

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elotuzumab (Empliciti[®])

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.05.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	14
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1 Wirkmechanismus von Elotuzumab	8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADCC	Antikörper-abhängige zelluläre Toxizität
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
E-Ld	Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
EMA	European Medicines Agency
Ld	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
NK	Natürliche Killerzellen
PT	Preferred Terms
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie
SLAMF7	Signaling lymphocytic activation molecule F7

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Anschrift:	Arnulfstraße 29 D – 80636 München

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	Dierk Neugebauer
Position:	Director Market Access
Adresse:	Arnulfstraße 29 D-80636 München
Telefon:	+49 89 12142 - 186
Fax:	+49 89 12142 - 262
E-Mail:	Dierk.Neugebauer@bms.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Anschrift:	Uxbridge Business Park Sanderson Road GB – Uxbridge UB8 1DH

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Elotuzumab
Handelsname:	EMPLICITI®
ATC-Code:	L01XC23

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Wirkmechanismus von Elotuzumab

Elotuzumab ist der erste von der Europäischen Arzneimittel Agentur (EMA) zugelassene monoklonale Antikörper zur Behandlung des Multiplen Myeloms. Er ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten zugelassen, welche mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

Elotuzumab aktiviert das Immunsystem des Patienten und ist die erste immunonkologische Substanz zur Behandlung des Multiplen Myeloms. Es besitzt einen dualen Wirkmechanismus: zum einen bindet es an das Oberflächenprotein SLAMF7 (*signaling lymphocytic activation molecule F7*) auf den Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), wodurch diese aktiviert werden. Zum anderen bindet Elotuzumab an SLAMF7 auf Myelomzellen selbst und markiert diese, so dass sie von NK-Zellen erkannt und durch Antikörper-abhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) zerstört werden können.

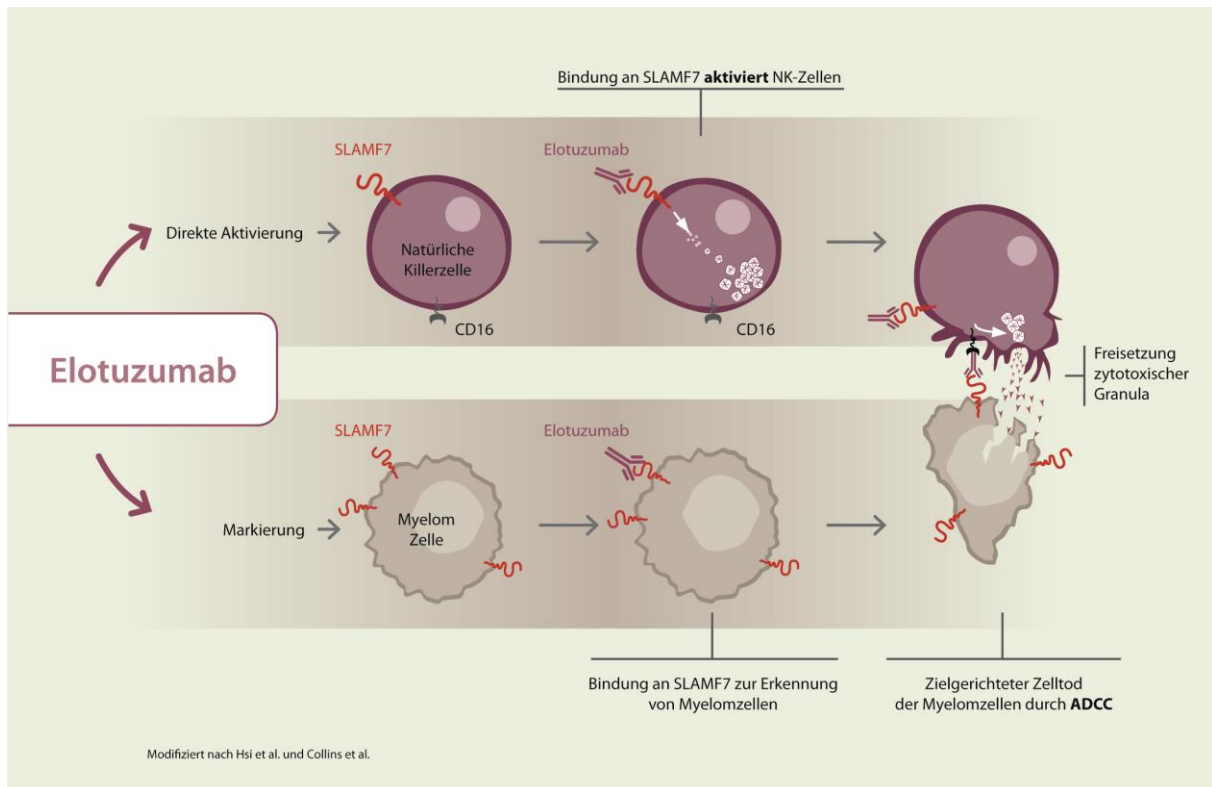


Abbildung 1 Wirkmechanismus von Elotuzumab

Unterschied zu anderen zugelassenen Wirkstoffen

Elotuzumab ist ein monoklonaler Antikörper. Der Wirkmechanismus unterscheidet sich damit grundlegend vom Wirkmechanismus der anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe wie Proteasom-inhibitoren (Bortezomib, Carfilzomib), immun-modulatorischen Substanzen (Lenalidomid, Pomalidomid), Histon-Deacetylase-Inhibitoren (Panobinostat), Alkylantien (Melphalan, Cyclophosphamid, Carmustin), Anthrazyclinen (Doxorubicin), Pflanzlichen Alkaloiden (Vincristin) und Kortikosteroiden (Dexamethason, Prednisolon, Prednison).

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
„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)“ ¹	11.05.2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

¹ In Abschnitt 4.2 werden Angaben zur Prämedikation, zum Management von Infusionsreaktionen, zur Dosierung, Art der Anwendung und speziellen Populationen gemacht. In Abschnitt 5.1 werden Angaben zum Wirkmechanismus, sowie klinischen Wirksamkeit und Sicherheit gemacht. Detaillierte Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer vorangegangenen Therapie, die mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden können	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Im Beratungsgespräch zu Elotuzumab wurde die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bristol-Myers Squibb folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und wählt gemäß §6 Absatz 2a der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason aus.

Die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie beruht auf der im Anwendungsgebiet von Elotuzumab zur Verfügung stehenden RCT mit aktivem Komparator. Dabei handelt es sich um die Studie ELOQUENT 2 (CA204004). ELOQUENT 2 ist eine multizentrische, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studie mit 664 Myelom-Patienten, in der Elotuzumab in einer Dreifachkombination mit Lenalidomid und Dexamethason (E-Ld) gegen Lenalidomid und Dexamethason (Ld) verglichen wird.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Der medizinische Zusatznutzen von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (E-Ld) im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason (Ld) wird in der Studie ELOQUENT 2 (CA204004) mit konsistenten Ergebnissen für patientenrelevante Endpunkte gemäß AM-NutzenV nachgewiesen.

In Tabelle 1-8 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des als Add-On-Therapie eingesetzten monoklonalen Antikörpers Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid und Dexamethason für die betrachteten Endpunkte dargestellt.

In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen. Dieser basiert auf dem Vorteil im Gesamtüberleben und dem progressionsfreien Überleben bei gleichzeitiger Erhaltung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität sowie einem guten Verträglichkeitsprofil.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt	E-Ld vs. Ld Effektschätzer (95%-KI) p-Wert Wahrscheinlichkeit der Aussage	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität - Verlängerung der Überlebens		
Gesamtüberleben (OS)	0,77 (0,61; 0,97) p = 0,0257 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Morbidität – Verlängerung des progressionsfreien Überlebens		
Progressionsfreies Überleben (PFS)	0,68 (0,56; 0,83) p = 0,0001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich
Morbidität – krankheitsbedingte Schmerzen (BPI-SF)		
Keine klinisch relevanten Ergebnisse zugunsten oder zuungunsten von Elotuzumab		Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität – krankheitsbedingte Symptome (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)		
Keine klinisch relevanten Ergebnisse zugunsten oder zuungunsten von Elotuzumab		Zusatznutzen nicht belegt
Lebensqualität – gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20)		
Keine klinisch relevanten Ergebnisse zugunsten oder zuungunsten von Elotuzumab		Zusatznutzen nicht belegt
Verträglichkeit		
Jegliches UE ⁽¹⁾	1,27 (1,09; 1,49) p = 0,0009	-
UE Grad 3-4	1,20 (1,00; 1,43) p = 0,0421 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Geringerer Nutzen: Ausmaß gering, jedoch keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen auf Ebene der <i>Preferred Terms</i>
Schwerwiegende UE (SUE)	1,12 (0,91; 1,36) p = 0,2758	Zusatznutzen nicht belegt
Therapieabbruch wegen UE	0,84 (0,62; 1,14) p = 0,2543	Zusatznutzen nicht belegt
(1) In der Kategorie jegliches UE werden auch Ereignisse erfasst, die nicht patientenrelevant sind. Die Ergebnisse zum Endpunkt jegliches UE werden ergänzend dargestellt.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer vorangegangenen Therapie, die mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden können	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Alle in der randomisierten, multizentrischen und aktiv-kontrollierten Studie ELOQUENT 2 betrachteten Endpunkte sind valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft der Nachweise ist hoch. Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Elotuzumab sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

Verlängerung des Überlebens (Mortalität)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigt sich ein zum 5%-Signifikanzniveau signifikanter Unterschied zugunsten von Elotuzumab: HR 0,77 (95 %-KI: 0,61; 0,97), $p = 0,0257$. Durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab wird das Mortalitätsrisiko gegenüber dem alleinigen Einsatz von Ld um 23 % gesenkt. Hierbei handelt es sich um eine deutliche Verbesserung der Prognose für Patienten in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms, in der eine Heilung in der Regel nicht erreicht werden kann. Die mediane Überlebenszeit in der E-Ld-Gruppe beträgt 43,66 Monate (95 %-KI: 40,34; N.A.) und ist damit um 4,1 Monate länger als in der Ld-Gruppe (39,56 Monate (95 %-KI: 33,25; N.A.)). Dies stellt vor dem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hintergrund der schwierigen Therapiesituation und dem Vergleich gegenüber dem Therapiestandard Ld eine relevante Verbesserung dar.

In der Gesamtschau ergibt sich in der Kategorie Mortalität ein **Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Elotuzumab, der durch die deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber dem Therapiestandard Ld begründet ist.

Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (Morbidity)

Für den im Multiplen Myelom als patientenrelevant eingestuften Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) zeigt sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Elotuzumab: HR 0,68 (95 %-KI: 0,56; 0,83), $p = 0,0001$ (Wahrscheinlichkeit: Beleg). Durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab wird das Progressionsrisiko um 32 % gegenüber der alleinigen Behandlung mit Ld deutlich gesenkt. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit ist in der E-Ld-Gruppe mit 18,50 Monaten (95 %-KI: 16,46; 21,42) um 4,2 Monate länger als in der Ld-Gruppe (14,32 Monate (95 %-KI: 11,99; 15,97)). Diese Ergebnisse werden durch die überlegene Ansprechrate (ORR) in der E-Ld-Gruppe (78,5% vs. 65,5%) unterstützt, welche bei einem Odds Ratio von 1,94 (95 %-KI: 1,36; 2,77) einen signifikanten ($p=0,0002$) Vorteil gegenüber Ld zeigt.

Zusammenfassend ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Elotuzumab in der Kategorie Morbidity basierend auf dem Vorteil im progressionsfreien Überleben und dem zugehörigen sehr kleinen p-Wert von 0,0001.

Erhaltung des Gesundheitszustandes (Morbidity)

Für die patientenberichteten Endpunkte krankheitsbedingte Schmerzen (BPI-SF) und Symptome (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) ergeben sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen E-Ld und Ld im Vergleich zur Baseline. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der Bewertung einer Dreifachkombination als positiv zu werten; trotz der Hinzugabe von Elotuzumab zur Kombination von Ld ist die Erhaltung des Gesundheitszustandes vergleichbar mit Ld.

Zusammenfassend ist für die krankheitsbedingten Symptome und Schmerzen in der Kategorie Morbidity **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** belegt.

Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Lebensqualität)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20) zeigen sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen E-Ld und Ld im Vergleich der Differenz zur Baseline. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund der Bewertung einer Dreifachkombination als positiv zu werten; trotz der Hinzugabe von Elotuzumab zur Kombination von Ld ist die Erhaltung der Lebensqualität der Patienten ähnlich zu Ld.

Zusammenfassend ist für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Kategorie Lebensqualität **weder ein Zusatznutzen, noch ein geringerer Nutzen** belegt.

Verträglichkeit

Die Ergebnisse zur Verträglichkeit von Elotuzumab werden vor dem Hintergrund der intravenösen Add-On-Therapiesituation mit einem erwarteten Anstieg der unerwünschten Ereignisse (z.B. Infusionsreaktionen) sowie einer subjektiven Wahrnehmung der Patienten aufgrund des engmaschigen Monitorings bewertet. In der Summe der UE Grad 3-4 wird zwar ein knapp signifikanter Unterschied zuungunsten von Elotuzumab festgestellt (HR 1,20 (95 %-KI: 1,00; 1,43), $p=0,0421$). Auf der Ebene der einzelnen Preferred Terms (PT) der UE Grad 3-4 (Inzidenz $\geq 5\%$) sind jedoch keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen (vgl. Modul 4 Abschnitt 4.3.1.3.1.8). Bei den SUE und den Abbrüchen aufgrund von UE kann in der Summe kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, wobei der Effektschätzer bei den Abbrüchen aufgrund von UE zugunsten von Elotuzumab ausgeprägt ist. Vor dem Hintergrund der nicht unterschiedlichen Entwicklung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität im Vergleich zu Ld wird die Verträglichkeit von Elotuzumab als unkritisch bewertet.

Anhand der Ergebnisse der Gesamtraten wird für die **UE Grad 3-4 ein geringerer Nutzen** angenommen, der sich auf PT-Ebene aber nicht bestätigt. In der Gesamtschau zeigen sich **keine Unterschiede bei den SUE und der Abbrüche aufgrund von UE**; dies relativiert die Ergebnisse der UE Grad 3-4.

Fazit

In der Gesamtschau ergibt sich gemäß der AM-NutzenV ein **Hinweis für einen geringen Zusatznutzen** von Elotuzumab, da es sich gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie um eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt. Diese Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Grundlage der Zielpopulation bilden symptomatische, d.h. behandlungsbedürftige Patienten mit Multiplem Myelom. Laut Anwendungsgebiet von Elotuzumab handelt es sich dabei um Patienten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben und einer neuen Therapie bedürfen. Dabei ist zu beachten, dass nur solche Patienten für die Behandlung mit Elotuzumab in Frage kommen, die auch mit dem Kombinationspartner Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden können.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Trotz erheblicher Fortschritte in der systemischen Therapie, die das Überleben mit Multiplem Myelom sukzessive verlängern konnten, verläuft die Krankheit in der Regel noch immer tödlich und konnte bisher nicht in eine chronische Erkrankung umgewandelt werden.

Die Hochdosischemotherapie mit autologer Stammzelltransplantation ist nur für ca. 30% der Patienten geeignet und führt auch dort nicht zu einer Heilung.

Von zufriedenstellenden Behandlungsmöglichkeiten kann trotz zahlreich erscheinender medikamentöser Therapieoptionen nicht gesprochen werden. Dies ist in der niedrigen Ansprechrate, der hohen Rezidivrate, den dadurch häufig und in zeitlich kurzem Abstand angezeigten Therapiewechseln, sowie den durch andere Faktoren (z.B. Komorbiditäten) eingeschränkten Therapieoptionen begründet.

Es besteht somit ein Bedarf an neuen und wirksamen Arzneimitteln, die

- das Gesamtüberleben verlängern,
- die nächste Therapielinie länger hinauszögern,
- die Ansprechrate erhöhen,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- ein handhabbares, wenig belastendes Nebenwirkungsprofil besitzen und
- die Lebensqualität des Patienten bestmöglich erhalten.

Elotuzumab deckt den Bedarf in einem Indikationsgebiet mit häufig nicht zufriedenstellenden und ausreichenden Behandlungsmöglichkeiten hinsichtlich besserer Ansprechrate, längerer Progressionsfreiheit und einem längeren Gesamtüberleben. Durch die selektive Wirkweise von Elotuzumab geht dies mit einem akzeptablen Nebenwirkungsprofil und der Aufrechterhaltung der Lebensqualität einher.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer vorangegangenen Therapie, die mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden können	5.269 – 6.004
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer vorangegangenen Therapie, die mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden können	Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer vorangegangenen Therapie, die mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden können	gering	5.269 – 6.004
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer vorangegangenen Therapie, die mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden können	Elotuzumab ^b : 97.630,59 € - 97.644,89 € ^c Lenalidomid: 96.968,95 € Dexamethason (28 mg): 102,31 € Dexamethason (40 mg): 146,16 €	Elotuzumab ^b : 514.415.579 € - 586.259.920 € Lenalidomid: 510.929.398 € - 582.201.576 € Dexamethason (28 mg): 539.071 € - 614.269 € Dexamethason (40 mg): 770.117 € - 877.545 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Zu bewertendes Arzneimittel. c: Die Spanne der Jahrestherapiekosten von Elotuzumab resultiert aus der Kostenspanne der Prämedikation.			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Elotuzumab ^a : 514.415.579 € - 586.259.920 €
Lenalidomid: 510.929.398 € - 582.201.576 €
Dexamethason (28 mg): 539.071 € - 614.269 €
Dexamethason (40 mg): 770.117 € - 877.545 €
a: Zu bewertendes Arzneimittel.

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer vorangegangenen Therapie, die mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden können	Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer vorangegangenen Therapie, die mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden können	Elotuzumab ^b : 97.630,59 € - 97.644,89 € ^c Lenalidomid: 96.968,95 € Dexamethason (28 mg): 102,31 € Dexamethason (40 mg): 146,16 €	Elotuzumab ^b : 514.415.579 € - 586.259.920 € Lenalidomid: 510.929.398 € - 582.201.576 € Dexamethason (28 mg): 539.071 € - 614.269 € Dexamethason (40 mg): 770.117 € - 877.545 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Zu bewertendes Arzneimittel. c: Die Spanne der Jahrestherapiekosten von Elotuzumab resultiert aus der Kostenspanne der Prämedikation.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Elotuzumab ^a : 514.415.579 € - 586.259.920 €
Lenalidomid: 510.929.398 € - 582.201.576 €
Dexamethason (28 mg): 539.071 € - 614.269 €
Dexamethason (40 mg): 770.117 € - 877.545 €
a: Zu bewertendes Arzneimittel.

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
Lenalidomid + Dexamethason					
A	Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer vorangegangenen Therapie, die mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden	Lenalidomid (REVLIMID [®]) Hartkapsel	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	96.968,95 €	510.929.398 € - 582.201.576 €
		Dexamethason (40 mg) (FORTECORTIN [®]) Tablette		292,32 €	
Bortezomib					
A	Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer vorangegangenen Therapie, die mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden können	Bortezomib (VELCADE [®]) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	48.522,88 €	255.667.055 € - 291.331.372 €
Bortezomib + Dexamethason					
A	Patienten mit Multiplem Myelom und mindestens einer vorangegangenen Therapie, die mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden können	Bortezomib (VELCADE [®]) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	48.522,88 €	255.667.055 € - 291.331.372 €
		Dexamethason (20 mg) (FORTECORTIN [®]) Tablette		235,60 €	
Bortezomib + pegyliertes, liposomales Doxorubicin					
A	Patienten mit Multiplen Myelom und mindestens einer vorangegangenen Therapie, die mit Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason behandelt werden können	Bortezomib (VELCADE [®]) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	103.111,12 €	543.292.491 € - 619.079.165 €
		pegyliertes, liposomales Doxorubicin (CAELYX [®]) Infusionslösung		35.642,37 €	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.					

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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

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

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

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