese intensive Therapie zuvor noch nicht erhalten haben (etwa 50 % der Patienten in der ELOQUENT-2-Studie) (7).</p>	Fragestellung	Anwendungsgebiet	ZVT <sup>a,b</sup>	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 <b>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</b>	
Fragestellung	Anwendungsgebiet	ZVT <sup>a,b</sup>						
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 <b>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</b>						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 4, 7–13	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat Ergebnisse aus der zulassungsrelevanten Studie ELOQUENT 2 vorgelegt (7).</p> <p>Das IQWiG akzeptiert diese Studie nicht für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung, da die Dexamethason-Dosierung im Lenalidomid(L)+ Dexamethason(d)-Arm (Ld: Lenalidomid + low dose Dexamethason) nicht zulassungskonform erfolgt ist.</p> <p>Laut Fachinformation von Lenalidomid soll folgendes Schema angewendet werden: „Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1–4, 9–12 und 17–20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen der Therapie, und anschließend 40 mg einmal täglich an den Tagen 1–4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus.“ (8).</p> <p>Dies entspricht einer Dexamethason-Dosierung, die in der Literatur entweder als „high-“ oder „intermediate-dose“ (HD) beschrieben wird (9;10).</p> <p>Es besteht aber auch die Option einer Behandlung mit einer niedrigeren Dosis Dexamethason, welche als „low-dose“ (LD) bezeichnet wird, und welche Standard bei der Erstlinientherapie des MM ist, da sie der HD in der Wirksamkeit nicht unterlegen zu sein scheint, aber zu weniger Toxizität und verbessertem Überleben führt (9). Auf diese Ergebnisse hatte die AkdÄ bereits 2013 und 2015/16 im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Pomalidomid hingewiesen (11;12).</p>	<p>Die Ergebnisse der Studie ELOQUENT 2 wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason berücksichtigt.</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, wurde Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason benannt.</p> <p>Jedoch war in der ELOQUENT 2 Studie für die Kontrollgruppe (Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason), abweichend von den in der Fachinformation von Lenalidomid empfohlenen Tagesdosen von 40 mg Dexamethason oral einmal täglich an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen der Therapie und anschließend 40 mg einmal täglich an den Tagen 1-4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus, eine niedrigere Dosierung von 40 mg oral 1-mal wöchentlich vorgegeben. Damit beträgt die Gesamtdosis von Dexamethason in der Studie ELOQUENT 2 in der Vergleichsgruppe nur 160 mg pro Zyklus, während gemäß Fachinformation in den ersten 4 Zyklen Dexamethason mit insgesamt 480</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																					
IQWiG Dossierbe- wertung, S. 8, Tabelle 5	<p>Gegenüberstellung der Dexamethason-Dosierung gemäß Zulassung von Lenalidomid (8) und der Dexamethason-Dosierung im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2:</p> <table border="1" data-bbox="309 660 1196 1027"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 660 568 692">Dexamethason-Dosierung</th> <th colspan="3" data-bbox="568 660 887 692">Zyklus<sup>a</sup> 1–4</th> <th colspan="3" data-bbox="887 660 1196 692">Ab Zyklus<sup>a</sup> 5</th> </tr> <tr> <td data-bbox="309 692 568 724">Gemäß Zulassung [5]<sup>b</sup></td> <th colspan="6" data-bbox="568 692 1196 724">Zyklustag</th> </tr> <tr> <td data-bbox="309 724 568 756"></td> <th data-bbox="568 724 680 756">1–4</th> <th data-bbox="680 724 792 756">9–12</th> <th data-bbox="792 724 887 756">17–20</th> <th data-bbox="887 724 999 756">1–4</th> <th data-bbox="999 724 1111 756">9–12</th> <th data-bbox="1111 724 1196 756">17–20</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="309 756 568 788">Tagesdosis (mg)</td> <td data-bbox="568 756 680 788">40</td> <td data-bbox="680 756 792 788">40</td> <td data-bbox="792 756 887 788">40</td> <td data-bbox="887 756 999 788">40</td> <td data-bbox="999 756 1111 788">–</td> <td data-bbox="1111 756 1196 788">–</td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 788 568 820">Gesamtdosis je Zyklus<sup>a</sup> (mg)</td> <td colspan="3" data-bbox="568 788 887 820">480 (pulsierte Gabe)</td> <td colspan="3" data-bbox="887 788 1196 820">160 (pulsierte Gabe)</td> </tr> <tr> <th data-bbox="309 820 568 852">Im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2</th> <th colspan="6" data-bbox="568 820 1196 852">Zyklustag</th> </tr> <tr> <td data-bbox="309 852 568 884"></td> <th data-bbox="568 852 613 884">1</th> <th data-bbox="613 852 658 884">8</th> <th data-bbox="658 852 703 884">15</th> <th data-bbox="703 852 748 884">22</th> <th data-bbox="748 852 792 884">1</th> <th data-bbox="792 852 837 884">8</th> <th data-bbox="837 852 882 884">15</th> <th data-bbox="882 852 927 884">22</th> </tr> <tr> <td data-bbox="309 884 568 916">Tagesdosis (mg)</td> <td data-bbox="568 884 613 916">40</td> <td data-bbox="613 884 658 916">40</td> <td data-bbox="658 884 703 916">40</td> <td data-bbox="703 884 748 916">40</td> <td data-bbox="748 884 792 916">40</td> <td data-bbox="792 884 837 916">40</td> <td data-bbox="837 884 882 916">40</td> <td data-bbox="882 884 927 916">40</td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 916 568 948">Gesamtdosis je Zyklus<sup>a</sup> (mg)</td> <td colspan="4" data-bbox="568 916 887 948">160 (nicht pulsierte Gabe)</td> <td colspan="4" data-bbox="887 916 1196 948">160 (nicht pulsierte Gabe)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="309 948 465 971">a: 28-Tage-Zyklus b: in Kombination mit Lenalidomid bei Patienten mit multiplem Myelom mit mindestens einer Vortherapie –: keine Dexamethason-Gabe</p> <p data-bbox="293 1054 1252 1187">Auch Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM (rrMM) mit der niedrigeren Dosierung von Dexamethason zu behandeln, wird seit längerem diskutiert und auch bereits bei ausgewählten Patienten für die Behandlung außerhalb von klinischen Studien empfohlen (13).</p> <p data-bbox="293 1206 1252 1366">Der pU führt die Studie von Rajkumar et al. (9) als Argument für die in ELOQUENT 2 gewählte Dosis Dexamethason an. Das IQWiG widerspricht jedoch diesem Argument, da die Patienten in der Studie von Rajkumar et al. nicht vorbehandelt waren und sogar noch mehr Dexamethason erhielten, als in der Zulassung angegeben (Rajkumar et al.: 480</p>	Dexamethason-Dosierung	Zyklus <sup>a</sup> 1–4			Ab Zyklus <sup>a</sup> 5			Gemäß Zulassung [5] <sup>b</sup>	Zyklustag							1–4	9–12	17–20	1–4	9–12	17–20	Tagesdosis (mg)	40	40	40	40	–	–	Gesamtdosis je Zyklus <sup>a</sup> (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 <sup>a</sup> (mg)	160 (nicht pulsierte Gabe)				160 (nicht pulsierte Gabe)				<p>mg pro Zyklus dosiert werden soll. Darüber hinaus wird in der Studie ELOQUENT 2 Dexamethason oral 1-mal wöchentlich verabreicht und nicht an 4 aufeinanderfolgenden Tagen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Sachverständigen im vorliegenden Verfahren lässt sich feststellen, dass die laut Fachinformation vorgeschriebene Dexamethason-Dosierung im deutschen Versorgungsalltag nicht mehr regelhaft angewendet wird.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der ELOQUENT 2 Studie zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Elotuzumab heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Vergleich eingesetzte Dexamethason bezüglich der Dosierung nicht fachinformationskon-</p>
Dexamethason-Dosierung	Zyklus <sup>a</sup> 1–4			Ab Zyklus <sup>a</sup> 5																																																																			
Gemäß Zulassung [5] <sup>b</sup>	Zyklustag																																																																						
	1–4	9–12	17–20	1–4	9–12	17–20																																																																	
Tagesdosis (mg)	40	40	40	40	–	–																																																																	
Gesamtdosis je Zyklus <sup>a</sup> (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 <sup>a</sup> (mg)	160 (nicht pulsierte Gabe)				160 (nicht pulsierte Gabe)																																																																		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mg + 480 mg vs. Zulassung Lenalidomid (8) [s. Tabelle oben]: 480 mg + 160 mg).</p> <p>Die Argumente des IQWiG sind korrekt, aber es wurde bisher auch nicht überzeugend gezeigt, dass Patienten mit einer niedrigeren Dexamethason-Dosis untertherapiert wären – weder in der Studie von Rajkumar et al. (9) noch bei Vergleich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben (OS) zwischen anderen Studien mit unterschiedlicher Dexamethason-Dosierung bei rrMM, wie beispielweise ELOQUENT 2 oder der Studie von Weber et. al. (14).</p> <p>Dies wird auch bestätigt durch Daten einer kürzlich publizierten, allerdings retrospektiven Studie, in welcher Patienten in der Zweitlinie mit LD ein vergleichbares Überleben zu Patienten mit HD hatten, aber weniger Toxizität erlitten (10).</p> <p>Eine weitere, kürzlich publizierte Phase-II-Studie, die die Kombination aus Elotuzumab plus Bortezomib plus Dexamethason (EBd) mit Bortezomib und Dexamethason (Bd) bei Patienten mit rrMM verglich, verwendete sogar niedrigere Dexamethason-Dosen im Vergleichsarm: 160 mg Dexamethason für Zyklen 1–8 und 120 mg Dexamethason ab dem 9. Zyklus (15).</p> <p>Ein weiterer Punkt ist die durch Einsetzen von LD im Vergleichsarm ähnliche Dexamethason-Dosierung in beiden Therapiearmen und somit bessere Beurteilbarkeit des tatsächlichen Effektes von Elotuzumab als Add-on.</p>	<p>form angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit in diesem Anwendungsgebiet abgeleitet werden.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die AkdÄ schließt sich deshalb der Einschätzung des IQWiG nicht an. Aus Sicht der AkdÄ ist die gewählte niedrigere Dexamethason-Dosis im Vergleichsarm, auch wenn nicht zulassungskonform, für die Behandlung von Patienten mit rrMM durchaus eine akzeptable Option.	
	<p><b><u>Kritik an der Studie ELOQUENT 2</u></b></p> <p>Bei der Studie ELOQUENT 2 handelt es sich um eine noch nicht abgeschlossene, offene, multinationale, multizentrische (168 Zentren), randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie.</p> <p>Infolge des unverblindeten Studiendesigns besteht ein erhebliches Verzerrungspotenzial für alle hier angesprochenen Endpunkte außer der Gesamtmortalität (16).</p> <p>Die koprimären Endpunkte waren progressionsfreies Überleben (PFS) und objektive Ansprechrate (ORR). Diese werden vom IQWiG nicht als patientenrelevante Endpunkte angesehen, jedoch scheint das PFS beim MM ein valider Surrogatparameter für das OS zu sein (17).</p> <p>Der patientenrelevante Endpunkt OS war lediglich ein sekundärer Endpunkt.</p> <p>Die Operationalisierung der Sicherheitsdaten durch den pU erfolgte als „Verträglichkeit“ mittels der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Diese Methodologie ist nicht ausreichend für die Bewertung der Sicherheit in klinischen Studien, vor allem</p>	<p><b><u>Gesamtbewertung</u></b></p> <p>In der Gesamtwürdigung der Ergebnisse stehen einem Vorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason hinsichtlich des Gesamtüberlebens, insbesondere bei Patienten mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung, ein Nachteil in der Kategorie Nebenwirkungen für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) gegenüber. Der Überlebensvorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, wird auch vor dem Hintergrund eines vermehrten Auftretens schwerer UE der CTCAE Grade 3 oder 4, als relevant bewertet. Insgesamt stellen die negativen Effekte die positiven Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben damit nicht infrage.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Be-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für Wirkstoffe, bei denen viele Nebenwirkungen erst später auftreten (z. B. immunvermittelte Nebenwirkungen). Daher wäre eine „competing risks“ Methodologie bei den Analysen der Zeit bis zum Ereignis unter zusätzlicher Analyse der kumulativen Inzidenzen der Nebenwirkungen zu fordern (18).</p> <p>Die Beurteilbarkeit der im Dossier vorgelegten Sicherheitsdaten wird dadurch eingeschränkt.</p> <p>Eine Beurteilung potenzieller Biomarker erfolgte in der Studie ELO-QUENT 2 nicht. Als Biomarker geeignet sind möglicherweise die Polymorphismen des FcγRIIIa-Rezeptors auf NK-Zellen. Patienten, welche homozygot für das hochaffine Allel von FcγRIIIa waren und Elotuzumab bekamen, zeigten ein längeres PFS als Patienten, die homozygot für das niedrigaffine Allel waren (15).</p>	<p>rücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Es handelt sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, die insbesondere durch einen moderaten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens erreicht wird.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Bei der durch den pharmazeutischen Unternehmer zur Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab vorgelegten ELO-QUENT 2 Studie handelt es sich um eine offene Studie. Es liegt für alle Endpunkte, außer für das Gesamtüberleben, ein hohes Verzerrungspotenzial vor.</p> <p>Des Weiteren waren für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ keine Auswertungen möglich, da für beide Datenschnitte unvollständige Daten zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vorlagen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 78, 91, 103, 130, 135, 138, 140	<p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p><b>Progression/Ansprechen</b></p> <p>Das PFS und das ORR waren koprimäre Endpunkte.</p> <p>Das mediane PFS war 18,5 Monate im Elotuzumab-Lenalidomid/Dexamethason-Arm (E-Ld-Arm) vs. 14,42 Monate im Ld-Arm (Hazard Ratio (HR) 0,72; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,6–0,86; p = 0,0004).</p> <p>Das ORR war 78,5 % im E-Ld-Arm vs. 65,5 % im Ld-Arm (Odds Ratio 1,94 (95 % CI 1,36–2,77); p = 0,0002).</p> <p><b>Mortalität</b></p> <p>Der patientenrelevante sekundäre Endpunkt OS zeigte einen Überlebensvorteil im E-Ld von 4,1 Monaten (im Median 43,66 Monate vs. 39,56 Monate im Vergleichsarm mit Ld, HR 0,77; 95 % CI 0,61–0,97; p = 0,026). Dies entspricht aus Sicht der AkdÄ einem geringen Zusatznutzen bezüglich OS für E-Ld.</p> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)/Symptomatik</b></p> <p>Die Daten zur HRQoL wurden ebenfalls unverblindet erhoben. Dies führt zu einem erheblichen Verzerrungspotenzial.</p> <p>Es wurden mehrere Fragebögen verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BPI-SF: keine statistisch signifikanten Unterschiede</li> </ul>	<p><b><u>Mortalität</u></b></p> <p><b>Gesamtüberleben (OS)</b></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben (HR: 0,77, 95%-KI [0,61; 0,97], p = 0,0257) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason. Die mediane Überlebenszeit in der Interventionsgruppe beträgt 43,66 Monate (95 %-KI: 40,34; n.e.) und ist damit um 4,1 Monate länger als in der Kontrollgruppe (39,56 Monate (95 %-KI: 33,25;n.e.).</p> <p>Es zeigt sich in den Subgruppenanalysen ein Beleg für eine Effektmodifikation für den ECOG PS: In diesen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Subgruppe der Patienten mit ECOG PS 2 (HR: 0,43, 95%-KI [0,23; 0,81], p = 0,007), wohingegen die Analyse der Subgruppe der Patienten mit ECOG PS 0-1 keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigt (HR: 0,86, 95%-KI [0,67; 1,10], p = 0,229).</p> <p>Dies lässt darauf schließen, dass Effekte von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason eher bei Patienten mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung vorliegen.</p> <p>Die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse wird insgesamt jedoch als zu gering bewertet, als dass eine nach ECOG PS</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EORTC QLQ-C30: „Für die krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 zeigt sich nur im Item „Finanzielle Schwierigkeiten“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen E-Ld und Ld. Der Unterschied ist jedoch nicht klinisch relevant“</li> <li>• EORTC QLQ-MY20: keine statistisch signifikanten Unterschiede.</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <p>Die vorgelegten Sicherheitsdaten sind wegen der gewählten Operationalisierung (s. o.) nicht ausreichend verwertbar. Ein höherer Schaden von E-Ld kann nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Die folgenden Auswertungen entstammen dem Dossier des pU.</p> <p><u>Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)</u></p> <p>„In beiden Behandlungsgruppen berichten 99 % der Patienten im Laufe der Studie über das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Bei der Betrachtung der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses wird mit einem HR von 1,27 (95 % CI 1,09–1,49) ein signifikantes (<math>p = 0,0009</math>) Ergebnis zuungunsten von Elotuzumab festgestellt. Die absolute Differenz der medianen Zeit bis zum Eintreten des ersten UE beträgt 0,13 Monate, mit medianen Zeiten von 0,07 und 0,2 Monaten für E-Ld und Ld, respektive.“</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 [schwere UE]</u></p> <p>„Ein oder mehrere UE Grad 3–4 berichten 86,5 % der Patienten in der E-</p>	<p>getrennte Bewertung des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre, auch da sich diese Effektmodifikation nicht bei den weiteren Endpunkten zeigt.</p> <p>Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität ein Vorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason für die Gesamtpopulation, der sich insbesondere bei Patienten mit einem ECOG PS von 2 zeigt. Die erzielte Verlängerung der Überlebenszeit wird als klinisch relevante und mehr als eine nur geringfügige Verbesserung gewertet.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <p>Das Progressionsfreie Überleben, operationalisiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression oder dem Tod jeglicher Ursache, war ein co-primärer Endpunkt der Studie. Die Beurteilung der Progression erfolgte verblindet durch ein unabhängiges Review Komitee (IRC) auf Basis der EBMT-Kriterien. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes (29.10.2014) lag das mediane Progressionsfreie Überleben bei 18,50 Wochen in der Interventionsgruppe versus 14,32 Wochen in der Kontrollgruppe (HR = 0,68; 95% KI [0,56; 0,83]; <math>p = 0,0001</math>),</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ld-Gruppe bzw. 76 % der Patienten in der Ld-Gruppe. Bei der Betrachtung der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses Grad 3–4 wird mit einem HR von 1,20 (95 % CI 1,00–1,43) ein signifikantes (<math>p = 0,0421</math>) Ergebnis zuungunsten von Elotuzumab festgestellt. Die absolute Differenz der medianen Zeit bis zum Eintreten des ersten UE Grad 3–4 beträgt 0,63 Monate.“</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u></p> <p>„Ein oder mehrere SUE berichten 65,4 % der Patienten in der E-Ld-Gruppe bzw. 56,5 % der Patienten in der Ld-Gruppe. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE ist zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich (HR = 1,12 (95 % CI 0,91–1,36); <math>p</math>-Wert = 0,2758). Die absolute Differenz der medianen Zeit bis zum Eintreten des ersten SUE beträgt 2,39 Monate.“</p> <p><u>UE die zum Therapieabbruch führen</u></p> <p>„UE, die zum Therapieabbruch führten, traten in der E-Ld-Gruppe (26,1 %) und der Ld-Gruppe (26,8 %) vergleichbar häufig auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des UE, das zum Abbruch führte, war zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht. Das mittels Überlebenszeitanalyse ermittelte Effektmaß (HR = 0,84 (95 % CI 0,62–1,14) <math>p</math>-Wert = 0,2543) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.“</p> <p>Es besteht somit ein Anhaltspunkt für mehr schwerwiegende und schwere UE unter E-Ld als unter Ld, mit gleichzeitig kürzerem Intervall bis zum</p>	<p>was einen Vorteil hinsichtlich dieses Endpunktes von 4,2 Monaten zugunsten der Intervention (Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) darstellt.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nach EBMT-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF, Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20</i></p> <p>Für die Endpunkte Krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF, Krankheitsbedingte Symptomen gemäß EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-MY20 wurde jeweils kein signi-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auftreten der Nebenwirkungen und daher die Wahrscheinlichkeit eines höheren Schadens durch Elotuzumab.</p>	<p>fikanter Unterschied festgestellt. Für diese Endpunkte ist der Zusatznutzen daher nicht belegt.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20</i></p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-MY20 wurde jeweils kein signifikanter Unterschied festgestellt. Für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist der Zusatznutzen daher nicht belegt.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Schwerwiegende UE (SUE)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Schwere UE (CTCAE<sup>13</sup> Grad 3 oder 4)</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere UE wurden durch den pharmazeu-</p>

<sup>13</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>tischen Unternehmer keine Auswertungen für alle CTCAE Grade <math>\geq 3</math> vorgelegt, sondern ausschließlich für die CTCAE Grade 3 oder 4. Die Auswertung erfolgte über den jeweils schwersten Grad, den ein Patient hatte. Das bedeutet, dass Patienten, die zwar ein Ereignis des Grades 3 oder 4 hatten, aber auch ein Ereignis mit Grad 5, nicht berücksichtigt wurden. Dies waren im Interventionsarm 11,9% und 13,2% im Kontrollarm.</p> <p>Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (Zeit bis zum Auftreten der ersten UE: 2,4 vs. 3,1 Monate, HR = 1,22; 95% KI [1,02; 1,45]; p = 0,026).</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE sind Auswertungen zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten relevant. Diese liegen für keinen der beiden Datenschnitte vor. Eine Aussage zum Vor- oder Nachteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der Kontrollgruppe ist somit nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Für einen Vergleich zwischen E-Ld und der zugelassenen Kombination Lenalidomid mit HD liegen keine Daten vor.</p> <p>Nach Einschätzung der AkdÄ muss jedoch davon ausgegangen werden, dass Lenalidomid und HD (auch beim rrMM) keine bessere Wirksamkeit gegenüber Lenalidomid und LD aufweist – und wahrscheinlich toxischer ist. Gegenüber dem vom IQWiG geforderten Komparator Lenalidomid und HD ist der Zusatznutzen unklar. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass dieser aufgrund der Toxizität von HD sogar noch höher ausfallen könnte.</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse besteht einerseits ein geringer Überlebensvorteil für Elotuzumab und andererseits muss von einem höheren Schaden durch Elotuzumab ausgegangen werden aufgrund des Fehlens einer Verbesserung der Symptomatik und HRQoL der Patienten im E-Ld-Arm, sowie der unklaren Sicherheitssituation, wobei von der Wahrscheinlichkeit eines höheren Schadens durch Elotuzumab ausgegangen werden kann.</p> <p>Im mit der vorliegenden Studie ELOQUENT 2 durchgeführten Vergleich gegen Ld, der zwar nicht zulassungskonform ist, aber die klinische Realität widerspiegelt, resultiert aus Sicht der AkdÄ ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber dem Komparator Ld.</p> <p>Für den aus der Studie ELOQUENT 2 vorliegenden Vergleich zwischen E-Ld und Ld besteht ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</p>	<p><b><u>Gesamtbewertung</u></b></p> <p>In der Gesamtwürdigung der Ergebnisse stehen einem Vorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason hinsichtlich des Gesamtüberlebens, insbesondere bei Patienten mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung, ein Nachteil in der Kategorie Nebenwirkungen für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) gegenüber. Der Überlebensvorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, wird auch vor dem Hintergrund eines</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bezüglich des sekundären Endpunktes OS, der allerdings durch den fehlenden Vorteil bei der Symptomatik/HRQoL und den Anhaltspunkt für schlechtere Verträglichkeit von Elotuzumab abgeschwächt wird.</p> <p>Angesichts des hohen Verzerrungspotenzials bei offenem Studiendesign sowie der Unsicherheit aufgrund der ungenügenden Operationalisierung der Sicherheitsdaten kann der Zusatznutzen nicht abschließend beurteilt werden. Dies wird erst möglich sein durch die Vorlage der abschließenden Daten der Studie.</p> <p>Deshalb schlägt die AkdÄ vor, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festzulegen und diesen Beschluss auf zwei Jahre zu befristen.</p> <p>Es sollte dabei beachtet werden, dass ein aktueller Evidenzbericht des Institute for Clinical and Economic Review die Kosteneffektivität der neueren kombinierten Therapiestrategien zur Behandlung von Patienten mit rrMM, insbesondere unter Verwendung monoklonaler Antikörper, angesichts der Arzneimittelkosten kritisch beurteilt (19).</p>	<p>vermehrten Auftretens schwerer UE der CTCAE Grade 3 oder 4, als relevant bewertet. Insgesamt stellen die negativen Effekte die positiven Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben damit nicht infrage.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Es handelt sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, die insbesondere durch einen moderaten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens erreicht wird.</p>
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>Für die Behandlung des multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, besteht aus Sicht der AkdÄ ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid und niedrig-dosiertem Dexamethason. Es wird empfohlen den Beschluss auf zwei Jahre zu befristen und weitere Daten nach abschließender Auswertung der Studiendaten zu bewerten.</p>	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>In der zusammenfassenden Würdigung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass sich für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		einen geringen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ergibt.

## Literaturverzeichnis

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al.: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-2390.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Multiples Myelom - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: September 2013.
3. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2011/2012 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2015.pdf?__blob=publicationFile). 10. Ausgabe; Berlin, Stand: 2015.
4. Moreau P, San MJ, Ludwig H et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi133-vi137.
5. European Medicines Agency (EMA): Empliciti® - Elotuzumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003967/WC500206674.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003967/WC500206674.pdf). EMA/129497/2015, Procedure No. EMEA/H/C/003967/0000. Stand: 28. Januar 2016.
6. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation "Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Mai 2016.
7. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A et al.: Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015; 373: 621-631.
8. Celgene Europe Ltd.: Fachinformation "Revlimid® 2,5 mg Hartkapseln, Revlimid® 5 mg Hartkapseln, Revlimid® 7,5 mg Hartkapseln, Revlimid® 10 mg Hartkapseln, Revlimid® 15 mg Hartkapseln, Revlimid® 20 mg Hartkapseln, Revlimid® 25 mg Hartkapseln, ". Stand: August 2016.
9. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS 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: 29-37.
10. Zagouri F, Roussou M, Kastiris E et al.: Lenalidomide with low- or intermediate-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory myeloma. *Leuk Lymphoma* 2016; 57: 1776-1780.
11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo - Wirkstoff: Pomalidomid - 2. Dezember 2013. Berlin; Stand: 20. Dezember 2013.
12. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Pomalidomid Nr. 351, A15-42, Version: 1.0, Stand: 23. Dezember 2015. Berlin, 25. Januar 2016.
13. Dimopoulos MA, Palumbo A, Attal M et al.: Optimizing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: consensus statement. *Leukemia* 2011; 25: 749-760.

14. Weber DM, Chen C, Niesvizky R et al.: Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357: 2133-2142.
15. Jakubowiak A, Offidani M, Pegourie B et al.: Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood* 2016; 127: 2833-2840.
16. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304: 793-794.
17. Felix J, Aragao F, Almeida JM et al.: Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer* 2013; 13: 122.
18. Rauch G, Kieser M, Ulrich S et al.: Competing time-to-event endpoints in cardiology trials: a simulation study to illustrate the importance of an adequate statistical analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 74-80.
19. Institute for clinical and economic review (ICER): Treatment Options for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks. Evidence Report. Boston. Stand: 5. Mai 2016.

## 5.9 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	22.9.2016
Stellungnahme zu	Elotuzumab (Empliciti®)
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1.9.2016 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Elotuzumab (Empliciti®) des pharmazeutischen Unternehmers Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA (BMS) veröffentlicht (1). Elotuzumab ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem Multiplen Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (2).</p> <p>Die Janssen-Cilag GmbH ist Zulassungsinhaber der Arzneimittel Velcade® (Bortezomib) und Darzalex® (Daratumumab), die ebenfalls in der Therapie des Multiplen Myeloms eingesetzt werden. Janssen-Cilag ist daher gemäß § 19, Absatz 1 Satz 1, Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA zur Abgabe einer Stellungnahme berechtigt.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 8, Zeilen 1-9 und Seite 13, Zeilen 22-24	<p>Das bewertete Arzneimittel Elotuzumab ist zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangehende Therapie erhalten haben (2).</p> <p>Für die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V wählt BMS als zweckmäßige Vergleichstherapie Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason aus und folgt damit der Festlegung des G-BA.</p> <p>Zur Beantwortung der Fragestellung wird von BMS die noch laufende multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Zulassungsstudie ELOQUENT 2 vorgelegt. In dieser Studie wird Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegen Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason verglichen (3).</p> <p>Vom IQWiG wird in der Nutzenbewertung u.a. festgestellt, dass das Dosierungsschema von Dexamethason im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 nicht konform zur relevanten Fachinformation, d.h. der Fachinformation von Revlimid® (4), sei. Das IQWiG kommt daher in seiner Nutzenbewertung zu dem Schluss, dass die Studie ELOQUENT 2 nicht dazu geeignet sei, einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten (1).</p> <p>Anmerkungen:</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für die Behandlung des Multiplen Myeloms kann Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid in unterschiedlichen Dosierungen eingesetzt werden. Für die Erstlinienbehandlung kommt laut der Revlimid® Fachinformation eine niedrige Dosierung von 40 mg p.o. an den Tagen 1,8,15 und 22 eines 28-Tage Zyklus zum Einsatz (niedrig-dosiertes Dexamethason) (4). Die Behandlung von Patienten mit rezidiviertem bzw. refraktärem Multiplen Myelom mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason beinhaltet die Gabe von Dexamethason in einer Dosierung von 40 mg p.o. an den Tagen 1-4, 9-12, 17-20 eines 28-Tage Zyklus und ist damit höher dosiert als in der Erstlinientherapie (hoch-dosiertes Dexamethason). Im Interventionsarm der Studie ELOQUENT 2 wird Elotuzumab zusammen mit Lenalidomid und Dexamethason verabreicht, wobei die Dosierung des Dexamethason der niedrig-dosierten Gabe wie oben beschrieben entspricht. Dies ist konform mit den Angaben in der Fachinformation von Empliciti® (2). Im Vergleichsarm der ELOQUENT 2 Studie wird Dexamethason allerdings wie im Interventionsarm als niedrig-dosierte Gabe verabreicht und nicht wie in der Fachinformation von Revlimid® angegeben als hoch-dosierte Gabe.</p> <p>Die Zulassung der Kombination Lenalidomid/Dexamethason zur Behandlung des refraktären bzw. rezidivierten Multiplen Myeloms basiert auf den Studien MM-009 (5) und MM-010 (6). In beiden Studien wurde die Kombination von Lenalidomid mit hoch-dosiertem Dexamethason gegen die Gabe von hoch-dosiertem</p>	<p>Die Ergebnisse der Studie ELOQUENT 2 wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason berücksichtigt.</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, wurde Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason benannt.</p> <p>Jedoch war in der ELOQUENT 2 Studie für die Kontrollgruppe (Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason), abweichend von den in der Fachinformation von Lenalidomid empfohlenen Tagesdosen von 40 mg Dexamethason oral einmal täglich an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen der Therapie und anschließend 40 mg einmal täglich an den Tagen 1-4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus, eine niedrigere Dosierung von 40 mg oral 1-mal wöchentlich vorgegeben. Damit beträgt die Gesamtdosis von Dexamethason in der Studie ELOQUENT 2 in der Vergleichsgruppe nur 160 mg pro Zyklus, während gemäß Fachinformation in den ersten 4 Zyklen Dexamethason mit insgesamt 480 mg pro Zyklus dosiert werden soll. Darüber hinaus</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dexamethason alleine verglichen. In einer post-hoc Analyse dieser Studien zeigte sich, dass die reduzierte Dosis von Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid mit einer höheren Ansprechrate, einer längeren medianen Zeit bis zur Progression und einem längeren medianen progressionsfreien Überleben und Gesamtüberleben verbunden war (7).</p> <p>In einer aktuellen Arbeit von Zagouri et al. werden Ergebnisse einer retrospektiven Studie berichtet, in die 140 Patienten mit refraktärem bzw. rezidiviertem Multiplen Myelom eingeschlossen wurden. Das Behandlungsergebnis von Lenalidomid kombiniert mit niedrig-dosiertem Dexamethason wurde gegen eine Kombination mit höherer Dosierung von Dexamethason verglichen. Niedrig-dosiertes Dexamethason (N=70) wurde in einer Dosierung von 40 mg p.o. an den Tagen 1,8,15 und 22 eines Zyklus verabreicht, wobei ein Zyklus 28 Tage umfasste. Die höhere Dosierung in der anderen Gruppe (N=70) bestand aus Dexamethason an den Tagen 1-4 und 15-18 eines Zyklus für die ersten vier Zyklen gefolgt von 40 mg p.o. an den Tagen 1-4 in den weiteren Zyklen. Lenalidomid wurde in beiden Gruppen an den Tagen 1-21 eines Zyklus verabreicht. Betrachtete Endpunkte waren die Ansprechrate, progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben und Nebenwirkungen. Auch in dieser Studie konnte beobachtet werden, dass Lenalidomid kombiniert mit niedrig-dosiertem Dexamethason mindestens so effektiv war, wie Lenalidomid kombiniert mit der höheren Dosierung von Dexamethason (8).</p>	<p>wird in der Studie ELOQUENT 2 Dexamethason oral 1-mal wöchentlich verabreicht und nicht an 4 aufeinanderfolgenden Tagen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Sachverständigen im vorliegenden Verfahren lässt sich feststellen, dass die laut Fachinformation vorgeschriebene Dexamethason-Dosierung im deutschen Versorgungsalltag nicht mehr regelhaft angewendet wird.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der ELOQUENT 2 Studie zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Elotuzumab heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerFO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Vergleich eingesetzte Dexamethason bezüglich der Dosierung nicht fachinformationskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit in diesem Anwendungsgebiet abgeleitet</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Derzeit liegt nur eine randomisierte Studie vor, die Lenalidomid in Kombination mit hoch-dosiertem Dexamethason gegen Lenalidomid mit niedrig-dosiertem Dexamethason vergleicht (9). Insgesamt wurden in diese Studie 445 Patienten mit nicht-vorbehandeltem Multiplen Myelom eingeschlossen, wobei 223 Patienten in den Arm mit hoch-dosiertem Dexamethason („high-dose“ Arm) und 222 Patienten in den Arm mit niedrig-dosiertem Dexamethason („low-dose“ Arm) eingeschlossen wurden. Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich in einer Interimsanalyse nach einem Jahr eine Überlebensrate von 96% im „low-dose“ Arm im Vergleich zu 87% im „high-dose“ Arm. Wegen dieses deutlichen Vorteils des „low-dose“ Arms wurde die Studie vorzeitig geschlossen und Patienten im „high-dose“ Arm wechselten in den „low-dose“ Arm. Die oben aufgeführte Studie von Zagouri et al. kann als Hinweis gesehen werden, dass die belegten Vorteile der Kombination von Lenalidomid mit niedrig-dosiertem Dexamethason in der Erstlinien-Behandlung auch auf Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom übertragbar sind.</p> <p>In der Studie von Rajkumar et al. (9) zeigten sich außerdem Unterschiede im Auftreten von Toxizitäten zwischen den Behandlungsarmen bereits in den ersten vier Behandlungsmonaten, wobei Toxizitäten mit einem Grad 3 oder höher signifikant häufiger im „high-dose“ Arm auftraten. Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehörten dabei die tiefe Beinvenenthrombose und Infektionen inklusive</p>	<p>werden.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>In der zusammenfassenden Würdigung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass sich für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ergibt.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pneumonien.</p> <p>Die ausgeprägte Toxizität von hoch-dosiertem Dexamethason, wenn es als alleinige Therapie beim refraktären bzw. rezidierten Multiplen Myelom gegeben wird, wurde schon wiederholt im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens in mündlichen Anhörungen von den behandelnden Ärzten und Vertretern der medizinischen Fachgesellschaften zur Sprache gebracht und als starke Limitation dieses Behandlungsprotokolls angesehen (10). Zu solchen patienten-relevanten Toxizitäten von Dexamethason gehören z.B. Schlaflosigkeit, Ödembildung, Tremor, Muskelschwäche, verschwommenes Sehen, psychische Alterationen und Hyperglykämien. Da diese Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Dexamethason Gabe zu sehen sind, werden sie entsprechend auch bei der Gabe in Kombination mit Lenalidomid beobachtet (11).</p> <p>Obwohl für die Behandlung von Patienten mit refraktärem bzw. rezidiertem Multiplem Myelom prospektive, randomisierte Studien fehlen, die die Kombination von Lenalidomid mit den verschiedenen Dosierungen von Dexamethason gegeneinander vergleichen, hat die bestehende Evidenzlage zu einem Umdenken geführt, was die Dosierung von Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid in der Behandlung des Multiplen Myeloms angeht. Dies erkennt man beispielsweise daran, dass die Zulassungsinhaberin von Lenalidomid, die Firma Celgene, Lenalidomid in der Erstlinie mit niedrig-dosiertem Dexamethason kombiniert hat (4). In der ärztlichen Pra-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>xis wird heute eine Kombination von Lenalidomid mit niedrig-dosiertem Dexamethason auch für die Behandlung von Patienten mit refraktärem bzw. rezidiertem Multiplen Myelom als Standardtherapie angesehen. Dies spiegelt sich in internationalen Praxisempfehlungen wieder, wie z.B. in einem kanadischen Konsensuspapier, in dem trotz des Fehlens von prospektiven Studien die Kombination von Lenalidomid mit niedrig-dosiertem Dexamethason für die Behandlung in der Rezidivsituation empfohlen wird (11). In den deutschen Leitlinien wird für die Behandlung in der Rezidivsituation die Kombination „Lenalidomid / Dexamethason“ genannt (12). In den über die Leitlinie verlinkten Therapieprotokollen (13) findet man unter der Bezeichnung „Lenalidomid / Dexamethason“ die niedrige Dosierung von Dexamethason. Das Therapieprotokoll mit hoch-dosiertem Dexamethason wird hier explizit als „Lenalidomid / Dexamethason hochdosiert“ bezeichnet und eben nicht mit „Lenalidomid / Dexamethason“. Entsprechend wird für den deutschen Behandlungskontext die Kombination von Lenalidomid mit niedrig-dosiertem Dexamethason im vorliegenden Anwendungsgebiet als die richtige Vergleichstherapie angesehen (14) und eine Reihe aktueller Studien mit neuen Arzneimitteln in der Rezidivtherapie werden gegen die Kombination von Lenalidomid mit niedrig-dosiertem Dexamethason verglichen (15, 16).</p> <p>Angesichts der geschilderten hohen Toxizität von hoch-dosiertem Dexamethason könnte man sogar diskutieren, ob eine Studie, die Lenalidomid in Kombination mit hoch-dosiertem Dexamethason</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einsetzt, ethisch überhaupt noch vertretbar wäre.</p> <p>Zusammenfassend kann deshalb festgestellt werden, dass sich trotz Fehlens von randomisierten Studien aufgrund der vorliegenden Evidenz die Kombination von Lenalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason in der Behandlung des refraktären bzw. rezidierten Multiplen Myeloms etabliert hat. Dies spiegelt sich bislang in der Fachinformation von Revlimid<sup>®</sup> nicht wieder. Weil sich eine Nutzenbewertung sinnvollerweise an den tatsächlich und aktuell in der ärztlichen Praxis verwendeten Therapieschemata orientieren sollte, vertritt Janssen-Cilag die Ansicht, dass eine Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab im vorliegenden Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung der ELOQUENT 2 Studie erfolgen sollte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die ELOQUENT 2 Studie mit der Kombination Lenalidomid mit niedrig-dosiertem Dexamethason im Vergleichsarm wird als geeignet für die Bewertung eines Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Elotuzumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [Zugriff: 22.9.2016]. Abrufbar über: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1493/2016-06-01\\_D-232\\_Elotuzumab\\_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1493/2016-06-01_D-232_Elotuzumab_Nutzenbewertung-IQWiG.pdf).
2. Bristol-Myers Squibb. Empliciti 300mg/400mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Fachinformation Stand 05/2016.
3. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2015 Aug 13;373(7):621-31. PubMed PMID: 26035255.
4. Celegene Gmb H. Revlimid Hartkapseln. Fachinformation Stand 06/2015.
5. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *The New England journal of medicine*. 2007 Nov 22;357(21):2133-42. PubMed PMID: 18032763.
6. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2007 Nov 22;357(21):2123-32. PubMed PMID: 18032762.
7. Miguel JFS, 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).
8. Zagouri F, Roussou M, Kastiris E, Gavriatopoulou M, Eleutherakis-Papaiakovou E, Kanellias N, et al. Lenalidomide with low- or intermediate-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory myeloma. *Leukemia & lymphoma*. 2016 Aug;57(8):1776-80. PubMed PMID: 26916452.
9. 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. *The Lancet Oncology*. 2010 Jan;11:29-37. PubMed PMID: 19853510.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel §19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Pomalidomid [Zugriff: 22.9.2016]. Abrufbar über: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-77/2014-01-13\\_Wortprotokoll\\_end\\_Pomalidomid.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-77/2014-01-13_Wortprotokoll_end_Pomalidomid.pdf).
11. Reece D, Kouroukis CT, Leblanc R, Sebag M, Song K, Ashkenas J. Practical approaches to the use of lenalidomide in multiple myeloma: a canadian consensus. *Advances in hematology*. 2012;2012:621958. PubMed PMID: 23097669.
12. Onkopedia. Leitlinie Multiples Myelom [Zugriff: 22.9.2016]. Abrufbar über: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.
13. Onkopedia. Multiples Myelom - Systemtherapie [Zugriff: 22.9.2016]. Abrufbar über: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/addendums/multiples-myelom-systemtherapie/@@view/html/index.html>.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel §19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Carfilzomib [Zugriff: 22.9.2016]. Abrufbar über: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-204/2016-04-25\\_Wortprotokoll\\_end\\_Carfilzomib.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-204/2016-04-25_Wortprotokoll_end_Carfilzomib.pdf).
15. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, Bahlis NJ, Hansson M, Pour L, et al. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *The New England journal of medicine*. 2016 Apr 28;374(17):1621-34. PubMed PMID: 27119237.
16. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Masszi T, Spicka I, Oriol A, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England journal of medicine*. 2015 Jan 8;372(2):142-52. PubMed PMID: 25482145.

## 5.10 Stellungnahme der Takeda GmbH

Datum	21.09.2016
Stellungnahme zu	Elotuzumab (Empliciti®)
Stellungnahme von	Takeda GmbH

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4 - 5	<p>Das IQWiG verzichtet auf eine Interpretation der Studienergebnisse in seiner Nutzenbewertung und begründet dies mit der fehlenden Eignung der ELOQUENT 2.</p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Bezugnehmend auf die Nutzenbewertungsverfahren zu Empagliflozin zur Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 und der erneuten Nutzenbewertung zu Pomalidomid zur Behandlung des Multiplen Myeloms, sollte das IQWiG auch dann eine Bewertung der Studienergebnisse vornehmen, wenn die im Dossier präsentierten Informationen in seinem Ermessen nicht geeignet sind, um die Fragestellung der Nutzenbewertung zu beantworten [1-4]. Das IQWiG hatte in diesen Verfahren davon abgesehen, sich näher mit den vorgelegten Studiendaten auseinanderzusetzen. In den Nutzenbewertungen zu Empagliflozin konstatierte das Institut, dass keine relevanten Daten vom pU vorgelegt wurden, die eine Bewertung des Zusatznutzens der Therapie zulassen würden, sodass kein Zusatznutzen gesehen wurde. Weder die direkt vergleichende Studie noch die vorgelegten indirekten Vergleiche wurden als geeignet bewertet, um Aussagen zum Zusatznutzen zu treffen. In der erneuten Nutzenbewertung zu Pomalidomid bewertete das IQWiG die</p>	<p>Die Ergebnisse der Studie ELOQUENT 2 wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason berücksichtigt.</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, wurde Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason benannt.</p> <p>Jedoch war in der ELOQUENT 2 Studie für die Kontrollgruppe (Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason), abweichend von den in der Fachinformation von Lenalidomid empfohlenen Tagesdosen von 40 mg Dexamethason oral einmal täglich an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen der Therapie und anschließend 40 mg einmal täglich an den Tagen 1-4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus, eine niedrigere Dosierung von 40 mg oral 1-mal wöchentlich vorgegeben. Damit beträgt die Gesamtdosis von Dexamethason in der Studie ELOQUENT 2 in der Vergleichsgruppe nur 160 mg pro Zyklus, während</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorgelegten Daten ebenfalls als ungeeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens. Dies wurde mit einer inadäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) im Vergleichsarm der Zulassungsstudie MM-003 sowie der nicht zulassungskonformen Anwendung von Dexamethason im selben Studienarm begründet [5-8].</p> <p>Um über den Zusatznutzen beschließen zu können, beauftragte der G-BA das IQWiG bei den genannten Verfahren mit einer ergänzenden Bewertung.</p> <p><b>Änderungsvorschlag:</b></p> <p>Durchführung einer Nutzenbewertung mit Bewertung der im Dossier präsentierten Studiendaten aus der Elotuzumab Zulassungsstudie ELOQUENT 2.</p>	<p>gemäß Fachinformation in den ersten 4 Zyklen Dexamethason mit insgesamt 480 mg pro Zyklus dosiert werden soll. Darüber hinaus wird in der Studie ELOQUENT 2 Dexamethason oral 1-mal wöchentlich verabreicht und nicht an 4 aufeinanderfolgenden Tagen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Sachverständigen im vorliegenden Verfahren lässt sich feststellen, dass die laut Fachinformation vorgeschriebene Dexamethason-Dosierung im deutschen Versorgungsalltag nicht mehr regelhaft angewendet wird.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der ELOQUENT 2 Studie zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Elotuzumab heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerFO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Vergleich eingesetzte Dexamethason bezüglich der Dosierung nicht fachinformationskonform an-</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit in diesem Anwendungsgebiet abgeleitet werden.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>In der zusammenfassenden Würdigung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass sich für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ergibt.</p>
S. 4, vierter Absatz	<p>Das IQWiG bewertet die Wahl der Dexamethason-Dosierung in der Zulassungsstudie ELOQUENT-2 für Elotuzumab:</p> <p><i>„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.“</i></p> <p><b>Anmerkung:</b> Zur zulässigen und angemessenen Dexamethason-Dosierung in</p>	Siehe vorheriger Kommentar.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms bei Kombination mit Lenalidomid nimmt Takeda wie folgt Stellung:</p> <p>Während die Zulassung von Lenalidomid für die Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms durch die European Medicines Agency (EMA) im Jahr 2007 in Kombination mit 40 mg Dexamethason jeweils an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines jeden 28-tägigen Therapiezyklus erteilt worden ist (Standard-Dosierung, <i>RD</i>) [9, 10], führten im Jahr 2010 neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu einem Paradigmenwechsel hin zu einer niedrigeren Dexamethason-Dosierung mit 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines jeden 28-tägigen Therapiezyklus (<i>Rd</i>). Neben der vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) beschriebenen klinischen Studie mit Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom (ECOG E4A03, N=445, NCT00098475), die ein signifikant geringeres Schadenspotential bei ähnlicher Wirksamkeit für Patienten bei einmal wöchentlicher und damit niedrigerer Dexamethason-Dosierung bestätigte [11], sprechen die kürzlich erfolgten positiven Zulassungsentscheidungen der EMA im Indikationsgebiet des rezidivierten Multiplen Myeloms für die Anwendung der niedrigdosierten, einmal wöchentlichen Dexamethason-Gabe in Kombination mit Lenalidomid [10, 12-16].</p> <p>Diese Entscheidung der Zulassungsbehörde steht nicht im Widerspruch zur Dosisempfehlung Dexamethason laut Fachinformation. In der Fachinformation zu Dexamethason ist keine spezifische Do-</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sisempfehlung für die Indikation (rezidiertes) Multiples Myelom vorgegeben. Gemäß Ziffer 4.2 der Fachinformation von Dexamethason ist die Höhe der Dosierung „abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten auf die Therapie.“ [17].</p> <p>Laut Fachinformation zu REVLIMID® ist in der Behandlung des Multiphen Myeloms mit mindestens einer Vortherapie die anzuwendende Dexamethason-Dosierung unter Berücksichtigung des Zustandes und des Krankheitsstatus des Patienten sorgfältig abzuwägen [10].</p> <p>Die Höhe der eingesetzten Dexamethason-Dosierung darf demnach in Übereinstimmung mit der Fachinformation beider Wirkstoffe angepasst werden, insofern der behandelnde Arzt berechnete Gründe hierfür sieht. Vor dem Hintergrund der gegenüber dem Zeitpunkt der Erstzulassung 2007 aktuelleren Erkenntnisse aus der Studie ECOG E4A03 (NCT00098475) bzgl. der klinischen Vorteile der niedrigdosierten einmal wöchentlichen Dexamethason-Gabe, ist eine entsprechende Anpassung der Dexamethason-Dosis in der Rezidivtherapie des Multiphen Myeloms mit den Zulassungen von Lenalidomid und Dexamethason vereinbar.</p> <p>Der G-BA bestätigte zudem bereits im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zu dem Wirkstoff Carfilzomib, dass der „in der Zulassungsstudie [von Carfilzomib] verwendete Komparator (Lenalidomid + Dexamethason [...]) adäquat [ist] für die Therapie</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>des Multiplen Myeloms mit mindestens einer vorangegangenen Therapie.“ [18-20]. In der Carfilzomib-Zulassungsstudie ASPIRE wurde Dexamethason identisch angewendet wie in der Elotuzumab-Zulassungsstudie ELOQUENT 2. So wie auch Elotuzumab ist Carfilzomib zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben [12, 21].</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Zulassungsstudie ELOQUENT 2 sollte in der Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab berücksichtigt werden.</p>	
S. 12, letzter Absatz	<p>Das IQWiG kommentiert das Studiendesign anderer Zulassungsstudien im Anwendungsgebiet von Elotuzumab:</p> <p><i>„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.“</i></p>	Dieser Einwand hat keinen Einfluss auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Takeda möchte richtigstellen, dass in der aktuellen Zulassungsstudie von Ixazomib eine Dreifach-Kombinationsbehandlung von Ixazomib, Lenalidomid und Dexamethason mit einer Zweifach-Kombinationstherapie von Lenalidomid und Dexamethason verglichen wird. Eingeschlossen wurden Patienten mit Multiplen Myelom, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben [22, 23]. Die Wahl der Vergleichstherapie entsprach sowohl dem Scientific Advice der EMA als auch der FDA und stellt die Basis für die Zulassungsentscheidung der FDA im Jahr 2015 sowie der positiven Zulassungsempfehlung des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) im September 2016 dar [24, 25].</p>	

## Literaturverzeichnis

1. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 271. Empagliflozin (Addendum zum Auftrag A14-26). Auftrag: A14-50. Version: 1.0. Stand: 16.01.2015.* 2015 14.09.16]; Available from: [https://www.iqwig.de/download/A14-50\\_Addendum-zum-Auftrag-A14-26\\_Empagliflozin.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-50_Addendum-zum-Auftrag-A14-26_Empagliflozin.pdf)
2. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 417. Empagliflozin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zum Auftrag A16-12. Auftrag: A16-46. Version: 1.0. Stand: 29.07.2016.* 2016 14.09.16]; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1515/2016-09-01\\_AM-RL-XII\\_Empagliflozin\\_D-214\\_Addendum.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1515/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_D-214_Addendum.pdf).
3. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 418. Empagliflozin/Metformin (Diabetes mellitus Typ 2) – Addendum zum Auftrag A16-13. Auftrag: A16-47. Version 1.0. Stand: 29.07.16.* 2016 14.09.16]; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1516/2016-09-01\\_AM-RL-XII\\_Empagliflozin\\_Metformin\\_D-215\\_Addendum.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1516/2016-09-01_AM-RL-XII_Empagliflozin_Metformin_D-215_Addendum.pdf).
4. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 365. Pomalidomid (Addendum zum Auftrag A15-42). Auftrag: A16-07. Version: 1.0. Stand: 24.02.2016.* 2016 14.09.16]; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1289/2015-10-01-D-193\\_Pomalidomid\\_Addendum%20IQWiG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1289/2015-10-01-D-193_Pomalidomid_Addendum%20IQWiG.pdf).
5. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 254. Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A14-26. Version: 1.0. Stand: 13.11.2014.* 2014 14.09.16]; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-595/2014-11-13\\_A14-26\\_Empagliflozin\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-595/2014-11-13_A14-26_Empagliflozin_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
6. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 351. Pomalidomid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A15-42. Version: 1.0. Stand: 23.12.2015.* 2015 14.09.16]; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1166/2015-12-23\\_A15-42\\_Pomalidomid\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1166/2015-12-23_A15-42_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
7. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 399. Empagliflozin – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A16-12. Version: 1.0. Stand: 30.05.2016.* 2016 14.09.16]; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1377/2016-05-30\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Empagliflozin.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1377/2016-05-30_Nutzenbewertung-IQWiG_Empagliflozin.pdf).
8. IQWiG. *IQWiG-Berichte – Nr. 400. Empagliflozin/Metformin - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag: A16-13. Version: 1.0. Stand: 30.05.2016.* 2016 14.09.16]; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1393/2016-05-30\\_Nutzenbewertung\\_IQWiG\\_Empagliflozin-Metformin\\_D-215.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1393/2016-05-30_Nutzenbewertung_IQWiG_Empagliflozin-Metformin_D-215.pdf).
9. European Medicines, A. *Revlimid EPAR: Scientific Discussion.* 2007 14.09.16]; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000717/WC500056022.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000717/WC500056022.pdf).
10. European Medicines, A. *European Public Assessment Report (EPAR) Revlimid, EMA/130972/2015.* 2015 14.09.16]; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000717/WC500184943.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000717/WC500184943.pdf).
11. Rajkumar, S.V., 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**: p. 29-37.
12. Amgen Europe, B.V., *Fachinformation Kyprolis 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Juni 2016).* 2016.
13. Celgene Europe, L., *Fachinformation IMNOVID Hartkapseln (Stand September 2016).* 2016.

14. Celgene Europe, L., *Fachinformation REVLIMID Hartkapseln (Stand September 2016)*. 2016.
15. European Medicines, A. *European Public Assessment Report (EPAR) Pomalidomide Celgene, EMA/CHMP/427059/2013*. 2013 14.09.16]; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002682/WC500147721.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002682/WC500147721.pdf).
16. European Medicines, A. *European Public Assessment Report (EPAR) Kyprolis, EMA/670306/2015*. 2015 14.09.16]; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003790/WC500197694.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003790/WC500197694.pdf).
17. Ratiopharm Gmb, H., *Fachinformation Dexamethason-ratiopharm 4 mg / 8 mg Tabletten (Stand Juli 2015)*. 2015.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Carfilzomib vom 2. Juni 2016*. . 2016 [14.09.16]; Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3802/2016-06-02\\_AM-RL-XII\\_Carfilzomib\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3802/2016-06-02_AM-RL-XII_Carfilzomib_TrG.pdf).
19. Lonial, S., et al., *Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*. N Engl J Med, 2015. **373**(7): p. 621-31.
20. Stewart, A.K., et al., *Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma*. N Engl J Med, 2015. **372**(2): p. 142-52.
21. Bristol-Myers Squibb. *Fachinformation Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand Mai 2016)*. 2016 14.06.16]; Available from: <http://www.fachinfo.de/suche/fi/021088>.
22. Millennium Pharmaceuticals Inc. *A Phase 3 Study Comparing Oral Ixazomib Plus Lenalidomide and Dexamethasone Versus Placebo Plus Lenalidomide and Dexamethasone in Adult Patients With Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma (NCT01564537)*. 2016 14.09.16]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01564537>.
23. Moreau, P., et al., *Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma*. N Engl J Med, 2016. **374**(17): p. 1621-34.
24. European Medicines Agency. *Summary of opinion (initial authorisation) Ninlaro ixazomib. 15 September 2016. EMA/CHMP/603622/2016. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. 2016 22.09.16]; Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Summary\\_of\\_opinion\\_-\\_Initial\\_authorisation/human/003844/WC500212898.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003844/WC500212898.pdf).
25. FDA. *CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH Approval Package for: APPLICATION NUMBER: 208462Orig1s000. Trade Name: Ninlaro. Generic Name: Ixazomib. Sponsor: Millennium Pharmaceuticals, Inc. Approval Date: November 20, 2015. Indication: Provides for the use of Ninlaro® (ixazomib) capsule in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of patients with multiple myeloma who have received at least one prior therapy*. 2015 14.09.16]; Available from: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2015/208462Orig1s000Approv.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2015/208462Orig1s000Approv.pdf).

### 5.11 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	22. September 2016
Stellungnahme zu	Elotuzumab
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die frühe Nutzenbewertung des Anti-SLAMF7-Antikörpers Elotuzumab (Empliciti®) beim rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom ist ein weiteres Verfahren bei dieser morbiditätsträchtigen, bei den meisten Patienten nicht heilbaren hämatologischen Neoplasie. Elotuzumab hat keinen Orphan-Drug-Status. Der pharmazeutische Unternehmer sieht den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Bericht des IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen Daten einer offenen, multizentrischen, randomisierten Studie zum Vergleich der Dreifachkombination Elotuzumab/Lenalidomid/hochdosiertes Dexamethason versus der Zweifachkombination Lenalidomid/niedrigdosiertes Dexamethason vor.</li><li>• Die Hinzunahme von Elotuzumab führt bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der positive Effekt von Elotuzumab auf die Überlebenszeit wird durch die höhere Rate wirksamer Folgetherapien im Kontroll-Arm möglicherweise unterschätzt.</li><li>• Die Hinzunahme von Elotuzumab führt zu einer Steigerung der Remissionsrate und des progressionsfreien Überlebens.</li><li>• Die Nebenwirkungsrate im Elotuzumab-Arm war höher als im Kontrollarm, häufigste zusätzliche Nebenwirkungen waren Infektionen und schwere Lymphozytopenie. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen war in beiden Studienarmen gleich.</li><li>• Die Daten zur Lebensqualität zeigen keine Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.</li></ul> <p>Die Hinzunahme von Elotuzumab zur Kombination Lenalidomid/Dexamethason ist eine neue, wirksame und gut verträgliche Therapieoption bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom. Im Vordergrund für den Patienten steht die Verlängerung der Überlebenszeit. Elotuzumab ist indiziert bei Patien-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ten, bei denen eine Lenalidomid/Dexamethason-Therapie geplant ist.	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Multiple Myelom ist eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung. Das klinische Bild wird bestimmt durch die vermehrte Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline, durch die Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark und durch Destruktion der Knochen [1].</p> <p>Jährlich erkranken in Deutschland etwa 3.000 Männer und etwa 2.700 Frauen neu an einem Multiplen Myelom (ICD10-C90). Das Multiple Myelom ist nach Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen die dritthäufigste hämatologische Neoplasie und für ca. 1% aller Krebserkrankungen in Deutschland verantwortlich. Es besteht eine altersabhängige, geschlechtsspezifische und ethnische Variabilität. Die Erkrankungshäufigkeit steigt ab dem Alter von 50 Jahren signifikant an, Erkrankungen vor dem 35. Lebensjahr sind selten. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 71 Jahre bei Männern und 73 Jahre bei Frauen.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Eine Therapie ist bei Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom gemäß den Kriterien der <i>International Myeloma Working Group (IMWG)</i> indiziert [2]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen [1]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität. Das Ziel der Heilung wird in fortgeschrittenen Krankheitsstadien bisher nur bei wenigen Patienten durch eine Transplantation allogener Stammzellen oder die Kombinationen neuer Substanzen mit Hochdosistherapie, gefolgt von autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation, erreicht.</p> <p>Die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich vor gut 10 Jahren durch die Einführung des Proteasom-Inhibitors Bortezomib und der beiden immunmodulatorischen Substanzen Thalidomid und Lenalidomid grundlegend gewandelt. In den letzten 3 Jahren hat die EMA 5 weitere zielgerichtete Substanzen zugelassen: Carfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab, Panobinostat und Pomalidomid. Darüber hinaus hat das CHMP am 15. September 2016 eine ‚positive opinion‘ zu Ixazomib abgegeben.</p>	

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<p>Viele Fragen zur Dosierung, zu Zeitpunkt und Dauer, vor allem zur Auswahl der besten Kombinationen und zur Sequenztherapie sind noch offen. Publierte Ergebnisse randomisierter Studien bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Neue Arzneimittel bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom</b></p>							
Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	≥PR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )
Garderet, 2012 [3]	MMVAR/ IFM2005-04	Thalidomid + Dexamethason	Thalidomid + Dexamethason + Bortezomib	269	21 vs 45  p = 0,001	13,8 vs 19,5  0,59  p = 0,001	65 vs 71 <sup>8</sup>  n. s. <sup>9</sup>
San Miguel, 2013 [4]  Dossier	MM-003	Dexamethason hoch	Pomalidomid + Dexamethason niedrig	455	10 vs 31  p < 0,001	1,9 vs 4,0  0,50 <sup>7</sup>  p < 0,001	8,1 vs 13,1  0,72  p = 0,009
San Miguel, 2014 [5]	PANORAMA	Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason + Panobinostat	768	54,6 vs 60,7  n. s.	8,1 vs 12,0  0,63  p < 0,0001	30,4 vs 33,6  n. s.
Stewart, 2014 [6]	ASPIRE	Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason + Carfilzomib	792	66,7 vs 87,1	17,6 vs 26,3  0,69	65,0 vs 73,3 <sup>8</sup>  0,69

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
					p < 0,001	p = 0,0001	p = 0,04
Lonial, 2015 [7]	ELOQUENT2	Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason + Elotuzumab	664	65,5 vs 78,5  p = 0,0002	14,3 vs 18,5 0,68 p = 0,0001	39,6 vs 43,7 0,77 p = 0,0257
Dimopoulos, 2016 [8]	ENDEAVOR	Bortezomib + Dexamethason	Carfilzomib + Dexamethason	929	62,6 vs 76,9  p < 0,0001	9,4 vs 18,7 0,53 p < 0,0001	n. s.

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> PR – partielle Remission; <sup>3</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Überlebenszeit in Monaten; <sup>6</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; <sup>7</sup> **Hazard Ratio für Neue Therapie**; <sup>8</sup> Überlebensrate nach 24 Monaten; <sup>9</sup> n. s. – nicht signifikant;

Elotuzumab ist ein neuer monoklonaler Antikörper. Er richtet sich gegen das Signaling Lymphocytic Activation Molecule F7 (SLAMF7) und führt zur Aktivierung von natürlichen Killerzellen (natural killer cells). SLAMF7 spielt auch eine Rolle in der Pathogenese von Autoimmunerkrankung.

Aufgrund der Daten der ELOQUENT2-Studie wurde Elotuzumab im Dezember 2015 von der FDA in der Kombinationstherapie und im Mai 2016 von der EMA für die Kombinationstherapie zugelassen.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Elotuzumab</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA hat folgende Kombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bortezomib Monotherapie oder</li> <li>- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder</li> <li>- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder</li> <li>- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, entsprechend dem Kontrollarm der Zulassungsstudie</li> </ul>	
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist ELOQUENT 2, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 646 Patienten mit rezidiviertem oder refraktären Multiplem Myelom. Vortherapien waren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bortezomib 70%</li> </ul>	<p>Im Rahmen der Nutzenbewertung für den Wirkstoff Elotuzumab wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer die Ergebnisse der ELOQUENT 2 Studie vorgelegt.</p> <p>Bei der Studie ELOQUENT 2 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische und</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Melphalan 65%</li> <li>- Autologe Stammzelltransplantation 54%</li> <li>- Thalidomid 48%</li> <li>- Lenalidomid 6%</li> </ul> <p>In der Zulassungsstudie wurden Lenalidomid/niedrigdosiertes Dexamethason gegenüber Lenalidomid/niedrigdosiertes Dexamethason/Elotuzumab verglichen. Switching vom Kontroll- in den Elotuzumab-Arm war im Protokoll nicht vorgesehen. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].</p>	<p>aktiv-kontrollierte Studie mit parallelem und offenen Design. Es wurden Patienten mit Multiplem Myelom eingeschlossen, die ein bis drei Vortherapien erhalten hatten, einen ECOG<sup>14</sup> Performance Score von <math>\leq 2</math> aufwiesen und mindestens 18 Jahren alt waren. In der Studie ELOQUENT 2 wurde Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason untersucht. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die beiden Behandlungsarme randomisiert (N=321 vs. N=325).</p> <p>Die Studiendauer ist ereignisgesteuert und definiert bis zum Auftreten von 466 Ereignissen im Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS). Eine prädefinierte Interimsanalyse zum Endpunkt PFS wurde durchgeführt als 70 % der geplanten Ereignisse aufgetreten waren und mindestens 2 Jahre nachdem der erste Patient in die Studie eingeschlossen wurde (Datenschnitt vom 29.10.2014). Zu diesem Zeitpunkt</p>

<sup>14</sup> Eastern Cooperative Oncology Group

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wurden auch die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen ausgewertet. Eine prädefinierte Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde zum Datenschnitt vom 29.10.2015 durchgeführt. Die finale Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird laut Modul 4 des durch den pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Dossiers im Oktober 2018 erwartet. Außer für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte Analysen zum 1. Datenschnitt vor. Für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen (bis auf Abbruch wegen UE) liegen zudem Daten zum 2. Datenschnitt vor, welche für die vorliegende Bewertung bevorzugt herangezogen werden.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) stellen den co-primären Endpunkt dar. Das Gesamtüberleben (OS) und der Schmerzfragebogen BPI-SF wurden als sekundäre Endpunkte untersucht. Zur Erfassung der Lebensqualität wurden die onkologie- bzw.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>myelomspezifischen Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-MY20 verwendet.</p> <p>Die Patientencharakteristika waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Patienten waren im Mittel ca. 66 bzw. 65 Jahre alt und zu einem Anteil von ca. 60 % männlich. Die Mehrzahl (ca. 90%) der eingeschlossenen Patienten wurde dem International Staging System (ISS)-Stage I und II zugeordnet und hatte einen Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) von 0 oder 1. Etwa die Hälfte der Patienten war mit 2 oder mehr Therapien vorbehandelt.</p>
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. Die mediane Überlebenszeit war statistisch signifikant länger im Elotuzumab- verglichen mit dem Kontrollarm (HR 0,77; 43,7 vs 39,6 Monate). Die Überlebenskurven im Dossier lassen erkennen, dass die Elotuzumab-Gruppe im gesamten Verlauf der Therapie und der Nachbeobachtung oberhalb der Kontrollgruppe liegt.</p> <p>Im Dossier werden detailliert die Folgetherapien aufgelistet. Patienten in der Kontrollgruppe er-</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtüberleben (OS)</i></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben (HR: 0,77, 95%-KI [0,61; 0,97], p = 0,0257) ergab sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hielten häufiger eine Folgetherapie (58,2 vs 48,0 Monate), darunter auch mit Arzneimitteln, die zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen können: Bortezomib, Carfilzomib, Lenalidomid, Pomalidomid. Dadurch wird der positive Effekt von Elotuzumab auf die Gesamtüberlebenszeit möglicherweise unterschätzt.</p> <p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFÜ) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Das mediane, progressionsfreie Überleben war mit 18,5 Monaten im Elotuzumab-Arm versus 14,6 Monaten im Kontroll-Arm statistisch signifikant (HR 0,69; p=0,0001) und klinisch relevant verlängert. Der klinisch relevante Parameter der Zeit bis zum Beginn der nachfolgenden Therapie ist im Dossier leider nicht dargestellt.</p> <p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Die objektive Ansprechrate wurde durch Elotuzumab gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant erhöht, absolut um 13% (78,5 vs 65,5%).</p> <p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurde der EORTC</p>	<p>mit Dexamethason. Die mediane Überlebenszeit in der Interventionsgruppe beträgt 43,66 Monate (95 %-KI: 40,34; n.e.) und ist damit um 4,1 Monate länger als in der Kontrollgruppe (39,56 Monate (95 %-KI: 33,25;n.e.).</p> <p>Es zeigt sich in den Subgruppenanalysen ein Beleg für eine Effektmodifikation für den ECOG PS: In diesen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Subgruppe der Patienten mit ECOG PS 2 (HR: 0,43, 95%-KI [0,23; 0,81], p = 0,007), wohingegen die Analyse der Subgruppe der Patienten mit ECOG PS 0-1 keinen statistisch signifikanten Unterschied aufzeigt (HR: 0,86, 95%-KI [0,67; 1,10], p = 0,229).</p> <p>Dies lässt darauf schließen, dass Effekte von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason eher bei Patienten mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung vorliegen.</p> <p>Die Aussagekraft der Subgruppenergebnisse wird insgesamt jedoch als zu gering bewertet, als dass eine nach ECOG PS getrennte Bewer-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>QLQ30- und der krankheitsspezifische QLQ-MY20-Fragebogen eingesetzt. Die Compliance der Patienten war zu Beginn der Studie hoch und lag zu den Kontrollzeitpunkten für den EORTC QLQ30-Fragebogen bis einschließlich des 4. Zyklus zwischen 79,1 und 92% in den beiden Studienarmen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.</p> <p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war im Elotuzumab-Arm erhöht (65,4 vs 56,5%). Ebenfalls war die Rate von Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 erhöht (86,5 vs 76,0%). Häufigste Nebenwirkung im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten und häufiger im Elotuzumab-Arm auftrat, war eine Lymphozytopenie (77%). Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse war in beiden Armen gleich (26,1 vs 26,5%).</p> <p>Die Infektionsrate war im Elotuzumab-Arm insgesamt höher als in der Lenalidomid-Dexamethason-Kontrolle (81 vs 74%), die Rate von Herpes-Zoster-Infektion war unter Elotuzumab fast verdoppelt (Inzidenz auf 100 Patientenjahre: 4,1 vs 2,2). Klinisch sind Infektionen mit Herpes zoster vor allem aufgrund ihrer Morbidität relevant, sie können durch medikamentöse Prophylaxe weitestgehend verhindert werden.</p> <p>Die unter hochdosiertem Dexamethason beobachtete Erhöhung der Früh Todesfallrate gegenüber niedrigdosiertem Dexamethason trat in der ELOQUENT2-Studie nicht auf.</p>	<p>tung des Zusatznutzens gerechtfertigt wäre, auch da sich diese Effektmodifikation nicht bei den weiteren Endpunkten zeigt.</p> <p>Insgesamt ergibt sich hinsichtlich der Gesamtmortalität ein Vorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason für die Gesamtpopulation, der sich insbesondere bei Patienten mit einem ECOG PS von 2 zeigt. Die erzielte Verlängerung der Überlebenszeit wird als klinisch relevante und mehr als eine nur geringfügige Verbesserung gewertet.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das Progressionsfreie Überleben, operationalisiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten dokumentierten Progression oder dem Tod jeglicher Ursache, war ein co-primärer Endpunkt der Studie. Die Beurteilung der Progres-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>sion erfolgte verblindet durch ein unabhängiges Review Komitee (IRC) auf Basis der EBMT<sup>15</sup>-Kriterien. Zum Zeitpunkt des 1. Datenschnittes (29.10.2014) lag das mediane Progressionsfreie Überleben bei 18,50 Wochen in der Interventionsgruppe versus 14,32 Wochen in der Kontrollgruppe (HR = 0,68; 95% KI [0,56; 0,83]; p = 0,0001), was einen Vorteil hinsichtlich dieses Endpunktes von 4,2 Monaten zugunsten der Intervention (Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) darstellt.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte entsprechend der Operationalisie-</p>

<sup>15</sup> European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>rung nach EBMT-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF, Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20</i></p> <p>Für die Endpunkte Krankheitsbedingte Schmerzen gemäß BPI-SF, Krankheitsbedingte Symptomen gemäß EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-MY20 wurde jeweils kein signifikanter Unterschied festgestellt. Für diese Endpunkte ist der Zusatznutzen daher nicht belegt.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p><i>EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20</i></p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>gemäß EORTC QLQ-C30 sowie EORTC QLQ-MY20 wurde jeweils kein signifikanter Unterschied festgestellt. Für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität ist der Zusatznutzen daher nicht belegt.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p><i>Schwerwiegende UE (SUE)</i> Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p><i>Schwere UE (CTCAE<sup>16</sup> Grad 3 oder 4)</i> Für den Endpunkt schwere UE wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer keine Auswertungen für alle CTCAE Grade <math>\geq 3</math> vorgelegt, sondern ausschließlich für die CTCAE Grade 3 oder 4. Die Auswertung erfolgte über den jeweils schwersten Grad, den ein Patient</p>

<sup>16</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>hatte. Das bedeutet, dass Patienten, die zwar ein Ereignis des Grades 3 oder 4 hatten, aber auch ein Ereignis mit Grad 5, nicht berücksichtigt wurden. Dies waren im Interventionsarm 11,9% und 13,2% im Kontrollarm.</p> <p>Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (Zeit bis zum Auftreten der ersten UE: 2,4 vs. 3,1 Monate, HR = 1,22; 95% KI [1,02; 1,45]; p = 0,026).</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE sind Auswertungen zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten relevant. Diese liegen für keinen der beiden Datenschnitte vor. Eine Aussage zum Vor- oder Nachteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der Kontrollgruppe ist somit nicht möglich.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p><b>5. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht ist kurz. Aus formalen Gründen wird der Kontrollarm als zweckmäßige Vergleichstherapie abgelehnt. Begründung ist eine Dosierung von Dexamethason, die von der Zulassung abweicht. Aus inhaltlichen Gründen bedauern wir das weitgehende Fehlen eines differenzierten Berichtes.</p> <p>Die Wahl der niedrigeren Dexamethason-Dosierung ist auf die Ergebnisse einer randomisierten Studie bei Patienten mit neu diagnostiziertem, bisher nicht behandeltem Multiplem Myelom zurückzuführen [].</p> <p><b><i>Tabelle 2: Niedrig- versus hochdosiertes Dexamethason in der Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms</i></b></p> <table border="1" data-bbox="277 1011 1415 1278"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>≥PR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>3</sup> (Monate)</th> <th>ÜLR<sup>4</sup> (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rajkumar, 2010 [9]</td> <td>Erstlinie</td> <td>Dexamethason hoch</td> <td>Dexamethason niedrig</td> <td>44 5</td> <td>68 vs 79<sup>5</sup> p = 0,008</td> <td>25,3 vs 19,0 p &lt; 0,026</td> <td>87 vs 96 p = 0,0002</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> PR – partielle Remission; <sup>3</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>4</sup> ÜL – Überlebensrate nach 12 Monaten; <sup>5</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;</b></p>	Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	≥PR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (Monate)	ÜLR <sup>4</sup> (%)	Rajkumar, 2010 [9]	Erstlinie	Dexamethason hoch	Dexamethason niedrig	44 5	68 vs 79 <sup>5</sup> p = 0,008	25,3 vs 19,0 p < 0,026	87 vs 96 p = 0,0002	<p>Die Ergebnisse der Studie ELOQUENT 2 wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason berücksichtigt.</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, wurde Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason benannt.</p> <p>Jedoch war in der ELOQUENT 2 Studie für die Kontrollgruppe (Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason), abweichend von den in der Fachinformation von Lenalidomid empfohlenen Tagesdosen von 40 mg Dexamethason oral einmal täglich an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen der Therapie und anschließend 40 mg</p>
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	≥PR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (Monate)	ÜLR <sup>4</sup> (%)											
Rajkumar, 2010 [9]	Erstlinie	Dexamethason hoch	Dexamethason niedrig	44 5	68 vs 79 <sup>5</sup> p = 0,008	25,3 vs 19,0 p < 0,026	87 vs 96 p = 0,0002											

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In dieser Studie wurde eine niedriger dosierte Dexamethason-Gabe (Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage-Zyklus) mit der bisher üblichen, hochdosierten Dexamethason-Gabe (40 mg über 4 Tage an den Tagen 1-4, 9-12, 17-20 eines 28-Tage-Zyklus) verglichen. Primärer Endpunkt der Studie war die Remissionsrate nach 4 Zyklen, die Studie war auf den Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit ausgerichtet.</p> <p>Überraschenderweise war die Überlebensrate im niedrigdosierten Dexamethason-Arm nach 12 Monaten signifikant höher als im hochdosierten Dexamethason-Arm, was zum Abbruch der Studie führte. Die Remissionsraten im niedrigdosierten Dexamethason-Arm waren signifikant niedriger, das progressionsfreie Überleben signifikant höher. Entscheidende Ursachen der Unterschiede in der Mortalität waren eine niedrigere Frühodesfallrate mit &lt;1 vs 5% und eine niedrigere Rate thrombembolischer Komplikationen. 9% aller Todesfälle im hochdosierten Dexamethason-Arm versus 2% unter niedrigdosiertem Dexamethason. Dazu passen aus einer randomisierten Studie zum Vergleich von Dexamethason vs Prednisolon, jeweils in Kombination mit Thalidomid. Auch hier war die Überlebenszeit im Dexamethason-Arm kürzer, obwohl Ansprechraten und progressionsfreies Überleben sich nicht unterschieden [10]. Die niedrigdosierte Dexamethason-Gabe hat sich in den letzten Jahren in Zentren und Praxen durchgesetzt.</p> <p>Der Bericht des IQWiG wurde ohne fachärztliche Beratung und ohne Patientenunterstützung erstellt.</p>	<p>einmal täglich an den Tagen 1-4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus, eine niedrigere Dosierung von 40 mg oral 1-mal wöchentlich vorgegeben. Damit beträgt die Gesamtdosis von Dexamethason in der Studie ELOQUENT 2 in der Vergleichsgruppe nur 160 mg pro Zyklus, während gemäß Fachinformation in den ersten 4 Zyklen Dexamethason mit insgesamt 480 mg pro Zyklus dosiert werden soll. Darüber hinaus wird in der Studie ELOQUENT 2 Dexamethason oral 1-mal wöchentlich verabreicht und nicht an 4 aufeinanderfolgenden Tagen.</p> <p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Sachverständigen im vorliegenden Verfahren lässt sich feststellen, dass die laut Fachinformation vorgeschriebene Dexamethason-Dosierung im deutschen Versorgungsalltag nicht mehr regelhaft angewendet wird.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der ELOQUENT 2 Studie zur Ermöglichung einer Nut-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>zenbewertung von Elotuzumab heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Vergleich eingesetzte Dexamethason bezüglich der Dosierung nicht fachinformationskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit in diesem Anwendungsgebiet abgeleitet werden.</p> <p>Bezüglich der Beteiligung von Experten oder Patientenorganisationen sind die Fragen auf der Homepage des IQWiG veröffentlicht. Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuho-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		len. Anhaltspunkte dafür, dass die Nicht-Einbindung von externen Personen die Nutzenbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die Hinzunahme von Elotuzumab zur Kombinationstherapie Lenalidomid+Dexamethason führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Überlebenszeit, des progressionsfreien Überlebens und der Remissionsrate. Aufgrund einer höheren Rate wirksamer Folgetherapien im Kontrollarm wird der Effekt von Elotuzumab auf die Gesamtüberlebenszeit möglicherweise unterschätzt.</p> <p>Die Anwendung einer von der Zulassung abweichenden Dexamethason-Dosierung in der ELO-QUENT2-Studie ist aufgrund publizierter Daten zur erhöhten Früh Todesfallrate unter hochdosiertem Dexamethason sinnvoll, und wurde in vielen deutschen Zentren und Praxen übernommen. Eine möglicherweise höhere Überlebensrate unter niedrigdosiertem Dexamethason im Vergleich zu hochdosiertem Dexamethason führt möglicherweise zu einer weiteren Unterschätzung des</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>In der Gesamtwürdigung der Ergebnisse stehen einem Vorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason hinsichtlich des Gesamtüberlebens, insbesondere bei Patienten mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung, ein Nachteil in der Kategorie Nebenwirkungen für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) gegenüber. Der Überlebensvorteil von Elotuzumab in Kombination</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>positiven Einflusses von Elotuzumab auf die Gesamtüberlebenszeit. Allerdings waren die Früh-todesfallrate und die Rate tödlicher thrombembolischer Komplikationen in der Zulassungsstudie zu Elotuzumab nicht erhöht.</p> <p>Die Nebenwirkungsrate unter Elotuzumab ist etwas erhöht. Elotuzumab hat keinen signifikant positiven oder negativen Effekt auf Parameter der allgemeinen und der krankheitsbezogenen Lebensqualität.</p>	<p>mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, wird auch vor dem Hintergrund eines vermehrten Auftretens schwerer UE der CTCAE Grade 3 oder 4, als relevant bewertet. Insgesamt stellen die negativen Effekte die positiven Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben damit nicht infrage.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Es handelt sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, die insbesondere durch einen moderaten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens erreicht wird.</p> <p><u>Aussagesicherheit</u> (Wahrscheinlichkeit des</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p><u>Zusatznutzens)</u></p> <p>Bei der durch den pharmazeutischen Unternehmer zur Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab vorgelegten ELOQUENT 2 Studie handelt es sich um eine offene Studie. Es liegt für alle Endpunkte, außer für das Gesamtüberleben, ein hohes Verzerrungspotenzial vor.</p> <p>Die Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG PS zeigt einen Vorteil für Patienten mit einem ECOG PS von 2 und damit schwererer Ausprägung der Erkrankung. Patienten mit einem ECOG von 2 waren jedoch nur zu 7,5 % in der Interventionsgruppe bzw. 10,5 % in der Kontrollgruppe in die Studie eingeschlossen. Die beschriebene Effektmodifikation stellt damit eine Unsicherheit dar, in welchem Ausmaß die Ergebnisse der ELOQUENT 2 Studie auf die Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet übertragbar sind. Die Subgruppenanalyse zeigt für dieses Merkmal jedoch die gleiche Effektrichtung auf. Des Weiteren waren für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ keine Auswertungen mög-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>lich, da für beide Datenschnitte unvollständige Daten zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vorlagen.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>In der zusammenfassenden Würdigung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass sich für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ergibt.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Kortüm M, Einsele H, Driessen C et al.: Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status September 2013. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al.: International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 1467-1473, 2006. DOI: 10.1038/sj.leu.2404284
3. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P et al.: Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 30:2475-2482, 2012. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.4918
4. San Miguel J, Weisel K, Moreau P et al.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1055-1066, 2013. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2
5. San Miguel J, Hungria VT, Yoon SS et al.: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1195-1206, 2014. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70440-1
6. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al.: Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 372:142-152, 2015. DOI:10.1056/NEJMoa1411321
7. Lonial S, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 373:621-631, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1505654
8. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A et al.: Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 17:27-38, 2016. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00464-7
9. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS 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* 11:29-37, 2010. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70284-0
10. Ludwig H, Hajek R, Thotova E: Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 113:3435-3442, 2009. DOI: 10.1182/blood-2008-07-169565

## 5.12 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	<i>22. September 2016</i>
Stellungnahme zu	<i>Elotuzumab / Empliciti®</i>
Stellungnahme von	<i>MSD SHARP &amp; DOHME GMBH</i>

## **Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 22, Zeile 9 - 14	<p>Anmerkung: „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.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Hier liegt möglicherweise ein Missverständnis vor, gemäß RKI werden 6.800 Neuerkrankungen für 2016 prognostiziert (1)</p>	<p><b><u>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></b></p> <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung.</p> <p>Mit Beschluss vom 2. Juni 2016 wurde für den Wirkstoff Carfilzomib in einem vergleichbaren Anwendungsgebiet die Größe der Zielpopulation als plausibel angesehen. Im Sinne eines konsistenten Vorgehens wird die dort angegebene Zahl auch in diesem Verfahren zugrunde gelegt.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

## Literaturverzeichnis

NN. Krebs in Deutschland: 3.27 Multiples Myelom. In: Robert Koch-Instituts und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes Krebs in Deutschland 2011 / 2012. 10. Ausgabe, 2015, S. 126 – 129. [http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2015/kid\\_2015\\_c90\\_multiples\\_myelom.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/kid_2015_c90_multiples_myelom.pdf?__blob=publicationFile) [Zugriff 22. September 2016]

### 5.13 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Stefan Knop

Datum	4. Oktober 2016
Stellungnahme zu	Elotuzumab/Empliciti®
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Stefan Knop Med. Klinik und Poliklinik II, Universitätsklinikum Würzburg Schwerpunkt Hämatologie Oberdürrbacherstraße 6 97080 Würzburg Tel. 0931/201-40013 Fax 0931/201-460013 Knop_S@ukw.de

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Stefan Knop

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unabhängig von der gewählten Erstlinientherapie, welche wiederum abhängig ist von biologischem Alter des Patienten und Komorbiditäten, kommt es bei nahezu allen Myelompatienten nach unterschiedlichen Zeitintervallen zum Wiederauftreten der hämatologischen Erkrankung (als Krankheitsprogression bzw. nach vorher bestehender Komplettremission als Rezidiv bezeichnet). Die Therapie bei Patienten mit rezidiviertem multiplen Myelom richtet sich nach Alter, Begleiterkrankungen sowie Wirksamkeit und Verträglichkeit der vorausgegangenen antineoplastischen Behandlungen. Der optimale Zeitpunkt hinsichtlich des Therapiebeginns ist beim rezidiviertem Myelom weiter Gegenstand intensiver Diskussion. Bei langsam ansteigendem Paraprotein ist ein abwartendes Vorgehen gerechtfertigt, während bei Patienten mit neuen durch das Myelom bedingten Organschäden und/oder raschem Paraproteinanstieg eine Rezidivtherapie unmittelbar eingeleitet werden sollte.<sup>1</sup> Die Zulassung von Lenalidomid und Dexamethason als orale Kombinationstherapie war einer der signifikanten Fortschritte in der Behandlung von Patienten mit ein bis drei Vortherapien. In den beiden Phase 3-Zulassungsstudien wurde im experimentellen Arm (Lenalidomid und hoch dosiertes Dexamethason) ein progressionsfreies Überleben von 11,3<sup>2</sup> bzw. 11,1<sup>3</sup> Monaten beobachtet. Diese Intervalle waren signifikant länger als diejenige, die im Standardarm erzielt wurden (knapp fünf Monate mit Dexamethason-Monotherapie). Für zulassungsrelevante Studien neuerer Präparate wurde zuletzt mehrfach der Weg gewählt, dass die zugelassene Kombination aus Lenalidomid und Dexamethason als Standardarm gewählt wurde und die zu prüfende Substanz im experimentellen Arm gemeinsam mit Lenalidomid und Dexamethason als Dreierkombination verabfolgt wurde. Dieser Weg wurde auch in der „ELOQUENT-2“-Studie gewählt: hier wurde der monoklonale Antikörper Elotuzumab gemeinsam mit Lenalidomid und Dexamethason kombiniert. Elotuzumab richtet sich gegen das Antigen „SLAMF7“ (früher CS-1) aus der CD2-Superfamilie. Der Wirkmechanismus besteht einerseits in antikörperabhängiger zellulärer Zytotoxizität, welche über NK-Zellen vermittelt wird, andererseits in einer Interaktion der malignen Plasmazelle bezüglich</p>	<p>Die Ergebnisse der Studie ELOQUENT 2 wurden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zur Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason berücksichtigt.</p> <p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Als eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, wurde Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason benannt.</p> <p>Jedoch war in der ELOQUENT 2 Studie für die Kontrollgruppe (Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason), abweichend von den in der Fachinformation von Lenalidomid empfohlenen Tagesdosen von 40 mg Dexamethason oral einmal täglich an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen der Therapie und anschließend 40 mg einmal täglich an den Tagen 1-4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus, eine niedrigere Dosierung von 40 mg oral 1-mal wöchentlich vorgegeben. Damit beträgt die Gesamtdosis von Dexamethason in der Studie ELOQUENT 2 in der Vergleichsgruppe nur 160 mg pro Zyklus, während gemäß Fachinformation in den ersten 4 Zyklen Dexamethason mit insgesamt 480 mg pro Zyklus dosiert werden soll. Darüber hinaus wird in der Studie ELOQUENT 2 Dexamethason oral 1-mal wöchentlich verabreicht und nicht an 4 aufeinanderfolgenden Tagen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Stefan Knop

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ihrer Adhäsion im Knochenmarkstroma. Die Wirksamkeit monoklonaler Antikörper hat beispielsweise die Behandlung von B-Zelllymphomen mit der Einführung von Rituximab dramatisch verbessert. Elotuzumab ist der chronologisch am frühesten entwickelte Antikörper zur Behandlung des Myeloms. Die Expression von SLAMF7 ist hochgradig und konsistent auf malignen Plasmazellen, dem Korrelat des multiplen Myeloms nachzuweisen. Die Wahl dieser Zielstruktur einerseits und die Kombination mit einer immunmodulatorischen Substanz andererseits (Lenalidomid) zur Steigerung der Zahl und Aktivität von NK-Zellen erwies sich in der zitierten Phase 3-Studie<sup>4</sup> als ausgesprochen wirksam: die im experimentellen Arm behandelten 321 Patienten blieben signifikant länger krankheitsfrei (primärer Endpunkt; progressionsfreies Überleben, PFS) als die 321 Patienten der Kontrollgruppe. Nach gut zwei Jahren Nachbeobachtungszeit lag das PFS im experimentellen Arm (Elotuzumab/ Lenalidomid und Dexamethason) bei bemerkenswerten 19,4 Monaten. Der Unterschied war gemäß Definition des primären Endpunktes und der erreichten Differenz signifikant. Dies ist umso bemerkenswerter, als dass der „Standardarm“ im Vergleich der aktuellen Studie mit den Lenalidomid-/Dexamethasonarmen der Lenalidomid-Zulassungsstudien<sup>2,3</sup> zu einem erheblich längeren PFS führte: in der ELOQUENT-2-Studie lag es bei knapp 15 Monaten. Diese Beobachtung deutet zumindest an, dass eine geringere Dexamethasondosis möglicherweise zu eher besseren Behandlungsergebnissen führt. Eine verlängerte Nachbeobachtungszeit in der ELOQUENT-2-Studie konsolidierte diese Befunde einer deutlich längeren progressionsfreien Zeit für den experimentellen Arm. Die Auswertung wurde vor einigen Monaten in Abstractform präsentiert.<sup>5</sup> Weiterhin findet sich eine substantielle Reduktion des Progressionsrisikos von 27%, HR 0,73. Besonders interessant ist die Auswertung für einzelne Subgruppen in der Originalpublikation: hier konnte unter anderem gezeigt werden, dass Patienten mit zwei oder drei Vortherapien signifikant von der Dreifachkombination profitierten und für Patienten mit prognostisch besonders ungünstigen molekulargenetischen Veränderungen ein signifikanter Vorteil in der Elotuzumab-Behandlungsgruppe gezeigt werden konnte.<sup>4</sup> Die Kombinationstherapie aus dem ersten in der Myelombehandlung verfügbaren, monoklonalen Antikörper, Elotuzumab, in der Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason stellt eine</p>	<p>Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen medizinischer Sachverständigen im vorliegenden Verfahren lässt sich feststellen, dass die laut Fachinformation vorgeschriebene Dexamethason-Dosierung im deutschen Versorgungsalltag nicht mehr regelhaft angewendet wird.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht der G-BA in der besonderen Therapie- und Versorgungssituation im vorliegenden Anwendungsgebiet einen medizinischen Sachgrund, der es ausnahmsweise rechtfertigt, die Daten aus der ELOQUENT 2 Studie zur Ermöglichung einer Nutzenbewertung von Elotuzumab heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA weist darauf hin, dass er auch künftig an den in den Bestimmungen zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V (AM-Nutzen und 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA) festgelegten Grundsätzen festhält, somit auch an der in 5. Kap. § 6 Abs.3 S.2 Nr.1 VerfO festgelegten Anforderung, dass die Vergleichstherapie in der zur Nutzenbewertung herangezogenen klinischen Studie zulassungskonform eingesetzt wird.</p> <p>Soweit das in dieser Studie als Vergleich eingesetzte Dexamethason bezüglich der Dosierung nicht fachinformationskonform angewendet worden ist, können daraus keine Schlussfolgerungen über die Zweckmäßigkeit in diesem Anwendungsgebiet abgeleitet werden.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>In der Gesamtwürdigung der Ergebnisse stehen einem Vorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason hinsichtlich des Gesamtüberlebens, insbesondere bei Patienten mit einem hö-</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Stefan Knop

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wichtige Bereicherung im Arsenal der modernen, gut verträglichen und exzellent verträglichen Behandlungsoptionen für Patienten mit rezidivierter Myelomkrankung dar. Aus klinisch-wissenschaftlicher Sicht sind die Ergebnisse hoch relevant, da auch Patienten mit besonders schwierig zu behandelnder Situation von der Dreifachkombination profitieren. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens zeichnet sich als Trend ab, was eine Ausnahme darstellt und die besondere Effektivität untermauert.</p>	<p>heren Schweregrad der Erkrankung, ein Nachteil in der Kategorie Nebenwirkungen für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) gegenüber. Der Überlebensvorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, wird auch vor dem Hintergrund eines vermehrten Auftretens schwerer UE der CTCAE Grade 3 oder 4, als relevant bewertet. Insgesamt stellen die negativen Effekte die positiven Effekte beim Endpunkt Gesamtüberleben damit nicht infrage.</p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Es handelt sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, die insbesondere durch einen moderaten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens erreicht wird.</p> <p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Bei der durch den pharmazeutischen Unternehmer zur Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab vorgelegten ELOQUENT 2 Studie handelt es sich um eine offene Studie. Es liegt für alle Endpunkte, außer für das Gesamtüberleben, ein hohes Verzerrungspotenzial vor.</p> <p>Die Effektmodifikation durch das Merkmal ECOG PS zeigt einen Vorteil für Patienten mit einem ECOG PS von 2 und damit schwererer Ausprägung der Erkrankung. Patienten mit einem ECOG von 2 waren jedoch</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Stefan Knop

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nur zu 7,5 % in der Interventionsgruppe bzw. 10,5 % in der Kontrollgruppe in die Studie eingeschlossen. Die beschriebene Effektmodifikation stellt damit eine Unsicherheit dar, in welchem Ausmaß die Ergebnisse der ELOQUENT 2 Studie auf die Gesamtpopulation im Anwendungsgebiet übertragbar sind. Die Subgruppenanalyse zeigt für dieses Merkmal jedoch die gleiche Effektrichtung auf. Des Weiteren waren für den Endpunkt „Abbruch wegen UE“ keine Auswertungen möglich, da für beide Datenschnitte unvollständige Daten zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten vorlagen.</p> <p><u>Fazit</u></p> <p>In der zusammenfassenden Würdigung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass sich für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason ergibt.</p>

## **Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme.

## Literaturverzeichnis

1. Gerecke C, Fuhrmann S, Striffler S, Schmidt-Hieber M, Einsele H, Knop S. Diagnostik und Therapie des multiplen Myeloms. Dtsch Arztebl Int. 2016 Jul 11;113(27-28):470-6. doi: 10.3238/arztebl.2016.0470.
2. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, San Miguel J, Hellmann A, Facon T, Foà R, Corso A, Masliak Z, Olesnyckyj M, Yu Z, Patin J, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med. 2007 Nov 22;357(21):2123-32
3. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, Siegel D, Borrello I, Rajkumar SV, Chanan-Khan AA, Lonial S, Yu Z, Patin J, Olesnyckyj M, Zeldis JB, Knight RD; Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med. 2007 Nov 22;357(21):2133-42.
4. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, Walter-Croneck A, Moreau P, Mateos MV, Magen H, Belch A, Reece D, Beksac M, Spencer A, Oak-ervee H, Orłowski RZ, Taniwaki M, Röllig C, Einsele H, Wu KL, Singhal A, San-Miguel J, Matsumoto M, Katz J, Bleickardt E, Poulart V, Anderson KC, Richardson P; ELOQUENT-2 Investigators. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med. 2015 Aug 13;373(7):621-31. doi: 10.1056/NEJMoa1505654. Epub 2015 Jun 2.
5. Dimopoulos M, Lonial S, White D, et al. Eloquent-2 Update: A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Elotuzumab in Combination with Lenalidomide/Dexamethasone in Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma - 3-Year Safety and Efficacy Follow-up Blood 2015 126:28;

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Elotuzumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. Oktober 2016  
von 11.00 Uhr bis 11.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Lebioda  
Herr Dr. Rieth

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Kaspar  
Frau Dr. Kupas  
Herr Neugebauer  
Frau Plesnila-Frank

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Finkler  
Frau Herzog

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Dr. Kampfenkel  
Frau Löllgen-Waldheim

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dr. Kaskel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Albrecht  
Frau Dr. Reinhard

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Frau Pitura  
Herr Ratsch

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

Frau PD Dr. Hübner  
Herr PD Dr. Paulides

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Heidelberg (UK Heidelberg):**

Herr Prof. Dr. Goldschmidt

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses im 35a-Verfahren. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. August 2016, die Ihnen vorliegt. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen BMS GmbH & Co. KG auf Aktien, dann die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, dann die DGHO, dann Frau Professor Dr. Weisel, dann Professor Dr. Goldschmidt und Dr. Knop, dann AMGEN, dann Celgene, Janssen-Cilag, Medac, MSD Sharp & Dohme, Novartis, Takeda und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Wir haben einige Verluste wegen des Nebels, sodass einzelne Personen nicht anreisen konnten. Es müsste da sein: Frau Lebioda für AMGEN – ja, ist da. Dann fehlt noch Herr Dr. Rieth von AMGEN, er kommt gegebenenfalls nach. Dann sind von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Frau Dr. Hübner und Herr Dr. Paulides da. Dann Frau Dr. Kaspar von BMS – ja. Dann Frau Dr. Kupas von BMS – auch da. Herr Neugebauer hat sich entschuldigt, der saß eben noch in Nürnberg. Ich weiß nicht, ob er mittlerweile in der Luft ist. Dann Frau Plesnila-Frank von BMS – ja. Dann fehlt komplett Celgene: Frau Finkler und Frau Herzog. Dann ist da Herr Professor Wörmann. Dann müsste hier sein Herr Dr. Kampfenkel von Janssen – ja. Dann Frau Löllgen-Waldheim von Janssen – ja. Dann fehlt Herr Dr. Erdmann von Medac. Es müsste da sein Herr Dr. Albrecht von Novartis – ja. Dann Frau Dr. Reinhardt von Novartis – ja. Dann von Takeda Frau Pitura und Herr Ratsch – ja. Dann müsste da sein Herr Professor Goldschmidt – ja, sehe ich. Dann Herr Rasch und Herr Werner vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Ein geschäftsleitender Hinweis für diejenigen, die noch nicht hier waren: Wir führen Wortprotokoll, deshalb jeweils vor Abgabe einer Wortmeldung Mikrofon einschalten und dann Ihren Namen nennen und Ihr Unternehmen oder Ihre entsendende wissenschaftliche Institution benennen.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer zu einer kurzen Einleitung das Wort erteile, zwei Punkte, die aus meiner Sicht für die Anhörung auch sehr wichtig sind: Zum einen die sicherlich von Ihnen erwartete Frage, inwieweit die niedrigdosierte Dexamethasongabe in der Kontrollgruppe in der Studie ELOQUENT 2 dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Dann die Fragestellung: Wie ist der Effekt beim Gesamtüberleben einzuschätzen in Bezug auf Folgetherapien und auf die höhere Toxizität? Welchen Stellenwert hat das progressionsfreie Überleben als Surrogat in der Indikation multiples Myelom? Letzteres ist eine Frage, die wir an verschiedenen Stellen zu anderen Produkten hier schon erörtert hatten. Das sind aber jetzt nur drei Dinge, die aus meiner Sicht jedenfalls angesprochen werden sollten. Ansonsten ist selbstverständlich alles andere auch möglich, um hier eben noch an der einen oder anderen Stelle Erkenntnisse zu generieren, die wir vielleicht nach den schriftlichen Stellungnahmen nicht haben. Wer möchte für den pU mit einer kurzen Einleitung beginnen? – Ja, bitte schön, Frau Plesnila-Frank.

**Frau Plesnila-Frank (Bristol-Myers Squibb):** Guten Morgen. Wir wollten eigentlich zu viert hier sein. Sie haben schon gesagt, Herr Neugebauer ist in Süddeutschland im Nebel gefangen, wie einige heute, glaube ich.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, ich möchte wenigstens uns als Dreierteam vorstellen. Zur Linken Frau Dr. Kaspar aus der Medizin, dann Frau Dr. Kupas aus „Statistik und Methodik“ in unserem Team, und mein Name ist Carlotta Plesnila-Frank aus der Abteilung Market Access; ich bin verantwortlich für das Dossier Elotuzumab.

Wie Ihnen bekannt ist, ist die Firma Bristol-Myers Squibb führend in der Entwicklung von immunonkologischen Therapien. Wir sind bei Ihnen ja schon mehrfach gewesen mit Ipilimumab und auch ganz aktuell mit Nivolumab.

Heute geht es um einen anderen immunonkologischen Antikörper: um das Elotuzumab in der Indikation des vorbehandelten multiplen Myeloms. Wenn Sie erlauben, würde ich gern kurz auf die Erkrankung eingehen, wirklich kurz. Das multiple Myelom ist eine seltene Erkrankung, die nach wie vor unheilbar ist und an deren Chronifizierung durch neue Therapiealternativen gearbeitet wird. Die Patienten befinden sich in einem ständigen Prozess aus Therapien und immer schneller eintretendem Progress, so dass jede neue Therapieoption einen wichtigen Beitrag in der Behandlung darstellt. In diesem Spektrum ist auch Elotuzumab zu sehen, das als erster Antikörper für diese Indikation in Europa zugelassen wurde und ein neues, nämlich ein immunstimulierendes Prinzip verkörpert.

Das Behandlungsziel beim multiplen Myelom ist, wie gesagt, das nächste Rezidiv zu verzögern, dabei das Leben zu verlängern, und zwar bei guter Lebensqualität. Dieses Ziel verfolgen wir auch mit Elotuzumab. Elotuzumab ist zusammen mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des vorbehandelten multiplen Myeloms zugelassen. Die Kombination Lenalidomid plus Dexamethason ist auch als zweckmäßige Vergleichstherapie benannt worden, ist also zVT und gleichzeitig Basistherapie.

Wir würden heute auch gerne zwei Themen zur Diskussion stellen, die sich mit Ihren decken, Herr Professor Hecken. Zuerst natürlich die Frage: Wie ist das niedrigdosierte Dexamethason im Vergleichsarm unserer Studie zu bewerten? Das ist ein wichtiger Punkt. Wir hatten dann die Punkte, die Sie aufgeführt haben, zu einer zweiten Fragestellung subsumiert: Welchen Zusatznutzen kann man aus der Studie ELOQUENT 2 ableiten? Zur Dexamethason-Diskussion ganz kurz einige Vorüberlegungen: In unserer Studie ELOQUENT 2 wurde Dexamethason in beiden Armen niedrig dosiert. Im Elotuzumab-Arm wurde Dexamethason laut Zulassung von Elotuzumab korrekt dosiert. Im Vergleichsarm wurde Dexamethason niedriger als in der Fachinformation von Lenalidomid empfohlen dosiert. Wie Sie unserer Stellungnahme entnehmen können, sind wir der Meinung, dass niedrigdosiertes Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid als richtige zVT durch den Gemeinsamen Bundesausschuss anerkannt werden sollte. Das IQWiG hatte die Abweichung von der Zulassung sehr kritisch bewertet und die Zulassungsstudie ELOQUENT 2 nicht zur Bewertung herangezogen. Warum wir der Überzeugung sind, dass niedrigdosiertes Dexamethason als zVT anerkannt werden sollte, basiert auf der in der Stellungnahme vorgelegten Evidenz. Zum einen konnten wir durch einen historischen Vergleich nachweisen, dass es keinen Hinweis gibt, dass sich niedrigdosiertes

Dexamethason von hochdosiertem Dexamethason bei der Effektivität unterscheidet. Die zugrundeliegende sehr umfangreiche systematische Literaturrecherche haben wir der Stellungnahme beigelegt.

Zum anderen zeigen Daten aus der deutschen Versorgungswirklichkeit, dass heutzutage niedrigdosiertes Dexamethason überwiegend beim vorbehandelten multiplen Myelom zum Einsatz kommt und eben nicht die in der Lenalidomid-Fachinformation empfohlene höhere Dosierung. Dies zeigen Daten aus einer retrospektiven Datenbankauswertung und auch aus einer prospektiven Erhebung bei Patienten mit vorbehandelten multiplen Myelomen. Demnach ist niedrigdosiertes Dexamethason bereits seit längerem der Therapiestandard im Anwendungsgebiet.

Ich kann mir vorstellen, dass zu diesem Thema speziell noch Fragen sind und denke, dass wir diese dann auch gleich diskutieren werden. Trotzdem würde ich gerne kurz auf diesen zweiten Punkt, subsumiert unter der Frage des Zusatznutzens, kommen. Hier sind wir ja ein klein wenig im Blindflug unterwegs, da das IQWiG die ELOQUENT 2-Studiendaten nicht bewertet hat. Aus diesem Grund haben wir die Ergebnisse zu den wichtigsten patientenrelevanten Endpunkten nochmals in die Stellungnahme aufgenommen.

Die ELOQUENT 2-Studie ist eine randomisierte, multizentrische, Open-label Phase-III-Studie mit 646 Patienten, von denen 50 Prozent aus europäischen Zentren kommen. Sehr kurz zusammengefasst können wir sagen, dass sowohl beim progressionsfreien Überleben als auch beim Überleben ein signifikanter und auch patientenrelevanter Vorteil im Elotuzumab-Arm vorliegt. Der Unterschied im medianen Überleben liegt bei etwas über vier Monaten. Was uns wichtiger erscheint, ist, dass die Wahrscheinlichkeit zu versterben aber um 23 Prozent reduziert ist. Also wir beziehen uns hier eher auf das Hazard Ratio in der Studie.

Selbstverständlich wollen wir hier auch über die Verträglichkeit von Elotuzumab sprechen. In einer der drei patientenrelevanten Kategorien sehen wir bei den Nebenwirkungen einen knapp statistisch signifikanten Nachteil, der sich jedoch nicht auf die Lebensqualität auswirkt. Wir haben uns sehr genau angesehen, welche unerwünschten Ereignisse zu diesem Ergebnis beigetragen haben und können dies gerne auch im Anschluss ausführlicher erörtern.

In der Gesamtschau aus Effektivität, Verträglichkeit und Lebensqualität leiten wir daher einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Elotuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab.

Die Diskussion unserer Studiendaten ist uns ein wichtiges Anliegen, und wir würden uns freuen, wenn Sie die Gelegenheit heute nutzen würden, hier auch Ihre Fragen zu adressieren. – Das wäre es von unserer Seite, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Plesnila-Frank. – Fragen? – Bitte schön, Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Ich komme zum letzten Punkt, Fragen zur Studie, also gar nicht unbedingt zur zVT, sondern erst einmal zur Studie. Ich habe die Nachbeobachtungsdauern nicht verstanden. Sie schreiben medianes Überleben ist ungefähr 40 Monate, Behandlungsdauer ist 17 Monate, das mediane Überleben liegt irgendwo dazwischen. Ich habe das nicht so

ganz verstanden, für welche Endpunkte was gilt. Wenn ich es richtig verstanden habe, haben Sie ja für die UEs bis 60 Tage nach Progress bzw. nach Behandlungsabbruch nachbeobachtet; für die Lebensqualitätsdaten ist Progress. Aber können Sie mir vielleicht einfach noch genauer erläutern, wie es zu dieser Zahl 33 oder 32 Monate Nachbeobachtung im Median in der gesamten Studie kommt, für welche Endpunkte, und was eben kürzer ist als der Tod aber auch länger ist als die Nachbehandlung? Das ist mir jetzt nicht klar, was für welche Endpunkte wie lange nachbeobachtet worden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Kupas, bitte.

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Wir haben in der Studie verschiedene Datenschnittpunkte dargestellt. Wir haben für das PFS einen Datenschnittpunkt von zwei Jahren, das war die geplante Interimsanalyse, die auch gleichzeitig die Finalanalyse war, und dann gab es da noch eine Dreijahresanalyse. Das OS ist ein Jahr nach dem PFS analysiert worden. Das heißt, da haben wir diesen Dreijahresdatenschnitt mit den 32 Monaten Nachbeobachtungszeit für die Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Eyding?

**Herr Dr. Eyding:** Das heißt, die 33 Monate stammen aus dem letzten Datenschnitt und die Zeiten zum Teil aus anderen Datenschnitten? Daraus erklärt sich die Diskrepanz. Habe ich das richtig verstanden?

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Ja, ist richtig, die CSR-Analyse ist die Zweijahresdatenschnittanalyse, in der auch das PFS dargestellt ist, und das OS ist dann ein Jahr später analysiert worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Kupas. – Herr Eyding, Nachfrage.

**Herr Dr. Eyding:** Noch einmal bezüglich der Endpunkte: Habe ich es richtig verstanden, dass die Lebensqualitätsdaten oder Morbiditätsdaten mit dem QLQ-C30 und dem MMY20 bis zum Progress beobachtet worden sind und die UE-Daten eben 60 Tage nach Behandlungsabbruch? Ist das auch richtig? Habe ich das auch richtig verstanden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Kupas.

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Ja, das ist richtig, UEs werden immer bis 60 Tage nach Behandlungszeitraum beobachtet, Lebensqualität bis Progress, wobei wir immer noch zwei volle Auswertungszeitpunkte nach Progress haben, wo wir die Lebensqualität noch einmal erheben. Die sind aber bei jedem Patienten im Zeitpunkt unterschiedlich, deswegen immer etwas schwierig zu analysieren, aber sie werden weiter zu zwei vollen Auswertungszeitpunkten erhoben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Wieseler. – Zu dem Komplex noch einmal Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Bei den Zeitauswertungen haben Sie zum Progress oder zum Behandlungsabbruch auch jeweils zensiert, also bei den zeitbasierten Auswertungen. Richtig?

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Bei der Lebensqualität für die Zeit bis zur Verschlechterung sind diese Zeitpunkte mit eingegangen, während, wenn wir ein MMRM betrachten, ist der Zeitpunkt für jeden Patienten unterschiedlich, und da kann man es nicht mit aufnehmen; aber bei der Zeit bis zur Verschlechterung sind auch die nach Progress mit eingegangen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt Frau Dr. Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich möchte noch einmal auf den historischen Vergleich zurückkommen, den Sie vorgelegt haben, und mit dem Sie nachzuweisen versuchen, dass die niedrigere und die höhere Dosis von Dexamethason gleichwertig sind. Einen historischen Vergleich können wir nur als aussagekräftig ansehen, wenn Sie sehr große Effekte beobachten können. Es ist also grundsätzlich einfach nicht möglich, mit einem historischen Vergleich nachzuweisen, dass es keine Unterschiede gibt; dieser Ansatz ist so also nicht nachvollziehbar. Ich möchte darüber hinaus darauf hinweisen, dass Sie, was das Gesamtüberleben angeht, auch ein relativ weites Konfidenzintervall von 0,85 bis 1,28 haben. Also, ich glaube auch, das würde man nicht unbedingt als Äquivalenz bezeichnen. Ich denke, der Versuch, zu zeigen, dass etwas gleich ist, ist mit einem historischen Vergleich einfach nicht möglich.

Dies bringt mich zu meiner Frage, um die es hier ja tatsächlich geht: den Stellenwert dieser niedrigeren Dosierung im Vergleich zu der höheren zugelassenen Dosierung mit Lenalidomid. Alle Ausführungen dazu beziehen sich auf diese Studie von Rajkumar; ich habe keine andere Evidenz gefunden, die diese niedrigere Dosierung stützt. Die Studie von Rajkumar – das haben wir auch in unserem Bericht beschrieben – hat ja eine Reihe von Problemen. Also einmal ist ab dem fünften Zyklus weiter durchgängig diese sehr hohe Dosierung gegeben worden. Vielleicht können wir da zur Erstlinie einfach auch noch eine Einschätzung von Klinikern bekommen. Mir ist aus der Datenlage unklar, wie es zu dem Gebrauch dieser niedrigeren Dosierung im klinischen Alltag tatsächlich gekommen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu? – Herr Wörmann und dann Herr Goldschmidt. Vielleicht dann auch AkdÄ. Fangen wir mit Herrn Wörmann an.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann ja anfangen. Es ist ein riesiges Thema für uns. Wir müssen eben kritisch sagen – Sie haben es, glaube ich, schon richtig formuliert –: Wir reden nicht über niedrigdosiertes Dexamethason, auch nicht über niedrigerdosiertes. 40 mg sind ein Hammer. Es wird eben nur nicht über vier Tage gegeben. Der Punkt ist, dass die von Rajkumar publizierte Studie randomisiert und dieses niedrigerdosierte gegen hochdosiertes verglichen hat, und da gab es eine erhöhte Mortalität in dem höherdosierten Arm. Ich habe Ihre Kritik dazu gelesen; ich kann es auch nicht völlig wegwischen. Trotzdem kann man es eigentlich in dem Moment, in dem man eine hochdosierte Therapie mit einer höheren Mortalität hat, nicht noch wiederholen. Das Problem ist, glaube ich, gewesen, dass wir, seit es die Imide auf dem Markt gab, gemerkt haben, dass es ein hohes thromboembolisches Risiko gibt: Sterblichkeitserscheinung, Lungenembolien. Das ist also nicht völlig überraschend. Da Dexamethason das pathophysiologisch unterstützt, ist für uns erst mal eine Rationale da, warum aus dem hochdosierten plus Lenalidomid dann auch eine

erhöhte Mortalität resultiert hat. Das hat dann dazu geführt, dass wir das, was wir seit den 80er-Jahren als ein- bis vier-Tage-Schema – das hochdosierte – gemacht haben, grundsätzlich geändert haben.

Ich kann Ihren Anspruch nachvollziehen, dass man eigentlich noch eine zweite Studie hätte machen sollen, rein wissenschaftlich; aber ich glaube, ethisch wäre das kaum noch möglich gewesen, zumal in dem Moment, in dem man eine erhöhte Mortalität hat. Dann hat es sich eben durchgesetzt, dass sich alle – Herr Goldschmidt leitet, glaube ich, das Zentrum mit den größten Patientenzahlen in Deutschland mit dem multiplen Myelom – auf den Tag-1-8-15-Rhythmus eingeordnet haben, und das seit etwa sechs, sieben Jahren. Problem für uns wäre jetzt: Wenn wir eine Studie durchführen würden, wo im einen Arm niedrig-, im anderen, im Kontrollarm, hochdosierte Dexamethason eingesetzt würde, am Beispiel von Pomalidomid haben wir es ja hier diskutiert, dann würde man von vorneherein der neuen Substanz einen Vorteil verschaffen, weil der Kontrollarm schlechter laufen könnte. Ich glaube, dass es richtig ist, dass sich alle jetzt auf die „niedriger dosierte“ Therapie einlassen. Also wir machen es so, Sie machen es so; das entspricht auch dem, worauf sich, glaube ich, die Zentren heute wegen des erhöhten Mortalitätsrisikos der hochdosierten Therapie geeinigt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Direkt Nachfrage, oder sollen wir Herrn Goldschmidt zuerst zu Wort kommen lassen? – Nein, Frau Wieseler bitte, danach Herr Professor Goldschmidt.

**Frau Dr. Wieseler:** Ja, die Frage ist: In dieser Studie wurde ja nicht die zugelassene hohe Dexamethason-Dosis eingesetzt, sondern eine höhere Dosis. Also da wurde ja nicht nur in den ersten vier Zyklen mit diesen 480 mg behandelt, sondern ab dem fünften Zyklus durchgängig. Die Autoren in der Publikation sprechen das ja auch ausgesprochen kritisch an. Es war in der Studie noch nicht einmal eine Absenkung dieser Dosis vorgesehen. Die Autoren haben eine Reihe von Kritikpunkten an ihrer eigenen Studie, dass zum Beispiel eben keine Thromboseprophylaxe durchgeführt wurde. Sie beschreiben, dass dieser Vorteil auch nur bei Patienten mit der niedrigeren Dosierung und auch nur bei Patienten, die älter als 65 Jahre waren, sichtbar geworden ist, und Sie beschreiben eigentlich selbst, dass diese Studie die niedrigere Dosierung nicht als Standard of Care etablieren sollte. Hier ist für mich eine gewisse Diskrepanz. Die Autoren kritisieren die Studie selbst ganz massiv und trotzdem wird auf diese niedrigere Dosierung umgestellt. Ich meine nicht, dass man diese Studie in dieser Form wiederholen sollte. Für mich ist nur unklar, welches Ergebnis sich für die Patienten ergibt. Vielleicht da auch noch mal ein Punkt aus der Diskussion um die Kontrollgruppe mit der EMA, die auch diese niedrigere Dosierung als Kontrolle zu dem Zeitpunkt erst einmal kritisch gesehen hat, weil sie zum Beispiel beschreibt, dass diese Studie in der First-Line durchgeführt wurde, es hier jetzt um eine Second-Line geht und dass in dieser Second-Line eben gegebenenfalls eine schnelle Kontrolle der Erkrankung für den Patienten besonders wichtig sein könnte, und dass dies gegebenenfalls mit der niedrigeren Dosierung nicht erreicht wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Darf ich das an Herrn Goldschmidt weitergeben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar, gerne.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (UK Heidelberg):** Ich spreche hier für die Heidelberger Gruppe und die Studiengruppe GMMG. Mir ist es noch ganz wichtig, darauf hinzuweisen, dass wir

nicht über ein niedrigdosiertes Dexamethason per se reden, sondern, wie Herr Wörmann ausgeführt hat, über eine große Menge an Dexamethason, die im Vergleich reduziert worden ist. Man muss, glaube ich, auch die Praxis sehen. Die Studie von Rajkumar, die hier zitiert worden ist, ist auf Patientenwunsch durchgeführt worden, weil ein Patient von der International Myeloma Foundation gesagt hat, wie sehr die Patienten unter den hohen Dosen 1 bis 4, 9 bis 13, 17 bis 21 Dexamethason leiden. Deshalb ist diese Studie durchgeführt worden. Sie hat die von Ihnen genannten Kritikpunkte; die muss man akzeptieren. Allgemein in der Myelomszene ist akzeptiert, dass die Toxizität in den ersten drei Zyklen die höchste ist, wenn ich jemanden behandle. Wenn der Patient das dann verträgt, wird die Toxizität in der Regel hochsignifikant geringer sein.

Aus unserer Historie der Studiengruppe: Wir haben dieses alte VAD mit hochdosiertem Dexamethason einmal als Goldstandard gehabt, also Vincristine, Adriamycin, Dexamethason. Wir hatten in der Induktionstherapie der neu diagnostizierten Patienten eine Letalität von 5,3 Prozent prospektiv randomisiert gegen andere Substanzen bis zum Alter von 65 Jahren, und es hat uns große Bauchschmerzen gemacht, einen von 20 Patienten in den ersten vier Monaten zu verlieren. Wir haben dann 2010 als Studiengruppe auch die Daten, die sicherlich kritisch sind, für die Rezidivtherapie übernommen und hier in Deutschland eine Studie begonnen, die den Stellenwert der Transplantation beim ersten bis zum dritten Rezidiv des Myeloms analysiert. Dort haben wir auch klar entschieden, das mit allen Kritikpunkten zu übernehmen, weil einfach eine Frühletalität, die so hoch ist, und auf Infektionen, dexamethasonbedingten Entgleisungen des Glukosestoffwechsels basiert, für uns nicht akzeptabel ist.

Wenn man jetzt fragt, wie denn die Realität seit 2010 in Deutschland ist, lautet die Antwort: Die hochdosierte Dosis wird sowohl im neu diagnostizierten Setting als auch im Rezidiv nur angewendet, wenn schwere Komplikationen wie Niereninsuffizienz oder Hyperkalzämie vorliegen. Ansonsten ist es gang und gäbe bei uns am Zentrum als auch in der Studie, die Dosierung von Dexamethason von diesen 1 bis 4, 9 bis 13 auf einmal wöchentlich zu reduzieren.

Es ist richtig, dass hier randomisierte Daten fehlen, die uns sehr wichtig wären; aber ich kann für unser Zentrum als auch für die deutschen und nordamerikanischen Gegebenheiten, eigentlich die Gegebenheiten weltweit sprechen, dass der Standard sich aufgrund dieser mit Kritikpunkten versehenen Studie geändert hat und es meiner Ansicht nach auch ethisch gar nicht mehr durchsetzbar wäre, eine neue Studie oder hochdosierte Gabe den Patienten zu präsentieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Wieseler? – Oder ist das okay, was Herr Goldschmidt sagt?

**Frau Dr. Wieseler:** Vielleicht noch ganz kurz dazu! Wenn ich mir die Kaplan-Meier-Kurve des Overall Survivals in der Studie anschau, dann findet der wesentliche Unterschied ja ganz am Anfang der Studie statt, in diesen ersten drei Zyklen; danach verlaufen die Kurven im Grunde genommen parallel. Für mich stellt sich da einfach die Frage: Wäre das aufgefangen worden? In der Studie sind zum Beispiel 40 Prozent Patienten unter 65 Jahre, was hätte man erreicht? Wie sähe diese Studie aus, wenn wir zum Beispiel in dieser Population die zugelassene Dosierung angesetzt hätten?

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (UK Heidelberg):** Ich kann Ihnen das nicht sagen. Ich habe zu sagen versucht, dass wir in der Primärtherapie bis zum Alter von 65 Jahren in unserer

Studiengruppe diese hohe Dosierung genutzt haben und eine Frühletalität von 5,1 Prozent hatten, die jetzt aktuell bei 1,3 Prozent in der Studiengruppe liegt. Das sind jetzt natürlich keine randomisierten Daten, das zeigt aber auch, dass unter 65 Jahren die hohe Dexamethason-Dosis ein Problem für die Patienten ist, nicht bloß ein Problem, sondern zu Todesfällen führt, und dass in den ersten zwölf Monaten – man muss die Einschränkung sehen – die Kaplan-Meier-Kurven so weit auseinanderlaufen, dass es einen negativen Impact für die hohe Dosierung gibt.

Ich will noch einmal betonen: Wenn jemand stationär ist und Nierenversagen hat, dialysepflichtig ist oder ein Patient mit einer Hyperkalzämie ist – ein Notfall –, dann kann man dieses hochdosierte Dexamethason unter stationären Bedingungen in diesen Notfallsituationen geben, und sonst ist meine ganz feste Meinung, dass weltweit die Dosierung wöchentlich als Standard über viele Jahre akzeptiert ist mit den Einschränkungen, die Sie ganz klar genannt haben, dass diese Studie nicht optimal ist, aber letztendlich meiner Meinung nach eine neue Studie nicht mehr tragfähig ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – AkdÄ vielleicht noch ergänzend dazu? Macht das Frau Hübner?

**Frau PD Dr. Hübner (AkdÄ):** Also es spiegelt genau die Diskussion, die wir intern hatten, und auch wir haben uns – das sieht man in der Stellungnahme – dazu entschieden, dass wir ebenfalls glauben, dass man unter heutigen Gesichtspunkten und auch zum damaligen Zeitpunkt, als wahrscheinlich ein hochdosierter Arm geplant worden ist, wie er in der Zulassung formuliert ist, nicht mehr hätte machen können aufgrund wirklich der Mortalitätsunterschiede, die übrigens auch erhalten bleiben, wenn ASA dazugegeben wird, sodass man das hier also auch nicht mit einer zusätzlichen supportiven Therapie hätte ausgleichen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Frau Müller, Sie hatten sich gemeldet.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte noch auf einen Punkt abheben, den Frau Wieseler auch kurz erwähnt hatte. Im Prinzip hat die Rajkumar-Studie übrigens Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid verglichen. Das ist vielleicht auch noch wichtig, weil wir aber jetzt bloß von Dexamethason reden: Highdose versus erniedrigte Dosis mit der First-Line; die Studie wurde in der First-Line durchgeführt. Frau Wieseler hatte ja kurz angesprochen, dass da mögliche Bedenken seien, dass man in der Second-Line eher angewiesen sei auf ein früheres Ansprechen, wobei man sich natürlich fragen kann, ob das vor dem Hintergrund der frühen Todesfälle denn so relevant ist.

Aber meine Frage an die Kliniker ist noch Folgende: Wie sind Ihre Erfahrungen über Unterschiede dieser beiden Dosierungsschemata für Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid in der First- und in der Second-Line? Sie haben jetzt gesagt, Sie haben sich entschieden, das zu übertragen, aber wie sind Ihre klinischen Erfahrungen?

Dann noch eine ganz kurze Frage an die AkdÄ, weil die Frage ebenfalls von Frau Wieseler gestellt wurde nach weiterer Evidenz außer dieser einen Studie. Sie haben ja noch auf eine retrospektive Studie hingewiesen, die das stützen würde. Vielleicht können Sie dazu auch noch ein, zwei Worte zu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte beginnen? Herr Wörmann. Ich halte für das Protokoll nur fest, dass Herr Dr. Rieth um 11.25 Uhr eingetroffen ist. Herr Wörmann bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Meine erster Punkt ist der Punkt, den Herr Goldschmidt so leise gemacht hat: Dieses hochdosierte Dexamethason ist ja massiv cushingoid. Das ist für Patienten schwer auszuhalten. Jetzt in der Erstlinientherapie weniger zu geben, in der zweiten Linie das noch zu machen, ist auch für Patienten kaum durchsetzbar. Dazu kommt, dass wir keine guten Argumente dazu haben. Also die Stigmatisierung, die die Patienten heute durch das Wegfallen der Chemotherapie ja kaum noch in dieser Krankheitsgruppe haben, weil es eben nicht mehr die Anthracycline mit den Haarausfällen gibt, würde man wieder einführen, ohne dass uns die Daten dafür solide genug erscheinen. Deswegen machen wir diesen Analogieschluss; patientenmäßig ist es ganz klar begrüßenswert. Sie werden mir wahrscheinlich nicht widersprechen von Patientenseite, Frau Holtkamp; sie macht die Beratung dieser Patienten bei der deutschen Leukämiehilfe. Für Patienten sind, wenn man sie fragt, die Nebenwirkungen des Dexamethason schlimmer als vieles, was wir ihnen sonst an Nebenwirkungen zumuten. Es gibt also keinen Grund, damit im zweiten Zyklus wieder anzufangen, auch wenn – alles korrekt – die Studie von Rajkumar nicht in Second-Line reproduziert worden ist.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (UK Heidelberg):** Spontan noch dazu: Wir haben hier in Deutschland die sehr glückliche Konstellation für unsere Patienten, dass wir sie nachverfolgen können und die Versorgungsstruktur dies eigentlich fast allen Patienten ermöglicht, sodass die Realität in Deutschland ist, dass immer noch weit fortgeschrittene Myelomerkrankungen neu diagnostiziert werden, weil man nicht daran denkt, da es eine seltene Erkrankung ist. Aber wenn ein Patient, der im Dispensaire bei einem Hämatologen ist und nachverfolgt wird, und dessen Erkrankung jetzt rezidiv aufgrund serologischer Parameter festgemacht wird, und der keine Organschädigungen hat, die Schmerzen verursachen wie eine Nierenfunktionsverschlechterung, halte ich es für meine Begriffe für eine noch größere Schwierigkeit oder gar nicht durchführbar, hochdosiertes Dexamethason zu geben, weil ich gezielter früher eingreifen kann und eine gewisse Zeit habe, den Patienten erfolgreich zu behandeln. Das, was in den Lehrbüchern drinsteht, dass man CRAB-Kriterien abwartet, also Knochen kaputt, Nieren kaputt, Anämie oder Hyperkalzämie – das werden 90 Prozent unserer Ärzte nie und nimmer mitmachen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Goldschmidt. - Frau Kupas.

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Ich würde gern auf den historischen Vergleich zurückkommen, auch wenn wir die medizinische Diskussion jetzt gerade schon geführt haben. Uns ist natürlich bewusst, dass man mit dem historischen Vergleich keine Äquivalenz zeigen kann. Dennoch haben wir versucht, alle Evidenz, die da ist, heranzuziehen, um das einfach zu unterfüttern, was die Realität darstellt. Wir haben einen Punktschätzer von 1,04; also sind wir sind dicht an der 1. Wir denken, dass das einfach das unterstützt. Zudem haben wir in der Stellungnahme auch noch Daten aus der Versorgungsrealität gezeigt, die auch genau das widerspiegeln: dass das niedrigdosierte Dexamethason einfach standardmäßig angewendet wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Fürs Protokoll: Frau Finkler und Frau Herzog sind um 11.32 Uhr eingetroffen. – Nun Frau Dr. Hübner von der AkdÄ.

**Frau PD Dr. Hübner (AkdÄ):** Vielleicht ergänzend, weil die Frage auch in unsere Richtung ging: Wir haben, weil es uns interessiert hat, genau für die Second-Line eine systematische Recherche gemacht, haben mehrere, allerdings japanische einarmige Studien dazu

gefunden, die die Daten auch bestätigen. Außerdem gibt es eben Analysen aus zum Beispiel einem Haus retrospektiv, aus zwei verschiedenen Zeiträumen mit den unterschiedlichen Dosierungen. Auch das bestätigt genau das, was wir dann auch geschrieben haben, dass es in Bezug auf das Myelom äquivalent ist, aber deutlich besser in Richtung auf die Safety. Es gibt ja auch eine gute Hypothese, nämlich dass möglicherweise das hochdosierte Dexamethason – gerade bei den Imiden – gar nicht so günstig in der Kombination ist. Das heißt, wir haben Hypothese und wir haben Daten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Fragen? – Ja, bitte schön, Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe noch eine Frage zur Studie, und zwar habe ich mich gewundert, dass Sie für einige Endpunkte den 2014er-Schnitt benutzt haben und für andere den 2015er. Relevant ist ja für uns immer eine längere Nachbeobachtung. Gerade die UEs und auch die SOC's und die PT-Auswertungen fehlen im 2015er komplett, und es fehlt auch eine zeitbasierte Analyse. Ich frage mich, warum Sie das der Vollständigkeit und auch der Balance der Auswertung halber nicht gemacht haben; denn wenn wir den OS-Vorteil auf den 2015er-Schnitt bewerten, dann würden wir gerne die UE-Daten auch auf den 2015er-Schnitt bewerten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Kupas bitte.

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Wir haben auch für die UEs beide Datenschnitte im Dossier dargestellt. Die Ergebnisse sind total konsistent; sie sind beide da. Wir haben auch für die Oberkategorien der patientenrelevanten Endpunkte zeitadjustiert analysiert und zeigen Hazard Ratios aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauer. Wir haben das nicht auf der Ebene der einzelnen Preferred Terms gemacht, weil wir dieses viele Testen einfach als nicht richtig ansehen, da wir die UEs doppelt zählen, sondern wir haben uns auf die oberen Kategorien beschränkt und dann die einzelnen UEs diskutiert, die dazu geführt haben, dass wir bei den Grad 3 bis 4 diesen leicht signifikanten Nachteil sehen, den wir übrigens bei den Nebenwirkungen, die mit kausalem Zusammenhang bestehen, nicht sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Was eben fehlt sind tatsächlich die SOC- und PT-Auswertungen für 2015. Es wäre schon gut, die noch zu haben, weil das die Basis für die anderen Endpunkte ist. Sonst hätten wir einfach Imbalancen sozusagen in der Datenreife der verschiedenen Endpunkte. Das finde ich nicht so einen guten Zustand.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Dr. Kupas bitte.

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Also wie schon gesagt: Dieser zweite Datenschnitt ist so extrem konsistent. Es sind ganz wenig Patienten mit AE dazugekommen, sodass wir der Ansicht sind, dass dieser erste Datenschnitt aussagekräftig genug ist, um das auch zu bewerten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Das sagen Sie jetzt, dass das so ist. Das würden wir halt gerne sehen. Das ist genau der Unterschied.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas.

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Ja, also ich meine, wir können natürlich die Zahlen auch für den zweiten Datenschnitt noch nachliefern. Die Frage ist halt, ob das mehr Erkenntnisgewinn bringt. Aber wir tun das natürlich gerne, wenn Sie es wünschen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Sie hatten das ja schon zu Eingang Ihrer Ausführungen angeführt, Sie würden uns gerne auch etwas zur Sicherheit zu den Daten sagen. Da würden wir ganz gerne drauf zurückkommen, dass Sie uns das erläutern. Es gibt hier vor allen Dingen Unterschiede bei den schweren UEs nach CTCAE 3 bis 4. Das Ergebnis ist knapp signifikant zuungunsten von Elotuzumab. Könnten Sie vielleicht erläutern, welche Nebenwirkungen das vor allen Dingen sind? Es gibt ja hier auch Bedenken hinsichtlich der Infektionen, was auch im EPAR angesprochen wurde. Vielleicht ein paar erläuternde Worte dazu!

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Dr. Kupas bitte.

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Das ist richtig, wir sehen diesen leicht signifikanten Nachteil. Wie ich eben auch schon sagte: Bei den kausalen UEs, die also die im kausalen Zusammenhang stehen, sehen wir ihn nicht. Auch bei den anderen patientenrelevanten Endpunkten, SUEs, die zum Therapieabbruch führen, sehen wir ihn nicht. Wir haben uns dann bei den Grad 3 und 4 alle die angeschaut, die in größer als 5 Prozent der Patienten auftauchen und haben zusätzlich noch die diskutiert, die mit einem Unterschied von mehr als 5 Prozent aufgetaucht sind. Da sind zwei dabei; das ist die Neutropenie, wo wir einen Unterschied zugunsten von Elotuzumab haben, und die Lymphopenie, wo wir einen Unterschied zuungunsten haben. Bei den Infektionen taucht bei mehr als 5 Prozent der Patienten nur die Pneumonie auf. Und da ist der Unterschied zwischen den Gruppen nur 3,1 Prozent. Deswegen haben wir die im Dossier nicht intensiver diskutiert. – Für die einzelnen medizinischen Ausführungen würde ich gerne Frau Kaspar das Wort übergeben.

**Frau Dr. Kaspar (Bristol-Myers Squibb):** Wir haben uns die Infektionen und auch die Dauer der Infektionen noch einmal sehr genau angeschaut und gesehen, dass in beiden Armen die Dauer der Infektionen vergleichbar ist. Wir haben auch die Reversibilität der Infektionen untersucht; auch sie ist in beiden Armen vergleichbar. Außerdem hatten wir – das ist, denke ich, besonders wichtig – keine häufigeren Abbrüche in der Studie aufgrund von Infektionen. Die EMA hat uns auch hier bestätigt, da sie keine weiteren Risikominimierungsmaßnahmen gefordert hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Die AkdÄ hatte sich ja hier auch, wenn ich das richtig sehe, kritisch eingelassen, indem sie eben gesagt hat: Auf der einen Seite haben wir einen geringen Überlebensvorteil, auf der anderen Seite haben wir eben einen höheren Schaden. Was ist aus Ihrer Sicht dazu noch anzumerken? – Dann Herr Eyding.

**Frau PD Dr. Hübner (AkdÄ):** Also, wir haben auch ein bisschen Bedenken in der gesamten Darstellung, was Nebenwirkungen und Safetydaten angeht, im Hinblick auf Methodik, die hier angewendet worden ist. Das war der Grund, warum wir eben gesagt haben: Zusatznutzen ja, aber eben nicht quantifizierbar. Das ist ein Problem, das man, glaube ich, mit diesen Daten nicht lösen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Herr Eyding.

**Herr Dr. Eyding:** Ja, Sie haben es schon angesprochen, darauf wollte ich jetzt auch hinaus: Sie haben angeregt, eine Competing-Risk-Analyse zu machen. Haben Sie denn eine

Vorstellung, in welche Richtung die Verzerrung geht? Gehen Sie davon aus, dass es eine Verzerrung zugunsten von Elotuzumab gibt oder ist das jetzt eine rein methodisch orientierte Einlassung? Es wäre schön, wenn Sie sich dazu noch einmal äußern könnten.

**Herr PD Dr. Paulides (AkdÄ):** In diesem Fall ist es eher eine methodische Einlassung. Wir hätten natürlich gerne die kumulativen Inzidenzen zu allen Nebenwirkungen gehabt, zusätzlich zu den Überlebenszeitanalysen; denn das Problem ist ja, dass, wenn man operationalisiert, so wie es hier geschehen ist, und sich die Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses anschaut, natürlich alle nachfolgenden Ereignisse zensiert werden. Dies verzerrt zwangsläufig die Darstellung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Holtkamp bitte und dann Herr Wörmann.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe eine Frage an Herrn Professor Goldschmidt. Sie reden in Ihrer schriftlichen Stellungnahme von einer nahezu fehlenden Toxizität der Therapie. Jetzt haben wir aber gerade gehört, dass es schon Nebenwirkungen gibt. Was meinten Sie damit genau? Können Sie das noch etwas ausführen?

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (UK Heidelberg):** Ja, das ist die Stellungnahme, die gemeinsam mit Frau Professor Weisel erstellt worden ist. Das Elotuzumab wird als Antikörper hervorragend vertragen. Wir selbst behandeln über 50 Patienten in unserer Tagesklinik. Ein Vorteil, der sich zeigt, ist, dass es eine hervorragende Verträglichkeit hinsichtlich der Infusionszeit gibt, dass es also wenige Nebenwirkungen gibt. Hier ist wiederholt die Lymphopenie oder Lymphozytopenie angesprochen worden. Das ist natürlich ein hämatologischer Punkt, den man sehen muss, der vielleicht sogar ursächlich ist für eine erhöhte Inzidenz von Herpes-zoster-Reaktivierung. Ich denke, hier muss man weitere Daten abwarten. Uns ist das bis jetzt nicht aufgefallen. Wir haben aktuell eine Studie, in der prospektiv randomisiert Elotuzumab in der Front-Line-Therapie eingesetzt wird, und wir haben das Studientreffen am Freitag vor 14 Tagen gehabt und auch die Toxizität in der Studie, wo Elotuzumab prospektiv randomisiert in der First-Line-Therapie eingesetzt wird, analysiert. Wir sehen im Augenblick keine Häufung. Man muss natürlich auch wieder sagen: Das ist letztendlich dann First-Line versus Rezidiv. Die Häufung der Inzidenzen von Herpes-zoster-Reaktivierung und Pneumonien ist auffällig, aber im Vergleich zu anderen Antikörpern oder anderen Therapien in meinen Augen – und auch in den Augen von Frau Weisel und anderen – eher als gering einzustufen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, Sie hatten sich noch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Selber Punkt in der Richtung. Dieses Präparat ist erstaunlich gut verträglich. Wir haben gerade unter uns gemurmelt. Wir hatten jetzt gerade zwei Patienten mit einem Herpes zoster, allerdings typische Gürtelrose, sodass man es sehen konnte, und wir hatten gerade für uns diskutiert, ob man Einzelnen, die Risikopatienten sind, vielleicht Aciclovir machen sollte; das ist dann die Diskussion. Steht aber nirgendwo drin, die Zahlen geben es bisher auch nicht her. Das wäre aber vielleicht die einzige Konsequenz, die wir bei Risikoherpespatienten hätten. Sonst sind wir erstaunt, wie gut das geht, obwohl es ein zusätzlicher Eingriff in das Immunsystem ist. ###

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Kupas bitte und dann noch einmal Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Ich würde gerne noch auf die Akkumulierung der AEs eingehen, das wird im EPAR auch diskutiert, und die EMA sieht dort keinen kumulativen Effekt von Elotuzumab im Vergleich zum Vergleichsarm. Wenn wir uns die Lebensqualität angucken, sehen wir auch keine Beeinträchtigung der AEs auf die Lebensqualität in dieser Studie. Außerdem sind wir der Ansicht, dass der Überlebensvorteil nicht aufgewogen wird, den wir hier eindeutig sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe eine Frage an die Vertreterinnen von Celgene, und zwar geht es um die Frage zu dem hochdosierten und niedrigerdosierten Dexamethason. Die Diskussion haben Sie jetzt gerade eben verpasst, aber das ist Ihnen ja bekannt. Was meinen Sie denn dazu und gibt es eventuell Überlegungen, die Fachinformation einmal anzupassen?

**Frau Finkler (Celgene):** Ich bin, muss ich sagen, zu wenig medizinischer Experte, um hier weiter Auskunft zu geben. Aktuell ist, glaube ich, eine Fachinformationsänderung nicht angedacht. Aber ja, wir sehen hier auf jeden Fall - - Sagen wir mal, hier geht es im Endeffekt ja auch um Revlimid; von daher können wir an dieser Stelle BMS nur unterstützen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Gelegenheit geben, kurz zusammenzufassen, wenn Sie es wünschen.

**Frau Plesnila-Frank (Bristol-Myers Squibb):** Jetzt bin ich doch erstaunt. Wir dachten vielleicht, dass noch mehr Fragen kommen, aber es freut uns, wenn soweit Ihre Fragen beantwortet werden konnten. Die Gelegenheit bestand. Es waren durchaus Fragen, die auch uns bewegt haben, wo wir uns nun schon etwas länger mit diesem Antikörper beschäftigen. Also herzlichen Dank für Ihre hier durch die Bank sehr, sehr verständlichen Fragen.

Es gab auch diese kritische Anmerkung: Wie muss dieser Überlebensvorteil gesehen werden bei dem vorliegenden Nebenwirkungsprofil? Wir denken, wie schon gesagt, nicht, dass der Vorteil im Überleben hier aufgehoben wird, der statistisch signifikant und klinisch relevant dargestellt ist. Wir denken, dass Elotuzumab eine wichtige Ergänzung im Behandlungsspektrum darstellt, gerade weil, wenn man sich mit dieser Erkrankung beschäftigt, dieses ständige Wiederauftreten des multiplen Myeloms eine schwere Belastung für den Patienten und auch für die Angehörigen darstellt, und diese Verzögerung des Auftretens eben ein wichtiges Therapieziel darstellt, gerade weil in unserem Fall die Lebensqualität eben nicht beeinträchtigt worden ist. In der ELOQUENT 2-Studie konnte Elotuzumab gegenüber der Standardtherapie zeigen, dass es genau dieses vorhin auch kurz angesprochene Ziel anbietet, nämlich ein längeres Überleben ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität. Bezüglich der unerwünschten Ereignisse konnten wir, denke ich mir, darstellen, dass es sich hier um in der Wahrnehmung nicht so schwere Ereignisse handelt. Es ist natürlich auch weiter Ziel unserer Firma, dazu Daten zu generieren, um dieses Profil auch noch besser darstellen zu können. – Herzlichen Dank für den offenen Dialog. Das war es von unserer Seite. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, wir bedanken uns auch, dass Sie da waren und die Fragen beantwortet haben. Damit ist die Anhörung doch noch nicht ganz beendet. Frau Müller hat noch eine Frage.

**Frau Dr. Müller:** Eine ganz kurze Nachfrage, weil das eben von Herrn Eyding angesprochen wurde: Bis wann könnten Sie zu dieser 2015er-Safety-Auswertung was nachliefern? Sie hatten das ja angeboten, nur dass man eine Vorstellung hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kupas.

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Ich habe selber keinen Zugriff auf die Daten. Ich muss die bei Global anfordern. Aber ich versuche, das so schnell wie möglich zu machen, dass Sie die ganz bald zur Verfügung haben, die UEs.

**Frau Müller:** 2015er-Daten?

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** 2015er, also der zweite Datenschnitt, der zum OS gehört.

**Frau Müller:** „Ganz schnell“ wäre größenordnungsmäßig was?

**Frau Dr. Kupas (Bristol-Myers Squibb):** Die übliche Frist war sonst immer eine Woche. Das haben wir bisher immer geschafft und ich hoffe, das kriegen wir auch diesmal hin.

**Frau Müller:** Okay, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. Dann können wir wieder in die Beendigung eintreten. Danke, dass Sie da waren. Dann schauen wir, ob wir die Daten as soon as possible noch kriegen können. Danke, dass Sie da waren, und wir werden dann auf Basis der jetzigen Anhörung und der Stellungnahmen zum Dossier eine Entscheidung zu treffen haben.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11.50 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2016-06-01-D-232 Elotuzumab**

Stand: Mai 2015

**I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA**

**Elotuzumab  
zur Behandlung des Multiplen Myeloms**

**Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO**

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>Nicht angezeigt.</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss vom 20. Februar 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pomalidomid
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Elotuzumab N. N. Empliciti	<u>Anwendungsgebiet:</u> Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1 der Fachinformation).
<b>Chemotherapien</b>	
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: [...] – Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
Melphalan L01AA03 Alkeran®	Multiples Myelom (Plasmozytom)
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: [...] – Fortgeschrittenes multiples Myelom Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Doxorubicin ( <i>pegyliert liposomal</i> ) L01DB Caelyx®	Caelyx ist indiziert: [...] – In Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progressiven multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.
Carmustin L01AD01 Carmubris®	CARMUBRIS ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt: [...] Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison.
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-Teva®	Vincristinsulfat-Teva ® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: [...] – multiplem Myelom

<b>Weitere antineoplastische Arzneimittel</b>	
Lenalidomid L04AX04 Revlimid®	<u>Multiples Myelom</u> Revlimid ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind (siehe Abschnitt 4.2). Revlimid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben. [...]
Pomalidomid L04AX06 Imnovid®	IMNOVID ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidierten oder refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.
Bortezomib L01XX32 Velcade®	VELCADE als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind. [...]
<b>Glucocorticoide</b>	
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT®	<u>Onkologie</u> Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von Zytostatikainduziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata
Prednisolon H02AB06 Decortin® H	<u>Hämatologie/Onkologie:</u> [...] – akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) [...] – Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednisolon kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.
Prednison H02AB07 Decortin®	<u>Hämatologie/Onkologie:</u> [...] – akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) [...] – Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednison kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.
<b>Immunstimulanzen</b>	

Interferon alfa-2b L03A B05 IntronA®	<u>Multiples Myelom</u> Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50%ige Reduktion des Myelomproteins). Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa- 2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen. [...]
--	---

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):**

### **Inhalt**

Indikation für die Recherche bei Elotuzumab (Empliciti®):.....	6
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....	6
Systematische Recherche:.....	7
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	9
Cochrane Reviews .....	11
Systematische Reviews .....	11
Leitlinien .....	19
Anhang .....	27
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:.....	28
Literatur: .....	30

### **Indikation für die Recherche bei Elotuzumab (Empliciti®):**

Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1 der Fachinformation).

### **Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:**

s. Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

### **Systematische Recherche:**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „multiples Myelom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.04.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), arztbibliothek.de (ÄZQ), NVL, AWMF, GIN, NGC, TRIP, NICE, DAHTA, NIHR HSC, BMJ Clinical Evidence. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: CCO, DGHO-Onkopedia, NCCN, NCI, ESMO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab insgesamt 385 Treffer, welche anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Die erste Durchsicht ergab 88 eingeschlossene Quellen, die anschließend im Volltext überprüft wurden. Daraus konnten 10 Referenzen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen werden.

## Abkürzungen

AE	Adverse effects
ASCT	Autologous stem cell transplantation
CR	Complete response
ECOG-PS	Eastern cooperative oncology group (performance status)
EFS	Event-free survival
EMA	European medicines agency
EORTC QLQ 30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients with Cancer
EORTC QLQ MY20	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients with Multiple Myeloma
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer bundesausschuss
MM	Multiple myelom
NCCN	National comprehensive cancer network
OS	Overall survival
ORR	Objective response rate
PD	Progressive disease
PFS	Progressionsfreies überleben
PLD	Pegylated liposomal doxorubicin
PR	Partial response
RCT	Randomized controlled trial
SAE	Serious adverse events
TTP	Time to progression
TTR	Time to response
UE	Unerwünschtes ereignis
QOL	Quality of life

## IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p><b>G-BA, 2015 [5]</b> Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Pomalidomid 2. Dezember 2013</p>	<p><b>Zusammenfassung der Bewertung</b></p> <p>Bei Pomalidomid handelt es sich um einen Wirkstoff aus der Gruppe der Immunmodulatoren, das in Kombination mit Dexamethason indiziert ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidierten oder refraktären multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.</p> <p>Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Pomalidomid basieren auf der pivotalen Zulassungsstudie CC-4047-MM-003.</p> <p><b>Ergebnisse aus der Zulassungsstudie CC-4047-MM-003</b></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><b>3.3. Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse</b></p> <p>Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob sich unter Pomalidomid ein positiver Effekt bei hohem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. negativer Effekt bei hohem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte. Bei den Nebenwirkungen werden die absoluten Häufigkeiten in der Interventionsgruppe dargestellt.</p> <p><i>Tabelle 15: Studienergebnisse</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Kategorie</th> <th style="text-align: left;">Ergebnis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Gesamtüberleben</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Gesamtüberleben</td> <td style="text-align: center;">↑</td> </tr> <tr> <td><b>Morbidität</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Progressionsfreies Überleben</td> <td style="text-align: center;">↑↑</td> </tr> <tr> <td>Knochenschmerzen</td> <td style="text-align: center;">↔</td> </tr> <tr> <td>ECOG-PS</td> <td style="text-align: center;">↑</td> </tr> <tr> <td><b>Lebensqualität</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td>EORTC QLQ-30</td> <td style="text-align: center;">↔</td> </tr> <tr> <td>EORTC QLQ-MY20</td> <td style="text-align: center;">↔</td> </tr> <tr> <td>EQ 5D</td> <td style="text-align: center;">↔</td> </tr> <tr> <td><b>Nebenwirkungen</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Mindestens ein UE (IG/KG)<sup>1)</sup></td> <td style="text-align: center;">97 % / 93 %</td> </tr> <tr> <td>Mindestens ein SUE (IG/KG)<sup>1)</sup></td> <td style="text-align: center;">51 % / 50 %</td> </tr> <tr> <td>Mindestens ein UE CTC Grad 3 oder 4 (IG/KG)<sup>1)</sup></td> <td style="text-align: center;">78 % / 76 %</td> </tr> <tr> <td>Abbruch aufgrund von UE (IG/KG)<sup>1)</sup></td> <td style="text-align: center;">10 % / 5 %</td> </tr> </tbody> </table> <p><small><sup>1)</sup> Interventionsgruppe/Kontrollgruppe</small></p> </div>	Kategorie	Ergebnis	<b>Gesamtüberleben</b>		Gesamtüberleben	↑	<b>Morbidität</b>		Progressionsfreies Überleben	↑↑	Knochenschmerzen	↔	ECOG-PS	↑	<b>Lebensqualität</b>		EORTC QLQ-30	↔	EORTC QLQ-MY20	↔	EQ 5D	↔	<b>Nebenwirkungen</b>		Mindestens ein UE (IG/KG) <sup>1)</sup>	97 % / 93 %	Mindestens ein SUE (IG/KG) <sup>1)</sup>	51 % / 50 %	Mindestens ein UE CTC Grad 3 oder 4 (IG/KG) <sup>1)</sup>	78 % / 76 %	Abbruch aufgrund von UE (IG/KG) <sup>1)</sup>	10 % / 5 %
Kategorie	Ergebnis																																
<b>Gesamtüberleben</b>																																	
Gesamtüberleben	↑																																
<b>Morbidität</b>																																	
Progressionsfreies Überleben	↑↑																																
Knochenschmerzen	↔																																
ECOG-PS	↑																																
<b>Lebensqualität</b>																																	
EORTC QLQ-30	↔																																
EORTC QLQ-MY20	↔																																
EQ 5D	↔																																
<b>Nebenwirkungen</b>																																	
Mindestens ein UE (IG/KG) <sup>1)</sup>	97 % / 93 %																																
Mindestens ein SUE (IG/KG) <sup>1)</sup>	51 % / 50 %																																
Mindestens ein UE CTC Grad 3 oder 4 (IG/KG) <sup>1)</sup>	78 % / 76 %																																
Abbruch aufgrund von UE (IG/KG) <sup>1)</sup>	10 % / 5 %																																
<p><b>G-BA, 2014 [4]</b> Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b></p> <p>Imnovid® ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidierten oder refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.</p>																																

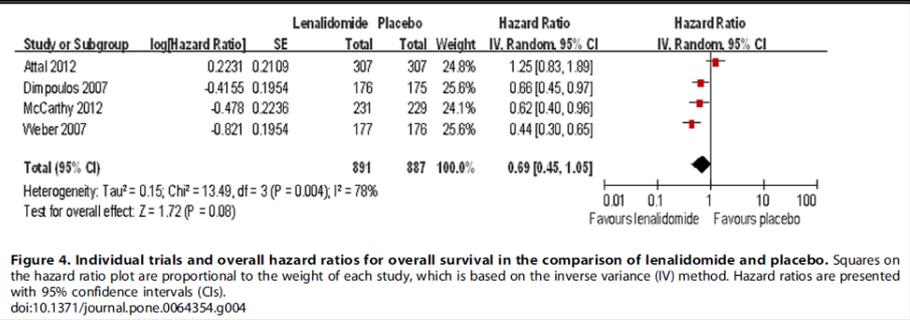
<p>von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – <u>Pomalidomid</u> 20. Februar 2014</p>	<p><b>Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels:</b></p> <p><u>Pomalidomid</u> ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.</p> <p><b>Ausmaß des Zusatznutzens: <u>beträchtlich</u></b></p>
---	--

## Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

## Systematische Reviews

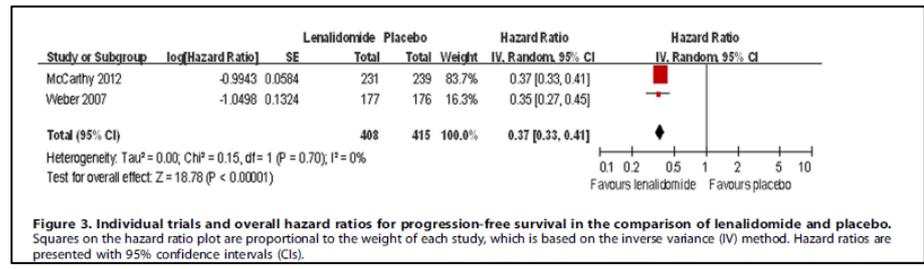
<p><b>Yang, 2013 [10]</b></p> <p>Lenalidomide treatment for multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To gain a better, more complete understanding of the efficacy and safety of lenalidomide, we performed a meta-analysis of randomized controlled trials in which patients with MM received lenalidomide as initial or maintenance therapy.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> Patienten, mit MM, die Lenalidomid erhalten</p> <p><b>Intervention:</b> Lenalidomid (hier nur Darstellung von Lenalidomid als 2nd line)</p> <p><b>Komparator:</b> andere Chemotherapie oder Placebo</p> <p><b>Endpunkt:</b> OS, PFS</p> <p><b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</b> bis Nov 2012</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 7, davon 4 (n=1778) Studien mit Lenalidomid als 2nd-line</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> "risk of bias" method recommended by the Cochrane Collaboration</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p><b>Table 2.</b> Methodological quality assessment of included trial.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: small;"> <thead> <tr> <th>Author (Year)</th> <th>Location</th> <th>Allocation generation</th> <th>Allocation concealment</th> <th>Double blinding</th> <th>Data analysis</th> <th>Drop-out</th> <th>Other risk of bias</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="8"><b>Second-line therapy</b></td> </tr> <tr> <td>Azal [2012]</td> <td>France, Belgium, Switzerland</td> <td>Unclear</td> <td>Unclear</td> <td>Double blinded</td> <td>ITT</td> <td>7.0%</td> <td>Early stopping lenalidomide maintenance therapy based on an increased incidence of second primary cancers</td> </tr> <tr> <td>Dimopoulos [2007]</td> <td>Europe, Israel, Australia</td> <td>Unclear</td> <td>Unclear</td> <td>Double blinded</td> <td>ITT</td> <td>N/A</td> <td>Study designed and data analysis by manufacturer, early study data are unblinded</td> </tr> <tr> <td>McCarthy [2012]</td> <td>United States</td> <td>Unclear</td> <td>Unclear</td> <td>Double blinded</td> <td>ITT</td> <td>N/A</td> <td>Increase in time to progression led to early study unblinding and crossover</td> </tr> <tr> <td>Weber [2007]</td> <td>United States, Canada</td> <td>Computer generated</td> <td>Unclear</td> <td>Double blinded</td> <td>ITT</td> <td>N/A</td> <td>Response rate and time to progression are based on data obtained before unblinding</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ITT, intention-to-treat; PP, per protocol; N/A, not available. doi:10.1371/journal.pone.0064354.t002</small></p> </div> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Lenalidomid vs Placebo als 2nd line (insg. 4 Studien)</b></p> <p><u>Overall Survival (4 trials, n= 1778)</u></p> <p>⇒ there was a trend for increased overall survival with lenalidomide, our meta-analysis revealed that there was no statistically significant difference in overall survival between lenalidomide maintenance therapy and placebo (HR = 0.69; 95% CI: 0.41–1.05) → There was evidence of significant</p>	Author (Year)	Location	Allocation generation	Allocation concealment	Double blinding	Data analysis	Drop-out	Other risk of bias	<b>Second-line therapy</b>								Azal [2012]	France, Belgium, Switzerland	Unclear	Unclear	Double blinded	ITT	7.0%	Early stopping lenalidomide maintenance therapy based on an increased incidence of second primary cancers	Dimopoulos [2007]	Europe, Israel, Australia	Unclear	Unclear	Double blinded	ITT	N/A	Study designed and data analysis by manufacturer, early study data are unblinded	McCarthy [2012]	United States	Unclear	Unclear	Double blinded	ITT	N/A	Increase in time to progression led to early study unblinding and crossover	Weber [2007]	United States, Canada	Computer generated	Unclear	Double blinded	ITT	N/A	Response rate and time to progression are based on data obtained before unblinding
Author (Year)	Location	Allocation generation	Allocation concealment	Double blinding	Data analysis	Drop-out	Other risk of bias																																										
<b>Second-line therapy</b>																																																	
Azal [2012]	France, Belgium, Switzerland	Unclear	Unclear	Double blinded	ITT	7.0%	Early stopping lenalidomide maintenance therapy based on an increased incidence of second primary cancers																																										
Dimopoulos [2007]	Europe, Israel, Australia	Unclear	Unclear	Double blinded	ITT	N/A	Study designed and data analysis by manufacturer, early study data are unblinded																																										
McCarthy [2012]	United States	Unclear	Unclear	Double blinded	ITT	N/A	Increase in time to progression led to early study unblinding and crossover																																										
Weber [2007]	United States, Canada	Computer generated	Unclear	Double blinded	ITT	N/A	Response rate and time to progression are based on data obtained before unblinding																																										



⇒ heterogeneity among the trials (I<sup>2</sup> = 78%).

**PFS (2 trials, n= 823)**

⇒ A random-effects statistical model revealed that lenalidomide therapy was associated with increased progression-free survival compared with placebo (HR = 0.37; 95% CI: 0.33–0.41) → There was no evidence of significant heterogeneity among the trials (I<sup>2</sup> = 0%).



**4. Anmerkungen/Fazit der Autoren**

- ⇒ Population characteristics, crossover designs with the probable risk of inadequate washout period, differing lenalidomide schedules and dosages, and use of concomitant drugs may have resulted in a somewhat speculative interpretation of our analysis.
- ⇒ Separate subgroup analysis should be done for older vs. younger adults, but the data needed to conduct subgroup analysis could not be extracted from the studies.
- ⇒ In summary, the findings from our meta-analysis indicate that lenalidomide therapy significantly improves response rates and increases progression-free survival in patients with newly diagnosed MM, and those receiving previous antimyelooma therapy, but it is associated with an increased risk of a number of adverse events.

**5. Hinweis FBMed**

⇒ Die eingeschlossenen RCT als 2nd-line untersuchen Lenalidomid sowohl nach ASCT als auch im Rezidiv ohne ASCT.

**Lopuch, 2015 [8]**  
 Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in

1. Fragestellung  
 We performed a systematic review with meta-analysis to assess the balance between benefits and harms resulting from monotherapy and combined therapy in patients with relapsed or refractory MM treated with targeted agents approved in this indication by the FDA and/or the EMA.

patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis.

## 2. Methodik

**Population:** patients with relapsed or refractory MM

**Intervention:** targeted agents alone (monotherapy)

**Komperator:** combinations of targeted agents with other types of agents (combined therapy)

**Endpunkt:** overall response rate (ORR), complete response (CR), partial response (PR), progressive disease (PD), progression-free survival (PFS), event-free survival (EFS), time to progression (TTP), time to response (TTR) or OS, incidents of death (overall and caused by adverse events, AEs), and discontinuation of the intervention from any cause, any AEs, any serious adverse events (SAEs), grade 3/4 AEs, AEs leading to death or incidents of discontinuation the intervention due to AEs.

**Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):** bis Mai 2013

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 4 (n=997)

**Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad scale

## 3. Ergebnisdarstellung

### Eingeschlossene Vergleiche:

- ⇒ pomalidomide vs. pomalidomide plus dexamethasone,
- ⇒ bortezomib vs. bortezomib plus PLD
- ⇒ bortezomib vs. bortezomib plus bevacizumab
- ⇒ thalidomide vs. thalidomide plus interferon alfa (IFN $\alpha$ )

Table 1 Characteristics of the included randomized controlled trials

References	Type of study	Treatment regimen	Population	Trial endpoints	Median follow-up
NCT00833833 <sup>31</sup>	RCT, open	Pomalidomide vs. pomalidomide plus dexamethasone 4 mg pomalidomide was given once per day on days 1-21 of each 28-day cycle, dexamethasone was given on days 1, 8, 15, and 2 of each 28-day cycle (20 mg dexamethasone for participants who were $\geq$ 75 years and 40 mg dexamethasone for participants who were $\leq$ 75 years)	Patients with relapsed or refractory multiple myeloma who received prior treatment that includes lenalidomide and bortezomib, N = 221	Primary: PFS; secondary: AEs, CR, PR, MR, SD, PD, DR, TTR, OS	70 weeks
Orlowski (2007) <sup>32</sup>	RCT, open	Bortezomib vs. bortezomib plus PLD 1.3 mg/m <sup>2</sup> bortezomib was given on days 1, 4, 8, and 11 of each 21-day cycle, 30 mg/m <sup>2</sup> PLD was given on day 4 of each 21-day cycle	Patients with multiple myeloma who progressed after a response to $\geq$ 1 line of therapy or refractory to initial therapy (lenalidomide or thalidomide), N = 646	Primary: TTP; secondary: PFS, OS, CR, PR, AEs	7.2 months
White (2013) <sup>33</sup>	RCT, DB	Bortezomib vs. bortezomib plus bevacizumab 1.3 mg/m <sup>2</sup> bortezomib was given on days 1, 4, 8, and 11 of each 21-day cycle, 15 mg/kg bevacizumab was given on day 1 of each 21-day	Patients with relapsed or refractory multiple myeloma who progressed after 1-3 prior treatment regimens, N = 102	Primary: PFS; secondary: ORR, CR, PR, VGPR, DR, OS, AEs	13.3 months
Chiou (2007) <sup>26</sup>	RCT, open	Thalidomide vs. thalidomide plus INF $\alpha$ , thalidomide was given at a dose of 200 mg per day, a dose increased by 200 mg each 2 weeks to the maximal daily dose of 800 mg, 3 MIU/m <sup>2</sup> of INF $\alpha$ -2b was given 3 times weekly	Patients with relapsed or refractory multiple myeloma who relapsed or failed initial therapy, N = 26	Primary: ORR; secondary: TTR, DR, TTP, EFS, OS, CR, PR, MR, PD, AEs	Not reported

AEs, adverse events; CR, complete response; DB, double blind; EFS, event-free survival; INF $\alpha$ , interferon alfa; DR, duration of response; MIU, million international units; MR, minimal response; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; PR, partial response; RCT, randomised controlled trial; SD, stable disease; TTP, time to progression; TTR, time to response; VGPR, very good partial response.

White (2013) & Chlou (2007) = Phase II-Studien

NCT00833833 (2014) & Orlowski (2007)= Phase III-Studien

### Monotherapy vs. Combined Therapy

- ⇒ The meta-analysis of four RCTs comparing monotherapy to combined therapy showed that the **risk of discontinuation** of the intervention was similar in both groups ( $P = 0.27$ ) → significant between-study heterogeneity was observed ( $P = 0.06$ ,  $I^2 = 58.5\%$ ).
- ⇒ There were not statistically significant differences between monotherapy and combined therapy in each individual trial ( $P > 0.05$ )

**Table 2 Summary of the efficacy and safety outcomes of the included studies**

End points	No. of trials	Group of patients		RB/RR/HR (95% CI), P	Test of heterogeneity Cochran Q, df, P, I <sup>2</sup>	References
		Monotherapy (N)	Combined therapy (N)			
PFS	2	n/N 161	162	HR = 0.73 [0.53–0.93], P < 0.0001	Cochran Q = 0.002, df = 1, P = 0.97	31,33
	1	322	324	HR = 1.69 [1.32–2.16], P = 0.0003		
EFS	1	12	16	P = 0.0193		26
TTP	1	322	324	HR = 1.82 [1.41–2.35], P = 0.000004		32
TTR	2	143	178	HR = 1.04 [0.46–1.62], P > 0.05	Cochran Q = 16.32, df = 1, P = 0.003, I <sup>2</sup> = 87.7%	31,32
OS	3	161	162	HR = 0.80 [0.48–1.11], P > 0.05	Cochran Q = 0.34, df = 1, P = 0.84, I <sup>2</sup> = 0%	26,31,33
	1	322	324	HR = 1.41 [1.002–1.97], P = 0.0476		
Discontinuation	4	n/N 354/495	n/N 330/502	RR = 1.06 [0.96–1.17], P = 0.27	Cochran Q = 7.23, df = 3, P = 0.06, I <sup>2</sup> = 58.5%	26,31,32,33
ORR	3	158/387	175/389	RB = 0.90 [0.77–1.06], P = 0.22	Cochran Q = 1.15, df = 2, P = 0.56, I <sup>2</sup> = 0%	26,32,33
CR	4	9/495	16/502	RB = 0.58 [0.27–1.27], P = 0.17	Cochran Q = 0.24, df = 3, P = 0.97, I <sup>2</sup> = 0%	26,31,32,33
PR	4	155/495	179/502	RB = 0.78 [0.42–1.45], P = 0.44	Cochran Q = 12.45, df = 3, P = 0.01, I <sup>2</sup> = 75.9%	26,31,32,33
PD	2	23/120	10/129	RR = 2.58 [1.29–5.12], P = 0.007	Cochran Q = 0.004, df = 1, P = 0.95	26,31
Death	4	62/495	44/502	RR = 1.38 [0.96–1.99], P = 0.08	Cochran Q = 0.16, df = 3, P = 0.98, I <sup>2</sup> = 0%	26,31,32,33
Discontinuation due to AEs	4	94/491	226/496	RR = 0.74 [0.28–1.94], P = 0.54	Cochran Q = 14.00, df = 3, P = 0.0029, I <sup>2</sup> = 78.6%	26,31,32,33
AEs	3	457/475	472/480	RR = 0.98 [0.96–1.001], P = 0.58	Cochran Q = 0.80, df = 2, P = 0.67, I <sup>2</sup> = 0%	31,32,33
SAEs	2	148/425	184/430	RR = 0.82 [0.69–0.97], P = 0.02	Cochran Q = 0.48, df = 1, P = 0.49	31,32
Grade 3/4 AEs	3	328/475	393/480	RR = 0.87 [0.76–0.98], P = 0.03	Cochran Q = 5.70, df = 2, P = 0.06, I <sup>2</sup> = 64.9%	31,32,33
AEs leading to death	2	14/368	14/368	RR = 1.00 [0.48–2.07], P = 0.999	Cochran Q = 1.11, df = 1, P = 0.29	32,33

AEs, adverse events; EFS, event-free survival; CR, complete response; HR, hazard ratio; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PR, partial response; RB, relative benefit; RR, relative risk; SAEs, serious adverse events; TTP, time to progression; TTR, time to response. There was not possibility to perform meta-analysis of HRs for PFS and OS reported in three trials<sup>31–33</sup> because in two trials<sup>31,33</sup> HR was calculated relative to monotherapy and in the third trial<sup>32</sup> HR was calculated relative to combined therapy.

### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- ⇒ The main results of the meta-analyses showed that combined therapy significantly increased the risk of SAEs and grade 3/4 AEs. On the contrary, combined therapy significantly improved the efficacy outcomes such as PFS and decreased the risk of PD.
- ⇒ The above results indicate that combined therapy is superior to monotherapy only in limited range, improving only some of the end points,

	<p>but it is also less tolerated.</p> <p>⇒ Moreover, there is also limited possibility to compare head-to-head particular agents. The results of RCTs included in this review indicate that bortezomib is more effective than pomalidomide and thalidomide (IMiDs) in terms of efficacy outcomes (OS, PFS, ORR) as well as safety outcomes (<math>\geq 1</math> AEs, <math>\geq 1</math> SAEs, grade 3/4 AEs).</p> <p>⇒ This paper also demonstrated that there is very limited number of RCTs conducted on large patient populations and assessing different therapeutic options for relapsed or refractory MM.</p>
	<p>5. Hinweis FBMed</p> <p>⇒ The manuscript was self-financed by the authors.</p>
<p><b>Kouroukis et al., 2014 [7]</b></p> <p>Bortezomib in multiple myeloma: systematic review and clinical considerations</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The systematic review addresses these questions:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>I. In patients with MM, what is the efficacy of bortezomib alone or in combination, as measured by survival, quality of life (QOL), disease control [for example, time to progression (TTP)], response duration, or response rate?</li> <li>II. What is the toxicity associated with the use of bortezomib?</li> <li>III. Which patients are more or less likely to benefit from treatment with bortezomib?</li> </ol> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> adult patients with mm and evaluating bortezomib as a single agent or in combination with other regimens</p> <p><b>Intervention:</b> bortezomib as a single agent or in combination with other regimens</p> <p><b>Komperator:</b> any agent, any combination of agents, or placebo</p> <p><b>Endpunkt:</b> efficacy as measured by survival, quality of life (qol), disease control [for example, time to progression (ttp)], response duration, or response rate</p> <p><b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</b> to August 2012</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 19 RCTs, 1 Network meta analysis, 6 Systematic Reviews</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> For the evaluation of the quality of included rcts, discrete parameters such as reporting of the sample-size calculation for the study, the randomization method, allocation concealment, blinding, intention-to-treat analysis, final analysis, early termination, losses to follow-up, and ethics approval were considered.</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Ausschließlich 7 RCTs beschäftigen sich mit refraktärem oder rezidiviertem MM → nur <b>4 von 7 Studien</b> beschäftigen sich mit den in Dtl. zugelassenen Arzneimitteln)</p>

- ⇒ **2 von 4 Studien** included only bortezomib-naïve patients (20,23)
- ⇒ **2 von 4 Studien** included patients who had previously received treatment for mm, including bortezomib (17,22)

**Efficacy**

- ⇒ **TTP:** Bortezomib monotherapy improved TTP statistically significantly more than did dexamethasone alone (hr: 0.55;  $p < 0.001$ )<sup>23</sup>. Compared with bortezomib monotherapy, the combination of bortezomib with pegylated liposomal doxorubicin (PLD) significantly improved ttp (hr: 1.82;  $p = 0.000004$ )<sup>20</sup>
- ⇒ **OS:** Bortezomib in combination with PLD was found to significantly improve os (65% vs. 76%,  $p = 0.03$ )<sup>20</sup>. Bortezomib monotherapy improved OS significantly more than did dexamethasone (hr: 0.77,  $p = 0.003$ )<sup>23</sup>.
- ⇒ **PFS:** Bortezomib in combination with PDL (compared with bortezomib alone) was found to significantly improve PFS (hr: 1.69,  $p = 0.000026$ )<sup>20</sup>.
- ⇒ **Response Rate:** No significant difference in OR or CR was detected between bortezomib monotherapy and bortezomib plus PLD<sup>20</sup>.

**Toxicity**

- ⇒ One study showed an increased incidence of neutropenia, diarrhea, and nausea in a bortezomib-pld group than in a bortezomib-alone group (7% vs. 4%,  $p = 0.034$ , and 2% vs. <1%,  $p = 0.0241$ , respectively)<sup>20</sup>.
- ⇒ Adverse events leading to discontinuation of treatment occurred in 37% of a bortezomib group compared with 29% of a dexamethasone group (reported by Richardson et al. 23).
- ⇒ A corollary report from the apex study<sup>23</sup> by Chanan-Khan<sup>35</sup> examined the incidence of herpes zoster events in patients treated with bortezomib. The authors found that a significantly higher incidence of herpes zoster was associated with bortezomib than with the control

<sup>17</sup> Lonial S, Kaufman J, Tighiouart M, et al. A phase i/ii trial combining high-dose melphalan and autologous transplant with bortezomib for multiple myeloma: a dose- and schedule-finding study. *Clin Cancer Res* 2010;16:5079–86.

<sup>20</sup> Orłowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase iii study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007;25:3892–901.

<sup>22</sup> Reece DE, Sullivan D, Lonial S, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of two doses of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67:57–67.

<sup>23</sup> Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487–98.

**4. Anmerkungen/Fazit der Autoren**

- ⇒ In relapsed and refractory mm, bortezomib monotherapy and combination therapy with pld are both effective approaches. However, compared with bortezomib alone, the combination with pld improves ttp, pfs, and os significantly
- ⇒ The magnitude of the benefit for the combination of bortezomib and pld is

	<p>identical to that seen for bortezomib alone compared with dexamethasone in the original pivotal trial of bortezomib, the apex trial</p> <p>⇒ In patients with relapsed or refractory mm, the combination of pld plus bortezomib is a more effective treatment option than is bortezomib alone.</p> <p>⇒ For individuals who cannot access or tolerate this therapy, treatment with bortezomib alone is recommended. Consideration should be given to the use of antiviral prophylaxis against herpes zoster (shingles), because that condition is now recognized to occur more frequently during bortezomib therapy</p> <hr/> <p>5. Hinweise FB Med</p> <p>⇒ The authors of this report disclosed potential conflicts. One author (DER) was the principal investigator or the local investigator and received research funding for four trials.</p>
<p><b>Gao et al., 2014 [3]</b></p> <p>Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We then performed a combined analysis of these trials in an attempt to clarify the relative benefits and risks of lenalidomide maintenance therapy after ASCT in patients with MM.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> patients with MM after ASCT</p> <p><b>Intervention:</b> Lenalidomide maintenance therapy</p> <p><b>Komparator:</b> Placebo maintenance therapy</p> <p><b>Endpunkte:</b> progression-free survival (PFS), overall survival (OS), Adverse events</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> bis März 2014</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 2 RCTs (n = 1074)</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> The quality of trials was evaluated by two independent reviewers by examining the adequacy</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b><u>PFS</u></b></p> <p>⇒ 1053 patients were evaluable for PFS → the pooled OR of PFS was 2.50 (95% CI = 1.93 to 3.24, P &lt; 0.00001), showing marked benefit of lenalidomide maintenance for improving PFS, with no statistically significant heterogeneity (P = 0.54, I<sup>2</sup> = 0%)</p> <p><b><u>OS</u></b></p> <p>⇒ Although there was a trend toward increased OS with lenalidomide, a random-effects statistical model revealed that there was no statistically significant difference in OS between lenalidomide maintenance therapy arm and placebo maintenance therapy arm (OR = 1.21, 95% CI = 0.65 to 2.24, P = 0.54). Significant heterogeneity existed between the two trials (P = 0.04, I<sup>2</sup> = 76%)</p>

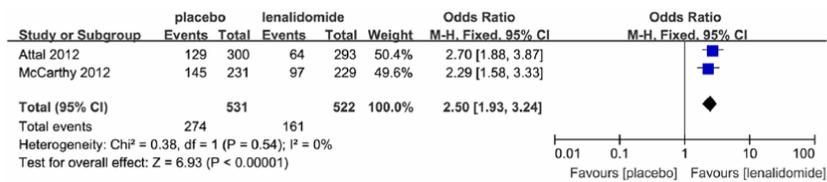


Figure 2. Pooled odd ratios of progression-free survival in the comparison of lenalidomide maintenance therapy arm and placebo maintenance therapy arm.

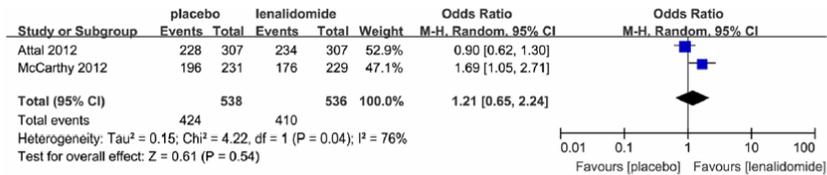


Figure 3. Pooled odd ratios of overall survival in the comparison of lenalidomide maintenance therapy arm and placebo maintenance therapy arm.

### Adverse effects

- ⇒ we found significant differences between lenalidomide and placebo arms, with more patients in the lenalidomide arm experiencing greater incidence of neutropenia (OR = 4.88, 95% CI = 3.67 to 6.50), infection (OR = 2.82, 95% CI = 1.67 to 4.73), hematologic cancers (OR = 3.31, 95% CI = 1.30 to 8.41), and solid tumors (OR = 2.24, 95% CI = 1.01 to 4.98)
- ⇒ No significant differences between lenalidomide and placebo arms were seen with deep vein thrombosis (OR = 2.15, 95% CI = 0.92 to 5.06), peripheral neuropathy (OR = 1.50, 95% CI = 0.53 to 4.25), thrombocytopenia (OR = 1.05, 95% CI = 0.12 to 9.54), or anemia (OR = 1.36, 95% CI = 0.02 to 83.86).
- ⇒ Among all the adverse events, significant heterogeneity was seen only with thrombocytopenia (P < 0.0001, I<sup>2</sup> = 93%) and anemia (P = 0.0001, I<sup>2</sup> = 93%).

### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

- ⇒ In summary, we showed that lenalidomide maintenance therapy for patients with MM after ASCT improved PFS. However, treatment-related adverse events must be closely monitored and longer follow-up and additional high quality RCTs were needed to evaluate the effects of lenalidomide maintenance on OS.

### 5. Hinweise FB Med:

## Leitlinien

<p><b>NCCN, 2015 [9]</b> Multiple Myeloma Version 4.2015</p>	<p>1. Fragestellung k.A.</p> <hr/> <p>2. Methodik: <b>Grundlage der Leitlinie:</b> syst. Literaturrecherche (Update-Recherche) <b>Suchzeitraum:</b> Juli 2013 – Oktober 2014 <b>LoE &amp; GoR:</b></p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p><b>NCCN Categories of Evidence and Consensus</b></p> <p><b>Category 1:</b> Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2A:</b> Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2B:</b> Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 3:</b> Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p><b>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</b></p> </div> <p><b>Eingeschlossene Studiendesigns:</b> Klinische Phase II-, III- &amp; IV-Studien, Leitlinien, RCTs, Meta-Analysen, Systematische Übersichtsarbeiten, Validierungsstudien</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p>⇒ Die Therapie für Patienten mit einem mit refraktärem oder rezidiertem MM ist abhängig von der klinischen Situation:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Patients with relapsed disease after ASCT</li> <li>b. Patients with primary PD after initial ASCT</li> <li>c. Patients ineligible for ASCT for ASCT with progressive or relapsing disease after initial primary therapy</li> </ol> <p>1. Bortezomib als Monotherapie für Patienten mit einem mit refraktärem oder rezidiertem MM (<b>Category 1</b>)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>The phase III APEX trial compared bortezomib versus high-dose dexamethasone as therapy for relapsed disease.<sup>69</sup> Among the 669 participants, patients randomized to bortezomib had a combined CR and PR rate 38% vs. 18% for those receiving dexamethasone), improved median time to progression (6.22 vs 3.49 months) and one-year survival (80% vs. 66%). In an updated efficacy analysis,<sup>196</sup> the response rate was 43% with bortezomib versus 18% for dexamethasone (<math>P &lt; .0001</math>). A CR or near-CR was observed in 16% versus 0% of relapsed patients, respectively. Median OS was 29.8 months with bortezomib and 23.7 months with dexamethasone, despite nearly two thirds of patients' crossing over to bortezomib. Survival rates after one year were 80% and 67%, respectively (<math>P = .00002</math>). Patients</p> </div> <p>2. Bortezomib mit PLD für Patienten mit einem mit refraktärem oder rezidiertem MM (<b>Category 1</b>)</p>

Bortezomib with PLD was approved by the FDA as a treatment option for patients with MM who have not previously received bortezomib and have received at least 1 prior therapy. The approval was based on a priority review of data from an international phase III trial (n = 646) showing that use of the combination significantly extended the median time to disease progression compared with bortezomib alone (9.3 vs. 6.5 months).<sup>200</sup> Median duration of response was increased from 7.0 months to 10.2 months with the combination therapy. Based on these

3. Bortezomib und Dexamethason für Patienten mit einem mit refraktärem oder rezidiviertem MM (**Category 2A**)

Addition of dexamethasone to bortezomib in patients with relapsed/refractory myeloma who had PD during bortezomib monotherapy resulted in improvement of response in 18% to 34% of patients.<sup>201-203</sup> The NCCN Multiple Myeloma Panel Members have included the bortezomib and dexamethasone regimen as an option for patients with relapsed/refractory myeloma (category 2A).

4. Lenalidomide plus Dexamethason für Patienten mit einem mit refraktärem oder rezidiviertem MM (**Category 1**)

Lenalidomide combined with dexamethasone received approval from the FDA as a treatment option for patients with MM who had received at least one prior treatment. This was based on the results of two studies of a total of 692 patients randomized to receive dexamethasone either with or without lenalidomide. The primary efficacy endpoint in both studies was time to progression. A pre-planned interim analysis of both studies reported that the median time to progression was significantly longer in the lenalidomide arm compared to the control group.<sup>204,205</sup> The updated clinical data from the pivotal North American phase III trial (MM-009) in 353 previously treated patients with MM reported increased OS and median time to disease progression in patients receiving lenalidomide plus dexamethasone compared to patients receiving dexamethasone plus placebo.<sup>205</sup> Similar results were seen in the international trial MM-010.<sup>204</sup> Patients in both of these trials had been heavily treated before enrollment. Many had three or more prior lines of therapies with other agents and more than 50% of patients having undergone SCT.<sup>204,205</sup> Most adverse events and Grade 3/4 adverse events were more frequent in patients with MM who received the combination of lenalidomide/ dexamethasone compared to placebo and dexamethasone. Thrombocytopenia (61.5%) and neutropenia (58.8%) were the most frequently reported adverse events observed.

5. Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für Patienten mit einem mit refraktärem oder rezidiviertem MM (**Category 2A**)

Data from preclinical studies showed lenalidomide sensitizes myeloma cells to bortezomib and dexamethasone. The results of phase I and phase II studies show that bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone is well-tolerated and active, with durable responses in heavily pretreated patients with relapsed and/or refractory MM, including patients who have had prior lenalidomide, bortezomib, thalidomide, and SCT.<sup>207,208</sup> The updated data after over 2 years of follow-up report a median PFS of 9.5 months and median OS of 26 months, with 12- and 24-month OS rates of 86% and 55%, respectively.<sup>209</sup> The NCCN Multiple Myeloma Panel Members have included bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as a category 2A option for relapsed/refractory MM.

6. Cyclophosphamid & Dexamethason plus Lenalidomid oder Bortezomib für Patienten mit einem mit refraktärem oder rezidiviertem MM (**Category k.A.**)

The effects of adding of an alkylating agent (such as cyclophosphamide) and a novel agent (such as lenalidomide or bortezomib) to dexamethasone have been investigated for patients with relapsed/refractory MM. A retrospective analysis to assess the efficacy of lenalidomide in combination with cyclophosphamide and dexamethasone showed that this regimen is effective in heavily pre-treated patients with manageable adverse effects.<sup>210</sup> The combination of bortezomib, dexamethasone, and cyclophosphamide was found to be effective in patients with relapsed/refractory myeloma with an acceptable toxicity profile.<sup>211,212</sup> The NCCN Multiple Myeloma Panel Members have included cyclophosphamide, and dexamethasone in combination with either lenalidomide or bortezomib, to the list of options for relapsed/refractory MM.

7. Pomalidomid plus Dexamethason für Patienten mit einem mit refraktärem oder rezidiviertem MM, die zuletzt zwei vorangegangene Therapie bekommen haben (immunomodulatory agent and Bortezomib. Have demonstrated disease progression on or within 60 days of completion of the last therapy **(Category 2A)**.

Pomalidomide, like lenalidomide, is an analogue of thalidomide. It possesses potent immunomodulatory and significant anti-myeloma properties.<sup>234</sup> The results of a phase I study of pomalidomide (4 mg orally on days 1–21 of each 28-day cycle), with or without dexamethasone (40 mg/week), showed encouraging activity with manageable toxicity in patients with relapsed refractory MM, including those refractory to both lenalidomide and bortezomib.<sup>235</sup> A subsequent phase II randomized, open-label study evaluated the combination of pomalidomide and low-dose dexamethasone versus single-agent pomalidomide in patients with relapsed, refractory MM who had received a trial of lenalidomide and bortezomib.<sup>236</sup> Of the 221 patients who were evaluated after a median follow-up of 14.2 months, the median PFS was 4.2 months in patients treated with pomalidomide plus low-dose dexamethasone compared with 2.7 months in patients

treated with pomalidomide (HR, 0.68;  $P = .003$ ).<sup>237</sup> The median OS was 16.5 months compared to 13.6 months with pomalidomide alone.<sup>237</sup> Grade 3 to 4 neutropenia occurred in 41% of patients treated with pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus 48% of patients treated with pomalidomide monotherapy. No grade 3 to 4 peripheral neuropathy was reported.

A phase III, multicenter, randomized, open-label study conducted in Europe compared the efficacy and safety of pomalidomide and low-dose dexamethasone ( $n=302$ ) versus high-dose dexamethasone ( $n=153$ ) in patients with relapsed MM who were refractory to both lenalidomide and bortezomib.<sup>238</sup> After a median follow-up of 10 months, PFS, the primary endpoint of the study, was significantly longer in patients who received pomalidomide and low-dose dexamethasone compared with those who received high-dose dexamethasone (4.0 vs. 1.9 months; HR, 0.45;  $P < .0001$ ).<sup>239</sup> The most common hematologic grade 3 and 4 adverse effects found higher with the low-dose dexamethasone compared with the high-dose were neutropenia and pneumonia.<sup>239</sup> Other phase III studies of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in combination with other agents (eg, bortezomib) are currently ongoing (Clinical Trial ID: NCT01734928).

4. Anmerkung FbMed

⇒ Zusammenfassung der Empfehlungen siehe Anhang (Abb. 1)

<p><b>Kouroukis et al., 2013 [6]</b></p> <p>Bortezomib in Multiple Myeloma and Lymphoma</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The purpose of this guideline is to provide recommendations for the use of <b>bortezomib alone or in combination with other agents in patients with multiple myeloma</b>, or lymphoma, including Waldenström's macroglobulinemia.</p> <p><b>Frage:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>I. In patients with <b>multiple myeloma (MM)</b>, or lymphoma, including Waldenström's macroglobulinemia (WM), what is the <b>efficacy of bortezomib alone or in combination</b> as measured by survival, quality of life, disease control (e.g., time-to-progression (TTP)), response duration, or response rate?</li> <li>II. What is the toxicity associated with the use of bortezomib?</li> <li>III. Which patients are more or less likely to benefit from treatment with bortezomib?</li> </ol>
	<p>2. Methodik:</p> <p>⇒ The systematic review is a convenient and up-to-date source of the best available evidence on the role of bortezomib in the treatment of adult patients with MM and lymphoma.</p> <p>Grundlage der Leitlinie: syst. Literaturrecherche</p> <p>Suchzeitraum: Update-Recherche (2004 through August 2012)</p> <p>LoE &amp; GoR: keine allgemeinen Kategorien; Bewertung und Empfehlungen werden narrativ vorgenommen</p> <p>Qualität der Studien: For the evaluation of the quality of included RCTs, we considered discrete parameters such as the reporting of the sample-size calculation for the study, randomization method, allocation concealment, blinding, intention-to-treat (ITT) analysis, final analysis, early termination, losses to follow-up, and ethical approval. We did not perform quality assessments of single-arm phase II studies.</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p>⇒ In that report, the Hematology DSG recommended bortezomib monotherapy for patients with MM refractory to or relapsing within one year of the conclusion of initial or subsequent treatment(s) and who are candidates for further therapy. This recommendation was made based on the benefit in overall survival and TTP observed in the APEX trial</p> <p>⇒ In relapsed and refractory myeloma, both bortezomib monotherapy and combination therapy with PLD are effective approaches.</p> <p>⇒ the use of bortezomib alone for relapsed/refractory disease is recommended by the DSG.</p> <p>⇒ In patients who are eligible for ASCT, bortezomib-based induction prior to transplantation is a recommended option.</p> <p>⇒ the Hematology DSG does not recommend that bortezomib be used as first-line therapy outside the setting of a clinical trial.</p> <p>⇒ For patients with myeloma refractory to or relapsing within one year of the</p>

	<p>conclusion of initial or subsequent treatment(s) (including autologous stem cell transplantation), who are candidates for further chemotherapy, bortezomib is recommended as the preferred treatment option. Bortezomib is also a reasonable option for patients relapsing at least one year after autologous stem cell transplantation.</p> <p>⇒ For patients with myeloma refractory to or relapsing within one year of the conclusion of initial or subsequent treatment(s) (including autologous stem cell transplantation) who are candidates for further chemotherapy, bortezomib is recommended as the preferred treatment option.</p> <p>⇒ Bortezomib is also a reasonable option for patients relapsing at least one year after autologous stem cell transplantation. The DSG is aware that thalidomide, alkylating agents, or repeat transplantation may also be options for these patients. However, evaluation of these other options is beyond the scope of this Practice Guideline.</p> <p>⇒ For patients with myeloma relapsing at least one year after the conclusion of alkylating agent-based chemotherapy who are candidates for further chemotherapy, further treatment with alkylating agent-based chemotherapy is recommended.</p> <p>⇒ The combination of bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) is a recommended treatment option for patients with MM that has relapsed or is refractory to previous treatment who are candidates for further chemotherapy</p> <p>⇒ For patients with MM refractory or relapsed to previous treatment, who are candidates for further chemotherapy but are not candidates for the combination of bortezomib and PLD, bortezomib monotherapy is recommended as a preferred treatment option.</p>
	<p>4. Anmerkung FbMed</p> <p>⇒ Status der Leitlinie = „im Review“</p> <p>⇒ The working group members for this topic and the Chair of the Hematology DSG disclosed potential conflicts of interest relating to the topic of this evidence-based series</p>
<p><b>Barosi et al., 2012 [1]</b></p> <p>SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>In this project, we produced drug-specific recommendations targeting the use of new agents for multiple myeloma (MM).</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><b>Grundlage der Leitlinie:</b> systematische Literaturrecherche innerhalb eines strukturierten Konsensusprozess (conceptual framework elements of the NIH Consensus Development Program)</p>

<p>myeloma</p>	<p><b>Table 1</b> Definition of project's objectives</p> <p>Presentation to panel members of the GRADE system  Definition of the clinical questions  Discussion of all the relevant outcomes and individual rating of the importance (relevance) of each outcome  Systematic literature search and preparation of the evidence and summary of findings tables for each relevant outcome  Individual rating of the quality of evidence for each relevant outcome and overall  Individual rating of the balance of benefits and harms for each relevant outcome and overall  Drafting of recommendations by individual panel's members, and individual rating of the strength of the recommendations  Meetings to reach the final version of the recommendations by group discussion</p> <p><b>Suchzeitraum:</b> bis 2011 (als Update einer Recherche aus 2005)</p> <p><b>GoR:</b> We used the GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation) system</p> <p>Recommendations were both classified into four mutually exclusive categories — <b>do it, probably do it, probably don't do it, don't do it</b> — according to GRADE suggestions, and were provided in more detailed form with suggestions and comments derived from consensus of the panel.</p> <p>3. Ergebnisse</p> <p><b>Is the use of new agents recommended in patients refractory to or relapsing after first line therapy?</b></p> <p>⇒ The Panel claimed that from the evidence so far obtained, both bortezomib in combination with pegylated liposomal doxorubicin and lenalidomide dexamethasone combination should be recommended in patients with refractory or relapsing MM.</p> <p>⇒ The decision on what is the best treatment in refractory or relapsed patients according their previous therapy and time from end of therapy to progression cannot be taken on the basis of the available evidence.</p> <p>⇒ The Panel consensually recommended that patients who have a late relapse (relapsing after 12 months from the end of therapy) after a bortezomib-containing regimen should be re-challenged with bortezomib. Early relapsing or refractory to bortezomib should receive lenalidomide with dexamethasone.</p> <p>⇒ <b>Fazit:</b> Use it, weak positive for bortezomib/ pegylated liposomal doxorubicin combination and lenalidomide/dex combination.</p>
<p><b>Chen et al., 2012 [2]</b></p> <p>Lenalidomide in Multiple Myeloma: Guideline Recommendations</p> <p>Report Date: May 30, 2012</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The purpose of this guideline is to provide recommendations for the use of lenalidomide alone or in combination with other agents in patients with previously untreated <b>or relapsed/refractory multiple myeloma</b>.</p> <p><b>Fragen:</b></p> <p>I. Does lenalidomide (alone or in combination with other therapies) improve outcomes in patients with relapsed or refractory (relapsed/refractory) multiple myeloma compared with non-lenalidomide-containing treatments?</p> <p>II. Which multiple myeloma patients, both in the previously untreated and relapsed or refractory groups, are more or less likely to benefit from</p>

	treatment with lenalidomide?
<p>2. Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: syst. Literaturrecherche</p> <p>Suchzeitraum: bis Feb.2012</p> <p>LoE &amp; GoR: keine allgemeinen Kategorien; Bewertung und Empfehlungen werden narrativ vorgenommen</p>	<p>3. Ergebnisse</p> <p>I. <u>Relapsed or refractory multiple myeloma.</u></p> <p>a) <b>Single-agent lenalidomide:</b> Lenalidomide alone for first-line therapy in myeloma cannot be recommended for standard use for patients with relapsed/refractory multiple myeloma</p> <p>b) <b>Lenalidomide and dexamethasone:</b> Lenalidomide plus dexamethasone is recommended for myeloma patients who have received at least one prior line of therapy. The recommended dose is lenalidomide 25 mg/day on days 1-21 plus dexamethasone, either low-dose 40 mg/day on days 1,8,15, and 22 or high-dose at 40 mg/day on days 1-4, 9-12, and 17-20, with either being given on a 28-day cycle.</p> <p>c) <b>Other lenalidomide combinations:</b> The combination of lenalidomide with other drugs is not recommended in this setting.</p> <p>II. <u>Subgroups of patients most likely to benefit from treatment with lenalidomide.</u></p> <p>For patients with relapsed/refractory multiple myeloma, lenalidomide plus dexamethasone is a reasonable treatment option for the following patient subgroups:</p> <p>d) <b>Patients with at least one prior line of therapy:</b> Those patients who are less heavily treated (only one prior line of therapy vs. two or more) appear to benefit the most.</p> <p>e) Patients who have received prior thalidomide or autologous stem cell transplantation (ASCT).</p> <p>f) <b>Younger or older patients:</b> Advanced age should not be an absolute contraindication for the use of lenalidomide, as long as any adverse events are carefully monitored.</p> <p>g) <b>Patients with mild-to-moderate renal failure (creatinine clearance <math>\geq 30</math> mL/min and <math>\leq 60</math> mL/min):</b> For patients with severe renal failure (creatinine clearance <math>&lt; 30</math> mL/min), the Hematology DSG cautions against the use of lenalidomide until additional evidence for its use in this subgroup becomes available.</p> <p>h) Patients with IgA subtype, pre-existing peripheral neuropathy, and different levels of Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status.</p>
<p>4. Anmerkung FbMed</p> <p>⇒ Status der Leitlinie = „im Review“ → This document will be reviewed in three years time to determine if it is still relevant to current practice and to ensure</p>	

	<p>that the recommendations are based on the best-available evidence.</p> <p>⇒ Four guideline authors declared they had no conflicts. CC declared receiving trial support from Celgene, and MC declared being a site investigator on a lenalidomide clinical trial (MM-020) sponsored by Celgene. Among the members of the Hematology DSG, RM declared that he received research funding from Celgene; AS declared that he was a principal investigator (PI) in a lenalidomide trial funded by Celgene; DR declared he received funding and was a PI in trials sponsored by Celgene, BMS, Janssen, Johnson &amp; Johnson, Otsuka, Novartis, and Merck; the other members of the Hematology DSG declared that they had no conflicts of interest.</p> <p>⇒ The internal reviewer and the three RAP members declared that they had no conflicts of interest. Of the four targeted peer reviewers, one declared having received honoraria that exceeded CAD\$5,000 in one year to act as a consultant for Celgene, Roche, and Janssen Ortho and also declared being the PI in a phase 3 lenalidomide trial.</p>
--	---

## Anhang

Abb.1 Therapy for previously treated MM (NCCN 2015)

	National Comprehensive Cancer Network®	<b>NCCN Guidelines Version 4.2015</b> <b>Multiple Myeloma</b>	<a href="#">NCCN Guidelines Index</a> <a href="#">Multiple Myeloma Table of Contents</a> <a href="#">Discussion</a>
<b>MYELOMA THERAPY<sup>1-3</sup></b>			
Exposure to myelotoxic agents (including alkylating agents and nitrosoureas) should be limited to avoid compromising stem-cell reserve prior to stem-cell harvest in patients who may be candidates for transplants.			
	<b>Preferred Regimens</b>	<b>Other Regimens</b>	
<b>Primary Therapy for Transplant Candidates</b> (Assess for response after 2 cycles)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone</li> <li>• Bortezomib/doxorubicin/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Bortezomib/lenalidomide<sup>4</sup>/dexamethasone</li> <li>• Bortezomib/thalidomide/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Lenalidomide<sup>4</sup>/dexamethasone (category 1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carfilzomib<sup>7</sup>/lenalidomide<sup>4</sup>/dexamethasone</li> <li>• Dexamethasone (category 2B)</li> <li>• Liposomal doxorubicin/vincristine/dexamethasone (DVD) (category 2B)</li> <li>• Thalidomide/dexamethasone (category 2B)</li> </ul>	
<b>Primary Therapy for Non-Transplant Candidates</b> (Assess for response after 2 cycles)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib/dexamethasone</li> <li>• Lenalidomide/low-dose dexamethasone (category 1)<sup>5</sup></li> <li>• Melphalan/prednisone/bortezomib (MPB) (category 1)</li> <li>• Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPL) (category 1)</li> <li>• Melphalan/prednisone/thalidomide (MPT) (category 1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dexamethasone (category 2B)</li> <li>• Liposomal doxorubicin/vincristine/dexamethasone (DVD) (category 2B)</li> <li>• Melphalan/prednisone (MP)</li> <li>• Thalidomide/dexamethasone (category 2B)</li> <li>• Vincristine/doxorubicin/dexamethasone (VAD) (category 2B)</li> </ul>	
<b>Maintenance Therapy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib</li> <li>• Lenalidomide<sup>6</sup> (category 1)</li> <li>• Thalidomide (category 1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bortezomib + prednisone (category 2B)</li> <li>• Bortezomib + thalidomide (category 2B)</li> <li>• Interferon (category 2B)</li> <li>• Steroids (category 2B)</li> <li>• Thalidomide + prednisone (category 2B)</li> </ul>	
<p><sup>1</sup>Selected, but not inclusive of all regimens.</p> <p><sup>2</sup>Recommend herpes zoster prophylaxis for patients treated with bortezomib and carfilzomib. Consider using subcutaneous bortezomib for patients with pre-existing or high-risk peripheral neuropathy.</p> <p><sup>3</sup>Prophylactic anticoagulation recommended for patients receiving thalidomide-based therapy or lenalidomide with dexamethasone.</p> <p><sup>4</sup>Consider harvesting peripheral blood stem cells prior to prolonged exposure to lenalidomide.</p> <p><sup>5</sup>Continuously until progression. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Continuous lenalidomide and low-dose dexamethasone demonstrates a significant PFS and OS advantage in transplant ineligible NDMM patients. The FIRST: MM-020/IFM0701 [oral]. Oral presented at: 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH) 2013; December 7-10; New Orleans, LA USA.</p> <p><sup>6</sup>There appears to be an increased risk for secondary cancers, especially with lenalidomide maintenance following transplant. The benefits and risks of maintenance therapy vs. secondary cancers should be discussed with patients.</p> <p><sup>7</sup>Optimal dosing in this regimen has not been defined.</p>			
Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated. Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.			<a href="#">Continued on next page</a>  <b>MYEL-D</b> <b>(1 OF 2)</b>
Version 4.2015, 03/10/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.			

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 08.04.2015**

#	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees
#2	multiple or (plasma cell) or plasma-cell:ti
#3	myeloma or myelomas:ti
#4	#2 next #3
#5	multiple or (plasma cell) or plasma-cell:ab
#6	myeloma or myelomas:ab
#7	#5 next #6
#8	#1 or #4 or #7
#9	"Kahler Disease":ti or Myelomatosis:ti or Myelomatoses:ti
#10	"Kahler Disease":ab or Myelomatosis:ab or Myelomatoses:ab
#11	#8 or #9 or #10
#12	#11 from 2010 to 2015

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 08.04.2015

#	Suchfrage
#1	Multiple Myeloma[MeSH Terms]
#2	Search ((multiple[Title/Abstract] OR Plasma-Cell[Title/Abstract]) OR Plasma Cell[Title/Abstract]
#3	(myeloma[Title/Abstract] OR myelomas[Title/Abstract]
#4	(#2 AND #3)
#5	(("Kahler Disease"[Title/Abstract] OR Myelomatosis[Title/Abstract] OR Myelomatoses[Title/Abstract]
#6	(#1 OR #4 OR #5)
#7	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
#8	(#6 AND #7)
#9	#6 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report
#10	(#8 OR #9)
#11	(#8 OR #9) Filters: published in the last 5 years

### Leitlinien in PubMed (Medline) am 08.04.2015

#	Suchfrage
#1	Multiple Myeloma[MeSH Terms]
#2	((multiple[Title/Abstract] OR Plasma-Cell[Title/Abstract]) OR Plasma Cell[Title/Abstract]
#3	(myeloma[Title/Abstract] OR myelomas[Title/Abstract]

4	(#2 AND #3)
#5	((("Kahler Disease"[Title/Abstract]) OR Myelomatosis[Title/Abstract]) OR Myelomatoses[Title/Abstract])
#6	(#1 OR #4 OR #5)
#7	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title])
#8	(#6 AND #7)
#9	(#6 AND #7) Filters: published in the last 5 years

## Literatur:

1. **Barosi G, Merlini G, Billio A, Boccadoro M, Corradini P, Marchetti M, Massaia M, Tosi P, Palumbo A, Cavo M, Tura S.** SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol* 2012; 91 (6): 875-88.
2. **Chen C, Baldassarre F, Kanjeekal S, Herst J, Hicks L, Cheung M, and the Hematology Disease Site Group.** Lenalidomide in multiple myeloma. (In Review). Toronto (CAN): Cancer Care Ontario 2012; (Program in Evidence-based Care Evidence-Based Series No.: 6-5).  
<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=137819>, Zugriff am 08.04.2015.
3. **Gao M, Gao L, Yang G, Tao Y, Tompkins VS, Wu X, Xu H, Zhan F, Shi J.** Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7 (6): 3073-80.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid vom 20. Februar 2014. Berlin (GER): G-BA 2014; [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1931/2014-02-20\\_AM-RL-XII\\_Pomalidomid\\_2013-09-01-D-075.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1931/2014-02-20_AM-RL-XII_Pomalidomid_2013-09-01-D-075.pdf), Zugriff am 08.04.2015.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss über eine Änderung der Arzneimittel - Richtlinie (AM - RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid 2. Dezember 2013. Berlin (GER): G-BA 2014; <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/77/>, Zugriff am 28.04.2015.
6. **Kouroukis CT, Cheung M, Reece D, Baldassarre FG, Hayes AE, Imrie K, Cheung M, and the members of the Hematology Disease Site Group.** Bortezomib in multiple myeloma and lymphoma. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario 2013; (6-18 EBS Version 2: March 2013). <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34323>, Zugriff am 28.04.2015.
7. **Kouroukis TC, Baldassarre FG, Haynes AE, Imrie K, Reece DE, Cheung MC.** Bortezomib in multiple myeloma: systematic review and clinical considerations. *Curr Oncol* 2014; 21 (4): e573-e603.
8. **Lopuch S, Kawalec P, Wisniewska N.** Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Hematology* 2015; 20 (1): 1-10.
9. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Multiple Myeloma. Toronto (CAN): NCCN 2015; [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf), Zugriff am 08.04.2015.
10. **Yang B, Yu RL, Chi XH, Lu XC.** Lenalidomide treatment for multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8 (5): e64354.

### 3. Nachgereichte Unterlagen nach der mündlichen Anhörung

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (B-MS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der Anhörung zu Elotuzumab im Anwendungsgebiet des vorbehandelten multiplen Myeloms am 10.10.2016 gab es von Seiten des GKV-Spitzenverbands Nachfragen zu den im Modul 4 dargestellten Datenschnitten und Beobachtungszeiten der einzelnen Endpunkte in der Studie ELOQUENT 2. Bristol-Myers Squibb (B-MS) stellt mit dieser Nachreichung eine Tabelle zur Verfügung, die die verschiedenen Datenschnitte und Beobachtungszeiten zu den Endpunkten zusammenfassend darstellt.</p> <p>Zudem wurden Analysen der unerwünschten Ereignisse (UE) zum 3-Jahres-Datenschnitt aufgeschlüsselt nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) gewünscht. Im Modul 4 waren zeitadjustierte Analysen der vier Verträglichkeitskategorien (UE, UE vom Grad 3-4, SUE und UE, die zum Abbruch führen) sowohl für den 2-Jahres- als auch für den 3-Jahres-Datenschnitt dargestellt, die auch die Anzahl der Patienten mit Ereignis zeigen (siehe Modul 4 S. 129 und S. 142).</p> <p>Die Anzahl der Patienten mit Ereignis auf SOC- und PT-Ebene zum 2-Jahres-Datenschnitt sind in dem in Modul 5 abgelegten CSR enthalten. Zudem sind ausgewählte Ereignisse auf PT-Ebene in Modul 4 dargestellt (siehe Modul 4, S. 132 ff.). Das im Zuge des 3-Jahres-Datenschnitts erstellte und ebenfalls in Modul 5 abgelegte CSR-Addendum enthält keine Analysen zur Verträglichkeit. Die Analysen nach SOC und PT für die vier Verträglichkeitsendpunkte wurden nun von B-MS Global zur Verfügung gestellt und dieser Stellungnahme beigelegt.</p> <p><b>1. Datenschnitte und Beobachtungszeiten</b></p> <p>In der ELOQUENT-2-Studie gab es unterschiedliche Datenschnitte für die dargestellten Endpunkte. Primäre Endpunkte der Studie waren das progressionsfreie Überleben und die (PFS) und die Objektive Ansprechrate (ORR). Die geplante Interimsanalyse fand nach 2 Jahren statt. Schon in der Interimsanalyse wurde</p>	<p>Die Studiendauer ist ereignisgesteuert und definiert bis zum Auftreten von 466 Ereignissen im Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS). Eine prädefinierte Interimsanalyse zum Endpunkt PFS wurde durchgeführt als 70 % der geplanten Ereignisse aufgetreten waren und mindestens 2 Jahre</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (B-MS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p>Überlegenheit beim PFS und ORR gezeigt, sodass diese Interimsanalyse die finale Analyse für das PFS und ORR darstellt. Auf Basis dieser Analyse wurde der Studienbericht verfasst. Dieser 2-Jahres-Datenschnitt ist somit der primäre Datenschnitt für PFS, ORR, die Fragebögen zur Morbidität und Lebensqualität, sowie für die Verträglichkeit. Für das Gesamtüberleben war eine Interimsanalyse nach 3 Jahren geplant. Zudem gab es eine weitere explorative Analyse von PFS nach 3 Jahren. Tabelle 1 fasst die unterschiedlichen Datenschnitte sowie die zugehörigen Beobachtungszeiten für die verschiedenen Endpunkte zusammen.</p> <p>Tabelle 1: Datenschnitte und Beobachtungszeiträume bei der Eloquent-2-Studie</p> <table border="1" data-bbox="138 1161 1240 1394"> <thead> <tr> <th>Endpunkt</th> <th>Datenschnitt</th> <th>Datum</th> <th>Beobachtungszeitraum</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamtüberleben</td> <td>Geplante Interimsanalyse 3-Jahres-Datenschnitt</td> <td>29.10.2015</td> <td>Bis zum Studienende, Tod, oder Widerruf der Einverständniserklärung</td> </tr> <tr> <td>Progressionsfreies</td> <td>Geplante Interimsanalyse 2-Jahres-CSR-Datenschnitt</td> <td>29.10.2014</td> <td>Bis zum Progress oder Tod, je nachdem,</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	Datenschnitt	Datum	Beobachtungszeitraum	Gesamtüberleben	Geplante Interimsanalyse 3-Jahres-Datenschnitt	29.10.2015	Bis zum Studienende, Tod, oder Widerruf der Einverständniserklärung	Progressionsfreies	Geplante Interimsanalyse 2-Jahres-CSR-Datenschnitt	29.10.2014	Bis zum Progress oder Tod, je nachdem,	<p>nachdem der erste Patient in die Studie eingeschlossen wurde (Datenschnitt vom 29.10.2014). Zu diesem Zeitpunkt wurden auch die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen ausgewertet. Eine prädefinierte Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde zum Datenschnitt vom 29.10.2015 durchgeführt. Die finale Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird laut Modul 4 des durch den pharmazeutischen Unternehmer eingereichten Dossiers im Oktober 2018 erwartet. Außer für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte Analysen zum 1. Datenschnitt vor. Für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen (bis auf Abbruch wegen UE) liegen zudem Daten zum 2. Datenschnitt vor, welche für die vorliegende Bewertung bevorzugt herangezogen werden.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) und die objektive Ansprechrate (Objective Response Rate, ORR) stellen den co-primären Endpunkt dar. Das Gesamtüberleben (OS) und der Schmerzfragebogen BPI-SF wurden als sekundäre Endpunkte untersucht. Zur Erfassung der Lebensqualität wurden die onkologie- bzw. myelomspezifischen Fragebögen QLQ-C30 und QLQ-MY20 verwendet.</p>
Endpunkt	Datenschnitt	Datum	Beobachtungszeitraum										
Gesamtüberleben	Geplante Interimsanalyse 3-Jahres-Datenschnitt	29.10.2015	Bis zum Studienende, Tod, oder Widerruf der Einverständniserklärung										
Progressionsfreies	Geplante Interimsanalyse 2-Jahres-CSR-Datenschnitt	29.10.2014	Bis zum Progress oder Tod, je nachdem,										

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (B-MS)

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Überleben und Objektive Ansprechrate	Explorative Analyse 3-Jahres-Datenschnitt	10.08.2015	was eher eintritt	
BPI-SF, EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY 20	2-Jahres-CSR-Datenschnitt	29.10.2014	Bis zum Behandlungsende*	
Verträglichkeit	Primärer Datenschnitt 2-Jahres-CSR-Datenschnitt	29.10.2014	Bis zum Behandlungsende + 60 Tage	
	3-Jahres-Datenschnitt	10.08.2015		
* anders als bei BMS-Studien üblich ohne Follow-Up-Zeitpunkte nach Progress				
<p><b>2. UE aufgeschlüsselt nach SOC und PT zum 3-Jahres-Datenschnitt</b>            Im Modul 4 sind zeitadjustierte Analysen zu jeglichen UE, UE Grad 3-4, SUE und UE, die zum Therapieabbruch führen, für beide Datenschnitte dargestellt. Es zeigen sich konsistente Ergebnisse mit nur wenigen zusätzlichen Patienten mit Ereignis beim 3-Jahres-Datenschnitt im Vergleich zum 2-Jahres-Datenschnitt</p>				<p><u>Nebenwirkungen</u>  <i>Schwerwiegende UE (SUE)</i>            Für den Endpunkt SUE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (B-MS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
<p>(siehe Modul 4 S. 129 und S. 142). B-MS hat sich daher bei der Diskussion der Verträglichkeit auf der Ebene einzelner unerwünschter Ereignisse auf den im Studienbericht dargestellten 2-Jahres-Datenschnitt gestützt. Zur Vervollständigung dieses Bildes reicht B-MS nun diese Analysen zum 3-Jahres-Datenschnitt nach. Auf der Ebene einzelner UEs zeigen sich wie erwartet konsistente Ergebnisse. In beiden Behandlungsgruppen sind wenig Patienten mit Ereignis neu hinzugekommen. Tabelle 2 und 3 fassen die Ergebnisse beider Datenschnitte der unerwünschten Ereignisse auf PT-Ebene <b>mit einem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen von mehr als 10 Prozentpunkten bei jeglichen UE bzw. 5 Prozentpunkten bei UE Grade 3-4, SUE und UE, die zum Abbruch führen</b> zusammen. Dies betrifft die jeglichen UE und die UE Grad 3-4. Dieser Stellungnahme beigelegt sind zudem alle Analysen auf SOC und PT-Ebene (siehe Datei UE_SOC_PT_3-Jahres-Datenschnitt.pdf).</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse für den Endpunkt jegliche unerwünschte Ereignisse auf PT-Ebene mit Inzidenz und <math>\Delta</math> Häufigkeit <math>\geq 10\%</math> aus ELOQUENT 2 zum 2-Jahres- und 3-Jahres-Datenschnitt</p> <table border="1" data-bbox="147 1137 1205 1276"> <thead> <tr> <th></th> <th colspan="2">2-Jahres-Datenschnitt</th> <th colspan="3">3-Jahres-Datenschnitt</th> </tr> <tr> <th></th> <th>E-Ld</th> <th>Ld (N=317)</th> <th>E-Ld</th> <th>E-Ld</th> <th>Ld (N=317)</th> <th>E-Ld</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>		2-Jahres-Datenschnitt		3-Jahres-Datenschnitt				E-Ld	Ld (N=317)	E-Ld	E-Ld	Ld (N=317)	E-Ld								<p><i>Schwere UE (CTCAE<sup>17</sup> Grad 3 oder 4)</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere UE wurden durch den pharmazeutischen Unternehmer keine Auswertungen für alle CTCAE Grade <math>\geq 3</math> vorgelegt, sondern ausschließlich für die CTCAE Grade 3 oder 4. Die Auswertung erfolgte über den jeweils schwersten Grad, den ein Patient hatte. Das bedeutet, dass Patienten, die zwar ein Ereignis des Grades 3 oder 4 hatten, aber auch ein Ereignis mit Grad 5, nicht berücksichtigt wurden. Dies waren im Interventionsarm 11,9% und 13,2% im Kontrollarm.</p> <p>Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe (Zeit bis zum Auftreten der ersten UE: 2,4 vs. 3,1 Monate, HR = 1,22; 95% KI [1,02; 1,45]; p = 0,026).</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE sind Auswertungen zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten relevant. Diese liegen für keinen der beiden Datenschnitte vor. Eine Aussage zum Vor- oder Nachteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason gegenüber der Kontrollgruppe ist somit nicht möglich.</p>
	2-Jahres-Datenschnitt		3-Jahres-Datenschnitt																		
	E-Ld	Ld (N=317)	E-Ld	E-Ld	Ld (N=317)	E-Ld															

<sup>17</sup> Common Terminology Criteria for Adverse Events

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (B-MS)

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	(N=318)		vs. Ld	(N=318)		vs. Ld							
SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)		Δ Häufig- keit	Patienten mit Ereignis n (%)		Δ Häufig- keit							
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>													
Fieber	119 (37,4)	78 (24,6)	12,8	122 ( 38,4)	79 ( 24,9)	13,5							
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b>													
Husten	100 (31,4)	57 (18,0)	13,4	105 ( 33,0)	60 ( 18,9)	14,1							
<b>Magen-Darm Erkrankungen</b>													
Diar- rhö	149 (46,9)	114 (36,0)	10,9	152 ( 47,8)	118 ( 37,2)	10,6							
Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; N = Anzahl der behandelten Patienten													
Tabelle 3: Ergebnisse für den Endpunkt UE Grad 3-4 auf PT-Ebene mit Inzidenz und Δ Häufigkeit ≥5% aus ELOQUENT 2 zum 2-Jahres- und 3-Jahres-Datenschnitt													
	2-Jahres-Datenschnitt			3-Jahres-Datenschnitt									
	E-Ld	Ld (N=317)	E-Ld	E-Ld	Ld (N=317)	E-Ld							

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (B-MS)

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	(N=318)		vs. Ld	(N=318)		vs. Ld	
SOC PT	Patienten mit Ereignis n (%)		Δ Häufig- keit	Patienten mit Ereignis n (%)		Δ Häufig- keit	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>							
Neutro- penie	79 (24,8)	105 (33,1)	-8,3	81 ( 25,5)	105 ( 33,1)	-7,6	
Lym- pho- penie	28 (8,8)	10 (3,2)	5,6	28 ( 8,8)	13 ( 4,1)	4,7	
Ld = Lenalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason; E-Ld = Elotuzumab in Kombination mit Ld; N = Anzahl der behandelten Patienten							
<p>Es zeigen sich durchweg konsistente Ergebnisse. Bei den UE Grad 3-4 zeigt sich sogar für die Lymphopenie im 3-Jahres-Datenschnitt ein Unterschied von weniger als 5% zwischen den Behandlungsarmen. Diese Auswertung bestätigt somit die Analysen des 2-Jahres-Datenschnitts und belegt die Aussagesicherheit der im Dossier gezeigten Analysen.</p> <p>Fazit: Die im Dossier vorgelegten Analysen sind ausreichend, um das Verträglichkeitsprofil von Elotuzumab zu bewerten. Insgesamt treten nur wenige einzelne UEs mit einem Unterschied von 10 bzw. 5 Prozentpunkten zwischen den Behandlungs-</p>							

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (B-MS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gruppen auf. Der knapp signifikante Nachteil von UE Grad 3-4 bei Elotuzumab zeigt sich zudem nicht bei schwerwiegenden UE und UE, die zum Therapieabbruch führen. Zudem wird er auch nicht durch die UE mit kausalem Zusammenhang zur Studienmedikation bestätigt.</p> <p>Die hier gezeigten UE Daten zum 3-Jahres-Datenschnitt auf SOC und PT-Ebene ändern nicht den von B-MS im Dossier abgeleiteten Zusatznutzen von Elotuzumab gegenüber der zVT: der Vorteil beim Gesamtüberleben und eine sich nicht verschlechternde Lebensqualität erlauben die Ableitung eines Hinweises auf einen geringen Zusatznutzen. Eine mögliche Verzerrung des Gesamtüberlebens durch den höheren Anteil an Folgetherapien im Vergleichsarm ist zum Nachteil von Elotuzumab gegeben, der Vorteil beim Gesamtüberleben wird somit eher unterschätzt.</p>	