



IQWiG-Berichte – Nr. 857

Elotuzumab (multiples Myelom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-80
Version: 1.0
Stand: 20.12.2019

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

20.09.2019

Interne Auftragsnummer

A19-80

Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Michael Köhler
- Christiane Balg
- Lars Beckmann
- Tatjana Hermanns
- Michaela Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Ana Liberman
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Elotuzumab, Pomalidomid, Dexamethason, Multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT02654132

Keywords: Elotuzumab, Pomalidomide, Dexamethasone, Multiple Myeloma, Benefit Assessment, NCT02654132

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	10
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	22
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	22
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	24
2.4.3 Ergebnisse	25
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	30
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	32
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	32
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	33
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	35
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	37
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 B, Abschnitt 3.1).....	37
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B).....	37
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B).....	38
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung.....	38
2.7.3.2 Studienpool	38
2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)	39
2.7.4.1 Studiendesign und Population	39
2.7.4.2 Verzerrungspotenzial	39
2.7.4.3 Ergebnisse	41

2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	41
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	41
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	45
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	45
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B).....	46
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B)	46
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B).....	46
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 B).....	46
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	46
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	47
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)	48
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	48
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	48
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ...	48
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	48
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	49
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2).....	49
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	49
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	49
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	49
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	51
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3).....	51
3.2.1	Behandlungsdauer	51
3.2.2	Verbrauch	52
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	53
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	53

3.2.6	Versorgungsanteile	54
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	54
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	56
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	56
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	56
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	57
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	58
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	60
5	Literatur	61
Anhang A	– Kaplan-Meier-Kurven.....	64
Anhang B	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	65
Anhang C	– Responderanalysen zum Endpunkt Gesundheitszustand	72
Anhang D	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	73

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Elotuzumab	4
Tabelle 3: Elotuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Elotuzumab	9
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	12
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	15
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	17
Tabelle 10: Systemische Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	20
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	21
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	22
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	23
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	24
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	26
Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	27
Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	31
Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	32
Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason	34
Tabelle 20: Elotuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	35

Tabelle 21: Elotuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	56
Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	57
Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	58
Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	66
Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	68
Tabelle 26: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad 3-4) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	69
Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	70
Tabelle 28: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	72

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben	64

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BPI	Brief Pain Inventory
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	Multiple Myeloma International Staging System (Internationales Staging System für multiples Myelom)
KOF	Körperoberfläche
MDASI-MM	M.D. Anderson Symptom Inventory – Multiple Myeloma;
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure (gemischtes Modell mit wiederholten Messungen)
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Elotuzumab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.09.2019 übermittelt.

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

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

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

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Elotuzumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.09.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Elotuzumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus den genannten Optionen wählt der pU Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason aus.

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

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Zusatznutzen von Elotuzumab wird anhand der Studie ELOQUENT-3 (CA204-125) bewertet.

Die Studie ELOQUENT-3 ist eine laufende randomisierte kontrollierte Studie (RCT), in der eine Dreifachkombination aus Elotuzumab, Pomalidomid und Dexamethason mit der Zweifachkombination Pomalidomid und Dexamethason verglichen wird. Untersucht werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom,

die mindestens 2 Vortherapien erhalten haben. Dabei mussten sie nach einer Behandlung mit Lenalidomid oder einem Proteasom-Inhibitor ein Rezidiv erlitten haben oder Therapierefraktärität gegenüber mindestens einem dieser Wirkstoffe aufweisen. Zudem musste eine Therapierefraktärität gegenüber der letzten Vortherapie vorliegen.

Es wird aufgrund des Therapiealgorithmus in den Leitlinien davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Hochdosischemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Stammzelltransplantation nicht indiziert war.

Die Studie umfasst insgesamt 117 randomisierte Patientinnen und Patienten. Weder Patientinnen und Patienten noch Studienpersonal sind gegenüber der Behandlung verblindet. Eine Stratifizierung erfolgte nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (2-3 vs. ≥ 4) und Stadium nach internationalem Staging System (ISS-Stadium) zu Studienbeginn (I-II vs. III). Ein Wechsel von der Vergleichstherapie (Pomalidomid + Dexamethason) zur Interventionstherapie (Dreifachkombination Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason) ist nicht möglich.

Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation entspricht in Dosierung und Verabreichungsschema den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen.

Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben (PFS), als patientenrelevante sekundäre Endpunkte werden Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UE) erhoben.

Für die Studie liegen 2 Datenschnitte vor. Ein erster Datenschnitt vom 21.02.2018 erfolgte predefiniert nach Erreichen einer vorgegebenen Anzahl von Progressionsereignissen. Der 2. Datenschnitt wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im Rahmen des Zulassungsprozesses angefordert, um aktuelle Daten zum Gesamtüberleben zu erhalten, und erfolgte am 29.11.2018. Der 2. Datenschnitt ist die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung.

Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

Die Ergebnisse für alle relevanten Endpunkte außer dem Gesamtüberleben sind potenziell hoch verzerrt. Die Gründe sind je nach Endpunkt unterschiedlich:

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten zum Gesundheitszustand und der Symptomatik liegt zum einen wegen des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial vor, da die Erhebung der Fragebögen auf der subjektiven Einschätzung der Patientinnen und Patienten beruht. Zum anderen unterscheiden sich die Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen und nehmen im Studienverlauf ab.

Für die Endpunkte schwerwiegende UEs (SUEs) und schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad ≥ 3) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse

aufgrund potenziell informativer Zensierung als hoch eingeschätzt. Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) wird in Übereinstimmung mit dem pU die fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial gesehen.

Insgesamt kann für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis, für jeden anderen relevanten Endpunkt maximal ein Anhaltspunkt, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität – Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität – Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions Fragebogens (EQ-5D VAS), zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität – Symptomatik

Endpunkte zur Symptomatik wurden mittels des M.D. Anderson Symptom Inventory mit Zusatzmodul zum multiplen Myelom (MDASI-MM) erhoben.

Symptomschwere

Für den Endpunkt Symptomschwere zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome

Für den Endpunkt Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ELOQUENT-3 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schwere UEs (CTCAE Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad 3-4) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl der vorangegangenen Therapielinien.

Für Patientinnen und Patienten mit 2 oder 3 vorangegangenen Therapielinien zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten mit 4 oder mehr vorangegangenen Therapielinien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Abbrüche wegen UEs

Für den Endpunkt Abbrüche wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Elotuzumab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte mit unterschiedlicher Ergebnissicherheit (Hinweis oder Anhaltspunkt) für Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber Pomalidomid + Dexamethason in den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen. Der positive Effekt bei den Nebenwirkungen zeigt sich nur bei Patientinnen und Patienten, die vor Einschluss in die Studie 2 oder 3 Therapielinien erhalten haben.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter

Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber Pomalidomid + Dexamethason.

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

Tabelle 3: Elotuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Elotuzumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Der pU folgt der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus den genannten Optionen wählt der pU Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason aus.

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

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Elotuzumab (Stand zum 23.07.2019)
- bibliografische Recherche zu Elotuzumab (letzte Suche am 23.07.2019)
- Suche in Studienregistern zu Elotuzumab (letzte Suche am 23.07.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Elotuzumab (letzte Suche am 25.09.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
CA204-125 (ELOQUENT-3 ^b)	ja	ja	nein

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ELOQUENT-3	RCT, offen, parallel	Patientinnen und Patienten ≥ 18 Jahre mit rezidiviertem und refraktärem ^b multiplem Myelom <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit ≥ 2 Vortherapien, darunter ≥ 2 konsekutive Zyklen mit Lenalidomid und / oder einem Proteasom- Inhibitor ▪ ECOG-PS ≤ 2 	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason (N = 60) Pomalidomid + Dexamethason (N = 57)	Screening: maximal 28 Tage Behandlung: in Zyklen zu 28 Tagen bis zur Krankheitsprogression, Auftreten von inakzeptabler Toxizität, Rücknahme der Einwilligung, Beendigung der Studie durch den Sponsor, Aufnahme einer anderen anti- Myelomtherapie Beobachtung ^c : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Beendigung der Studie durch den Sponsor	39 Zentren in Deutschland, Frankreich, Griechenland, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Spanien, USA 03/2016–laufend (Nachbeobachtung für Gesamtüberleben laufend) 1. Datenschnitt: 21.02.2018 2. Datenschnitt: 29.11.2018	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung</p> <p>b. Therapierefraktärität gegenüber letzter Vorbehandlung (unabhängig vom Wirkstoff) und Rezidiv oder Therapierefraktärität gegenüber der Vortherapie mit Lenalidomid oder Proteasom-Inhibitor. Für eine Definition von Therapierefraktärität und Rezidiv siehe Abschnitt 2.2.</p> <p>c. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
ELOQUENT-3	<p>Elotuzumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus^a 1 + 2: 10 mg/kg i. v. in, jeweils an Tag 1, 8, 15 und 22 ▪ ab Zyklus 3: 20 mg/kg i. v., jeweils an Tag 1 <p>Pomalidomid:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 mg oral einmal täglich, jeweils an Tag 1–21 eines Zyklus ▪ Dosisunterbrechung bei Thrombozytopenie und Neutropenie; bei Normalisierung Weiterbehandlung mit 3 mg, bei weiterer Verschlechterung Reduktion um weitere 1 mg <p>Dexamethason^c:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus 1 + 2: an Tag 1, 8, 15, 22 <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≤ 75 Jahre: 28 mg oral + 8 mg i. v. ▫ > 75 Jahre: 8 mg oral + 8 mg i. v.^b ▪ ab Zyklus 3: an Tag 1, 8, 15, 22 <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≤ 75 Jahre: Tag 1: 28 mg oral + 8 mg i. v.; Tag 8, 15, 22: 40 mg oral ▫ > 75 Jahre: Tag 1: 8 mg oral + 8 mg i. v.^b; Tag 8, 15, 22: 20 mg oral ▪ Dosisreduktion / -unterbrechung je nach beobachteter Nebenwirkung^d 	<p>Pomalidomid:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 4 mg oral einmal täglich, jeweils an Tag 1–21 eines Zyklus^a ▪ Dosisunterbrechung bei Thrombozytopenie und Neutropenie; bei Normalisierung Weiterbehandlung mit 3 mg, bei weiterer Verschlechterung Reduktion um weitere 1 mg <p>Dexamethason:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 75 Jahre: 40 mg oral an Tag 1, 8, 15, 22 aller Zyklen ▪ > 75 Jahre: 20 mg oral an Tag 1, 8, 15, 22 aller Zyklen ▪ Dosisreduktion je nach beobachteter Nebenwirkung
<p>Das Absetzen einer Komponente der Studienmedikation führt nicht zwingend zum Abbruch aller Wirkstoffe; ein Weiterführen der Behandlung mit einzelnen Komponenten oder einer Zweierkombination ist ebenfalls möglich</p>		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	<p>Prämedikation vor Elotuzumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ H1- und H2-Blocker (z. B. Diphenhydramin bzw. Ranitidin), Paracetamol <p>Nicht erlaubte Vorbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ autologe Stammzelltherapie ab 12 Wochen vor Behandlungsbeginn ▪ allogene Stammzelltherapie ab 12 Monate vor Behandlungsbeginn ▪ Pomalidomid ▪ Melphalan oder monoklonale Antikörper <p>Begleitbehandlung</p> <p><u>obligatorisch:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Thromboseprophylaxe (z. B. Acetylsalicylsäure, niedermolekulares Heparin, Vitamin-K-Antagonisten) <p><u>nach Bedarf:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung von Infusionsreaktionen (z. B. i. v. Kortikosteroide, H2-Inhibitoren, Leukotrieninhibitoren), Sauerstoffinhalation, Epinephrin, Bronchodilatoren, orale antivirale und antimikrobielle Prophylaxe, Antiemetika, Bisphosphonate, Erythropoietin, G-CSF bei Neutropenie <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ andere anti-Myelom-Therapien ab 14 Tage vor Behandlungsbeginn ▪ andere Steroide als Dexamethason, niedrig dosiertem Prednison oder Steroiden mit niedriger Absorption ▪ andere experimentelle Therapien 	
	<p>a. In beiden Studienarmen erfolgt die Behandlung in Zyklen zu 28 Tagen</p> <p>b. Falls die Elotuzumabdosis ausgelassen oder verspätet verabreicht wurde, soll Dexamethason wie im Vergleichsarm oral verabreicht werden</p> <p>c. Bei Auftreten von Infusionsreaktionen auf die Gabe von Elotuzumab wird der intravenöse Anteil von Dexamethason in Abhängigkeit vom Schweregrad der Reaktion erhöht und die orale Dosis entsprechend verringert, um die Gesamtdosis stabil zu halten. Bei vorheriger Infusionsreaktion mit Grad 2 wurden i. v. 10 mg und oral 28 mg Dexamethason verabreicht; bei Grad 3 oder wiederholter Grad-2-Reaktion wurden 18 mg intravenös und 2 orale Gaben zu je 8 mg verabreicht. Bei Patientinnen und Patienten ≥ 75 Jahren erfolgte dieses Schema mit entsprechend geringeren Dosierungen.</p> <p>d. Dosisreduktion von Dexamethason ist nur für die orale Dosis möglich, die i. v.-Gabe soll grundsätzlich mit 8 mg erfolgen</p> <p>i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>	

Die Studie ELOQUENT-3 ist eine laufende randomisierte kontrollierte Studie (RCT), in der eine Dreifachkombination aus Elotuzumab, Pomalidomid und Dexamethason mit der Zweifachkombination Pomalidomid und Dexamethason verglichen wird. Es handelt sich um eine Phase-II-Studie, auf der die Zulassung von Elotuzumab im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert. Untersucht werden erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 2 Vortherapien erhalten haben. Dabei mussten sie nach einer Behandlung mit Lenalidomid oder einem Proteasom-Inhibitor ein Rezidiv erlitten haben oder Therapierefraktärität gegenüber mindestens einem

dieser Wirkstoffe aufweisen. Zudem musste eine Therapierefraktärität gegenüber der letzten Vortherapie vorliegen.

Aus der aktuellen Version des European Public Assessment Report (EPAR) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) geht hervor, dass das in der Zulassung genannte Anwendungsgebiet, rezidiviertes und refraktäres multiples Myelom, sich auf die Situation in der Zulassungsstudie ELOQUENT-3 bezieht [3]. Somit deckt die Bezeichnung rezidiviertes und refraktäres multiples Myelom, entsprechend den Einschlusskriterien der Zulassungsstudie, folgende Anforderungen an das Therapieansprechen bzw. -versagen der Vortherapien ab:

- Therapierefraktärität gegenüber der letzten Vortherapie gegen das multiple Myelom (unabhängig vom Wirkstoff oder Wirkstoffkombination) und
- Therapierefraktärität gegenüber Lenalidomid und / oder Proteasom-Inhibitoren in der Vorbehandlung oder
- sofern Lenalidomid oder Proteasom-Inhibitoren nicht die letzte Vorbehandlung darstellen: ein partielles Ansprechen auf zumindest eine Therapie mit diesen Wirkstoffen vor dem Auftreten eines Rezidivs.

Therapierefraktärität ist dabei sowohl in der Zulassungsstudie als auch den Leitlinien definiert als Krankheitsprogression während der Behandlung oder innerhalb von 60 Tagen danach. Rezidiv ist definiert als Krankheitsprogression nach Ansprechen auf die Behandlung innerhalb von 6 Monaten [4,5].

In der Studie ELOQUENT-3 war ein Einschluss von Patientinnen und Patienten, die Pomalidomid als Vorbehandlung erhalten haben, nicht erlaubt. Damit ist eine Nichteignung von Pomalidomid für die teilnehmenden Patientinnen und Patienten wegen Therapierefraktärität ausgeschlossen. Weitere Gründe, die der Eignung von Pomalidomid entgegenstehen, sind nicht ersichtlich. Auch eine autologe Stammzelltransplantation war bis 12 Wochen vor Studienbeginn und eine allogene Stammzelltransplantation bis 12 Monate vor Studienbeginn ausgeschlossen. Es wird jedoch aufgrund des Therapiealgorithmus in den Leitlinien davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Hochdosischemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Stammzelltransplantation beim Studieneinschluss nicht indiziert war [4,5].

Die Studie umfasst insgesamt 117 randomisierte Patientinnen und Patienten. Weder Patientinnen und Patienten noch Studienpersonal sind gegenüber der Behandlung verblindet. Eine Stratifizierung erfolgte nach Anzahl der vorherigen Therapielinien (2–3 vs. ≥ 4) und ISS-Stadium zu Studienbeginn (I–II vs. III). Ein Wechsel von der Vergleichstherapie (Pomalidomid + Dexamethason) zur Interventionstherapie (Dreifachkombination Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason) ist nicht möglich.

Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation entspricht in Dosierung und Verabreichungsschema den Angaben in den jeweiligen Fachinformationen [6,7].

Primärer Endpunkt ist das progressionsfreie Überleben (PFS). Als patientenrelevante sekundäre Endpunkte werden Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand und unerwünschte Ereignisse (UE) erhoben.

Für die Studie liegen 2 Datenschnitte vor. Ein erster Datenschnitt vom 21.02.2018 erfolgte prädefiniert nach Erreichen einer vorgegebenen Anzahl von Progressionsereignissen. Für diesen Datenschnitt liegt ein Studienbericht vor. Der 2. Datenschnitt wurde von der EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses angefordert, um aktuelle Daten zum Gesamtüberleben zu erhalten, und erfolgte am 29.11.2018. Die Ergebnisse dieses Datenschnitts werden ausschließlich in Modul 4 B des Dossiers berichtet. Ein weiterer prädefinierter Datenschnitt soll erfolgen, wenn mindestens 78 Todesfälle eingetreten sind. Dieser Datenschnitt steht zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung noch aus und soll entsprechend Studienplanung die finale Analyse des Gesamtüberlebens liefern. Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung ist der 2. Datenschnitt vom 29.11.2018. Für diesen Datenschnitt lagen Ergebnisse zu allen relevanten Endpunkten vor.

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
ELOQUENT-3	
Mortalität	
Gesamtüberleben	nach Ende der Behandlung bis zum Tod, Ende der Studie oder Rücknahme der Einwilligung
Morbidität	
Symptomatik (MDASI-MM), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	nach Ende der Behandlung bis zum Tod, Ende der Studie oder Rücknahme der Einwilligung ^a
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	in der Studie nicht erhoben
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 60 Tage nach Ende der Behandlung
a. Möglicherweise wurden die Endpunkte nur bis zum Behandlungsabbruch erhoben (siehe Abschnitt 2.7.4.2)	
EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; MDASI-MM: M.D. Anderson Symptom Inventory – Multiple Myeloma; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 60 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen

erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Es ist nicht auszuschließen, dass die Endpunkte zu Gesundheitszustand und Symptomatik entgegen den Angaben in den Studienunterlagen nur bis zum Behandlungsabbruch erhoben wurden. Nähere Ausführungen hierzu finden sich in Abschnitt 2.7.4.2 der vorliegenden Nutzenbewertung.

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason	Pomalidomid + Dexamethason
ELOQUENT-3	N ^a = 60	N ^a = 57
Alter [Jahre], MW (SD)	66 (10)	66 (10)
Geschlecht [w / m], %	47 / 53	39 / 61
Abstammung, n (%)		
hellhäutig	45 (75,0)	45 (78,9)
dunkelhäutig / afroamerikanisch	0 (0,0)	1 (1,8)
asiatisch	15 (25,0)	9 (15,8)
andere	0 (0,0)	2 (3,5)
ECOG Performance Status		
0	28 (46,7)	23 (40,4)
1	28 (46,7)	26 (45,6)
2	4 (6,7)	8 (14,0)
ISS-Stadium bei Studienbeginn, n (%)		
I	32 (53,3)	27 (47,4)
II	21 (35,0)	23 (40,4)
III	7 (11,7)	7 (12,3)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], Median (Q1; Q3)	57,7 (29,0; 94,2)	53,1 (34,4; 79,3)
zytogenetische Risikogruppe, n (%)		
hohes Risiko	4 (6,7)	7 (12,3)
geringes Risiko	2 (3,3)	1 (1,8)
Standardrisiko	44 (73,3)	40 (70,2)
nicht bestimmbar	10 (16,7)	9 (15,8)
Myelomtyp, n (%)		
IgG	35 (58,3)	25 (43,9)
IgA	11 (18,3)	14 (24,6)
IgM	0 (0,0)	0 (0,0)
Leichtkettenkrankheit	12 (20,0)	17 (29,8)
Biklonale Myelome	1 (1,7)	1 (1,8)
Triklonale Myelome	0 (0,0)	0 (0,0)
nicht klassifiziert	1 (1,7)	0 (0,0)
Anzahl vorheriger Therapielinien, n (%)		
1	0 (0,0)	0 (0,0)
2	14 (23,3)	18 (31,6)
3	21 (35,0)	18 (31,6)
≥ 4	25 (41,7)	21 (36,8)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason	Pomalidomid + Dexamethason
Therapierefraktärität ^b , n (%)		
gegenüber Lenalidomid	54 (90,0)	48 (84,2)
gegenüber Proteasom-Inhibitoren	47 (78,3)	47 (82,5)
gegenüber Bortezomib	38 (63,3)	38 (66,7)
gegenüber Carfilzomib	9 (15,0)	15 (26,3)
gegenüber Ixazomib	5 (8,3)	2 (3,5)
gegenüber Lenalidomid und Proteasom-Inhibitoren	41 (68,3)	41 (71,9)
Rezidiv ^b , n (%)		
nach Lenalidomid	5 (8,3)	7 (12,3)
nach Proteasom-Inhibitoren	13 (21,7)	8 (14,0)
nach Bortezomib	17 (28,3)	10 (17,5) ^c
nach Carfilzomib	0 (0,0)	1 (1,8)
nach Ixazomib	0 (0,0)	0 (0,0)
nach Lenalidomid und Proteasom- Inhibitoren	0 (0,0)	3 (5,3) ^d
Therapierefraktärität gegenüber Lenalidomid und Rezidiv nach Proteasom-Inhibitor oder umgekehrt	18 (30,0)	9 (15,8) ^e
weitere vorherige Therapien		
Stammzelltransplantation	31 (51,7)	33 (57,9)
Radiotherapie	14 (23,3)	12 (21,1)
Operation	8 (13,3)	10 (17,5)
Therapieabbruch, n (%)	44 (73,3) ^f	51 (89,5)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant</p> <p>b. entsprechend Einschlusskriterien wiesen alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Therapierefraktärität gegenüber der letzten Vortherapie auf. Für Definitionen von Therapierefraktärität und Rezidiv siehe Abschnitt 2.2.</p> <p>c. Diskrepanz zwischen Modul 4 B und Modul 5 des Dossiers. Die Angaben in der Tabelle wurden aus Modul 5 entnommen. Modul 4 B: 17 (28,3) vs. 9 (15,8)</p> <p>d. Diskrepanz zwischen Modul 4 B und Modul 5 des Dossiers. Die Angaben in der Tabelle wurden aus Modul 5 entnommen. Modul 4 B: 0 (0,0) vs. 4 (7,0)</p> <p>e. Diskrepanz zwischen Modul 4 B und Modul 5 des Dossiers. Die Angaben in der Tabelle wurden aus Modul 5 entnommen. Modul 4 B: 19 (31,7) vs. 8 (14,0)</p> <p>f. eigene Berechnung</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich</p>		

Die Patientenpopulation der Studie ELOQUENT-3 zeigt bei einigen Patientencharakteristika leichte Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, z. B. bei Geschlecht, ISS-Stadium bei Studienbeginn, zytogenetische Risikogruppe, Anzahl vorheriger Therapielinien und vorherigen Stammzelltherapien. Dies ist vermutlich auf die kleine Studienpopulation zurückzuführen, es wird davon ausgegangen, dass diese Unterschiede keinen relevanten Einfluss auf die Interpretation der Studienergebnisse haben.

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 66 Jahre alt. Männer sind leicht in der Überzahl. Der Großteil der Patientinnen und Patienten (> 75 %) war hellhäutig bzw. europäischer Abstammung, die verbleibenden stammen überwiegend aus dem asiatischen Raum, mit höherem Anteil im Interventionsarm. Der Allgemeinzustand war größtenteils gut (ca. 90 % mit ECOG-Status ≤ 1). Die Krankheitsschwere gemäß ISS-Stadium war bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten niedrig (Stadium I). Knapp 52 % bzw. 58 % der Patientinnen und Patienten waren vor Studieneinschluss mit einer Stammzelltransplantation behandelt worden. Alle Patientinnen und Patienten haben zu Studienbeginn mindestens 2 medikamentöse Vortherapien erhalten. Die meisten Patientinnen und Patienten wiesen Therapierefraktärität gegenüber Lenalidomid und / oder wenigstens einem Proteasom-Inhibitor auf.

Folgebehandlung des multiplen Myeloms in der Studie ELOQUENT-3

Tabelle 10 zeigt die systemischen Folgetherapien, die die Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 10: Systemische Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie Wirkstoff	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason	Pomalidomid + Dexamethason
ELOQUENT-3	N = 60	N = 57
Patientinnen und Patienten mit Folgetherapien ^a	33 (55,0)	35 (61,4)
Dexamethason	27 (45,0)	32 (56,1)
Daratumumab	18 (30,0)	21 (36,8)
Cyclophosphamid	10 (16,7)	10 (17,5)
Carfilzomib	8 (13,3)	13 (22,8)
Pomalidomid	8 (13,3)	8 (14,0)
Bendamustin	6 (10,0)	6 (10,5)
Bortezomib	6 (10,0)	8 (14,0)
Antineoplastische Prüfpräparate	4 (6,7)	4 (7,0)
Lenalidomid	4 (6,7)	7 (12,3)
Prednison	3 (5,0)	0 (0,0)
Doxorubicin	2 (3,3)	3 (5,3)
antilymphozytische Immunglobuline	1 (1,7)	0 (0,0)
Carmustin	1 (1,7)	0 (0,0)
Etoposide	1 (1,7)	3 (5,3)
Fludarabin	1 (1,7)	0 (0,0)
Melphalan	1 (1,7)	3 (5,3)
Panobinostat	1 (1,7)	1 (1,8)
Salvage Stammzelltransplantation	1 (1,7)	2 (3,5)
Treosulfan	1 (1,7)	0 (0,0)
Tretinoin	1 (1,7)	0 (0,0)
Vincristin	1 (1,7)	0 (0,0)
Cisplatin	0 (0,0)	1 (1,8)
Clarithromycin	0 (0,0)	1 (1,8)
Spender-Lymphozyten-Infusion	0 (0,0)	1 (1,8)
Elotuzumab	0 (0,0)	3 (5,3)
Nivolumab	0 (0,0)	1 (1,8)
Prednisolon	0 (0,0)	1 (1,8)
Thalidomid	0 (0,0)	1 (1,8)
Venetoclax	0 (0,0)	1 (1,8)
a. Es ist möglich, dass Patientinnen und Patienten mit mehr als einem Wirkstoff behandelt wurden		
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Insgesamt war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Folgebehandlung des multiplen Myeloms im Interventionsarm geringer als im Vergleichsarm (55,0 % vs. 61,4 %). Dies ist unter Berücksichtigung der jeweiligen Therapieabbruchraten plausibel. Auch bestehen

Unterschiede zwischen den Studienarmen bei einzelnen Wirkstoffen (beispielsweise Dexamethason, Carfilzomib und Lenalidomid), wobei die allermeisten, entsprechend der Gesamtrate, seltener im Interventionsarm als Folgebehandlung eingesetzt wurden als im Vergleichsarm.

Fast alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten als Vortherapie sowohl Lenalidomid als auch einen Proteasom-Inhibitor (z. B. Carfilzomib oder Bortezomib). Diese Wirkstoffe wurden in einem relevanten Ausmaß auch als Folgebehandlungen erneut eingesetzt. Entsprechend der Leitlinie zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [4] können Wirkstoffe nach vorausgegangenen Therapieversuchen bei guter Verträglichkeit und Ansprechen in späten Therapielinien erneut angewendet werden. Der Anteil von Patientinnen und Patienten, die auf Vortherapie mit Lenalidomid und / oder Proteasom-Inhibitor zunächst ein Ansprechen zeigten bevor sie ein Rezidiv erlitten, entspricht etwa der Verteilung der Folgebehandlungen.

Beobachtungs- und Behandlungsdauer in der Studie ELOQUENT-3

Tabelle 11 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason	Pomalidomid + Dexamethason
ELOQUENT-3	N = 60	N = 57
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	Elotuzumab: 7,41 [2,79; 10,61] Pomalidomid: 8,05 [3,45; 10,94] Dexamethason: 7,95 [3,48; 11,07]	Pomalidomid: 4,37 [2,53; 8,97] Dexamethason: 4,17 [2,10; 9,00]
Beobachtungsdauer		
Gesamtüberleben ^a	k. A.	k. A.
Morbidity ^a	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine Daten vorhanden	
Nebenwirkungen ^b	k. A.	k. A.
a. Die Beobachtung sollte laut Studienunterlagen für die Endpunkte zu Mortalität und Morbidity jeweils bis zum Tod erfolgen, siehe Tabelle 8.		
b. Laut Studienprotokoll wurden Nebenwirkungen bis 60 Tage nach Ende der Behandlung erfasst.		
k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung		

Die Behandlungsdauer ist für die einzelnen Komponenten der Studienmedikation nicht einheitlich, da sie unabhängig voneinander abgesetzt werden konnten. Die Unterschiede in der Behandlungsdauer einzelner Wirkstoffe sind jedoch gering. Die mediane Behandlungsdauer

zwischen den Armen kann daher sinnvoll miteinander verglichen werden. Der pU macht keine Angaben zur Beobachtungsdauer der einzelnen Endpunkte. Für UEs ist die Beobachtungsdauer an die Dauer der Therapie gekoppelt und endet 60 Tage nach Absetzen der Studienmedikation. Aus den medianen Behandlungsdauern in den einzelnen Studienarmen lässt sich daher schließen, dass die Beobachtungsdauer für UEs im Vergleichsarm nur etwa 64 % der Beobachtungsdauer im Interventionsarm beträgt (siehe 2.7.4.2). Alle anderen patientenrelevanten Endpunkte sollen bis zum Tod nachbeobachtet werden; ihre Beobachtungsdauer ist daher unbekannt.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie	Adequate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
ELOQUENT-3	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird die Studie ELOQUENT-3 als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Gesundheitszustand, erfasst über die visuelle Analogskala des European Quality of Life – 5 Dimensions Fragebogens (EQ-5D VAS)

- Symptomatik gemessen mit M.D. Anderson Symptom Inventory, einschließlich des Zusatzmoduls für multiples Myelom (MDASI-MM)
 - Symptomschwere, erfasst über den Gesamtscore der Symptomskalen MDASI-MM
 - Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome, erfasst über den Symptom Interference Score des MDASI-MM
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - Gesamtrate schwerwiegende UEs (SUEs)
 - Gesamtrate schwere UEs (Common Technology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3-4)
 - Gesamtrate der Abbrüche wegen UEs
 - ggf. weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 B) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomschwere (MDASI-MM Total Symptom Severity)	Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI-MM Symptom Interference)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)	Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)	spezifische UEs
ELOQUENT-3	ja	ja	ja	ja	nein ^a	ja	ja	ja	nein ^b

a. Endpunkt nicht erhoben
 b. keine verwertbaren Daten (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2)

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; MDASI-MM: M.D. Anderson Symptom Inventory – Multiple Myeloma; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomschwere (MDASI-MM Total Symptom Severity)	Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI-MM Symptom Interference)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)	Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)	spezifische UEs
ELOQUENT-3	N	N	H ^{a, b}	H ^{a, b}	H ^{a, b}	– ^c	H ^d	H ^d	H ^e	– ^f
a. im Studienverlauf sinkender und zwischen den Behandlungsarmen differenzieller Rücklauf von Fragebogen b. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung c. Endpunkt nicht erhoben d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen; unterschiedlich lange Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsgruppen e. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch f. keine verwertbaren Daten (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; H: hoch; MDASI-MM: M.D. Anderson Symptom Inventory – Multiple Myeloma; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala										

Die Ergebnisse für alle relevanten Endpunkte außer dem Gesamtüberleben sind potenziell hoch verzerrt. Die Gründe sind je nach Endpunkt unterschiedlich:

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten zum Gesundheitszustand und der Symptomatik liegt zum einen wegen des offenen Studiendesigns ein hohes Verzerrungspotenzial vor, da die Erhebung der Fragebögen auf der subjektiven Einschätzung der Patientinnen und Patienten beruht. Zum anderen unterscheiden sich die Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen und nehmen im Studienverlauf ab. Gründe hierfür werden im Dossier des pU nicht angegeben (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten ebenfalls als hoch ein.

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund potenziell informativer Zensierung als hoch eingeschätzt (siehe Abschnitt 2.7.4.2). Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Ergebnisse zu UEs als niedrig verzerrt ansieht.

Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) wird in Übereinstimmung mit dem pU die fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch als Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial gesehen.

Für spezifische UE-Endpunkte liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 und Tabelle 16 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason mit Pomalidomid + Dexamethason bei Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom zusammen, die bereits mindestens 2 Vortherapien erhalten haben, darunter Lenalidomid und / oder einen Proteasom-Inhibitor. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtüberleben ist in Anhang A dargestellt. Zu den Endpunkten zu UEs liegen keine Kaplan-Meier-Kurven vor.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ELOQUENT-3					
Mortalität					
Gesamtüberleben	60	n. e. [29,94; n. e.] 20 (33,3)	57	17,41 [13,83; n. e.] 28 (49,1)	0,54 [0,30; 0,96]; 0,034
Nebenwirkungen^a					
UEs (ergänzend dargestellt)	60	0,23 [0,10; 0,26] 58 (96,7)	55	0,10 [0,03; 0,26] 53 (96,4)	–
SUEs	60	9,20 [3,35; 17,31] 37 (61,7)	55	7,23 [3,32; n. e.] 28 (50,9)	0,99 [0,59; 1,65]; 0,958
schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4)	60	5,22 [0,76; 10,15] 39 (65,0)	55	0,72 [0,69; 1,87] 43 (78,2)	0,62 [0,40; 0,98]; 0,040
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoff- komponente)	60	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (18,3)	55	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (21,8)	0,63 [0,27; 1,44]; 0,270
a. Erhebung erfolgte bis 60 Tage nach Behandlungsende; folgende PTs, die eine Progression des multiplen Myeloms darstellen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt: Progression einer malignen Neoplasie, Knochenmetastasen, Plasmazelleukämie, Plasmazellmyelom					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Tabelle 16: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason			Pomalidomid + Dexamethason			Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason MD [95 %-KI]; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Beobach- tungsende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Beobach- tungsende MW ^b (SE)	
ELOQUENT-3							
Morbidity							
Gesundheitszustand							
EQ-5D VAS ^c	54	65,5 (18,6)	-0,1 (2,6)	49	69,2 (20,9)	-2,2 (2,7)	2,1 [-3,2; 7,3]; 0,440
Symptomschwere							
MDASI-MM Total Symptom Severity ^d	49	1,5 (1,4)	0,6 (0,2)	41	1,6 (1,4)	0,4 (0,2)	0,2 [-0,2; 0,6]; 0,233
Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome							
MDASI-MM Symptom Interference ^d	49	2,5 (2,7)	0,9 (0,3)	41	2,1 (2,0)	0,7 (0,4)	0,2 [-0,5; 0,9]; 0,601
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Endpunkt nicht erhoben							
a. Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung der Effektschätzung berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienbeginn können auf anderen Patientenzahlen basieren. b. wenn nicht anders angegeben, MMRM-Auswertung der ITT-Population c. höhere Werte auf der Skala entsprechen einem besseren Gesundheitszustand, ein positiver Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Elotuzumab d. höhere Werte auf der Skala entsprechen einer höheren Symptomschwere bzw. Beeinträchtigung, ein negativer Gruppenunterschied bedeutet einen Vorteil für Elotuzumab EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MDASI-MM: M. D. Anderson Symptom Inventory – Multiple Myeloma; MMRM: gemischtes Modell mit wiederholten Messungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala							

Für den Endpunkt Gesamtüberleben kann ein Hinweis, für jeden anderen relevanten Endpunkt maximal ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden (siehe Abschnitt 2.4.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Symptomatik

Symptomschwere (MDASI-MM, Total Symptom Severity Score)

Für den Endpunkt Symptomschwere zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI-MM, Symptom Interference Score)

Für den Endpunkt Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie ELOQUENT-3 nicht erhoben.

Dies widerspricht den Angaben des pU, der die Beeinträchtigung durch Symptome der Erkrankung, gemessen anhand des Symptom Interference Scores des MDASI-MM, der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zuordnet (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2).

Nebenwirkungen

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass in den vorliegenden Auswertungen zu UEs auch Symptome und Komplikationen der Grunderkrankung erfasst wurden (für die Darstellung der Ereignisse zu häufigen UEs siehe Anhang B). Dies gilt auch unter Berücksichtigung des Vorgehens des pU, der bestimmte Ereignisse, die eine Progression der Grunderkrankung darstellen, aus der Auswertung zu UEs ausschließt. Hinsichtlich der Gesamtraten der SUEs, der schweren UEs (CTCAE Grad 3-4) und der Abbrüche wegen UEs wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass diese Ereignisse die Ergebnisse relevant beeinflussen.

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schwere UEs (CTCAE Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad 3-4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason. Allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl der vorangegangenen Therapielinien. Bei Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 vorangegangenen Therapielinien ergibt sich daraus ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Patientinnen und Patienten mit ≥ 4 vorangegangenen Therapielinien, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UEs

Insgesamt fehlen im Dossier des pU geeignete Analysen zur Bewertung spezifischer UEs. Aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten zwischen den Studienarmen kann eine vollständige Bewertung von Nebenwirkungen nur anhand geeigneter Ereigniszeitanalysen zu

einzelnen UEs erfolgen. Solche Auswertungen legt der pU jedoch nicht vor. Auf Basis der vorliegenden Informationen zu den Anteilen an Ereignissen sowie den Schweregraden wird nicht davon ausgegangen, dass ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben durch einen möglichen Schaden infrage gestellt wird (siehe Anhang B).

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende Subgruppenmerkmale betrachtet:

- Alter (< 75 vs. ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Region (Nordamerika vs. Europa vs. Japan vs. Australien)
- Krankheitsstadium zu Studienbeginn gemäß ISS (I–II vs. III)
- Anzahl der vorangegangenen Therapieregime (2–3 vs. 4)
- vorangegangene Stammzelltherapie (ja vs. nein)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Tabelle 17 stellt die relevanten Ergebnisse für Subgruppen dar.

Tabelle 17: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
ELOQUENT-3						
schwere UEs (CTCAE Grad 3–4)^a						
Anzahl der vorangegangenen Therapielinien						
2-3	35	7,89 [1,54; n. e.] 20 (57,1)	35	0,72 [0,62; 1,41] 31 (88,6)	0,39 [0,22; 0,69]	0,001
≥ 4	25	1,22 [0,53; 10,12] 19 (76,0)	20	2,40 [0,49; n. e.] 12 (60,0)	1,33 [0,65; 2,75]	0,433
Gesamt					Interaktion:	0,008
a. Erhebung erfolgte bis 60 Tage nach Behandlungsende; folgende PTs, die eine Progression des multiplen Myeloms darstellen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt: Progression einer malignen Neoplasie, Knochenmetastasen, Plasmazelleukämie, Plasmazellmyelom						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

Nebenwirkungen

Schwere UEs (CTCAE Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad 3-4) zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl der vorangegangenen Therapielinien.

Für Patientinnen und Patienten mit 2 oder 3 vorangegangenen Therapielinien zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten mit 4 oder mehr vorangegangenen Therapielinien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der keine nach Subgruppen getrennte Bewertung des Zusatznutzens vornimmt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 18).

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	n. e. vs. 17,41 HR: 0,54 [0,30; 0,96]; p = 0,034 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität 0,95 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	-0,1 vs. -2,2 MD: 2,1 [-3,2; 7,3]; p = 0,440	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomschwere (MDASI-MM Total Symptom Severity)	0,6 vs. 0,4 MD: 0,2 [-0,2; 0,6]; p = 0,233	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI-MM Symptom Interference)	0,9 vs. 0,7 MD: 0,2 [-0,5; 0,9]; p = 0,601	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 18: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate) bzw. MD Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
keine Daten vorhanden		
Nebenwirkungen		
SUE	9,20 vs. 7,23 HR: 0,99 [0,59; 1,65]; p = 0,958	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UE (CTCAE Grad 3-4) Anzahl der vorangegangenen Therapielinien 2-3	7,89 vs. 0,72 HR: 0,39 [0,22; 0,69]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
	≥ 4	1,22 vs. 2,40 HR: 1,33 [0,65; 2,75]; 0,433
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)	n. e. HR: 0,63 [0,27; 1,44]; p = 0,270	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o) CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MDASI-MM: M. D. Anderson Symptom Inventory – Multiple Myeloma; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 19 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 19: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ■ Gesamtüberleben Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	-
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ UEs (CTCAE Grad 3–4) ▫ Anzahl der vorangegangenen Therapielinien: 2–3 Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich	
Im Dossier des pU liegen weder Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität noch adäquate Analysen zu spezifischen UEs vor.	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UEs: unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau ergeben sich ausschließlich positive Effekte mit unterschiedlicher Ergebnissicherheit (Hinweis oder Anhaltspunkt) für Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber Pomalidomid + Dexamethason in den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen. Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad 3-4) zeigt sich zudem bei Patientinnen und Patienten, die vor Einschluss in die Studie 2 oder 3 Therapielinien erhalten haben, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden.

In der Auswertung der UEs wurden möglicherweise auch Symptome und Komplikationen der Grunderkrankung erfasst. Zudem liegen keine verwertbaren Auswertungen zu spezifischen UEs vor. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass dadurch der Zusatznutzen, der sich aus dem Endpunkt Gesamtüberleben ergibt, infrage gestellt wird.

Zusammenfassend gibt es für erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 20 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 20: Elotuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

ELOQUENT-3

Bristol-Myers Squibb. An investigational immuno-therapy trial of pomalidomide and low-dose dexamethasone with or without elotuzumab to treat refractory and relapsed and refractory multiple myeloma (ELOQUENT-3): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.06.2019 [Zugriff: 16.10.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654132>.

Bristol-Myers Squibb. Eine randomisierte Phase-2 Studie mit Pomalidomid / Dexamethason mit oder ohne Elotuzumab bei wiederkehrendem und refraktärem multiplen Myelom [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. 31.10.2016 [Zugriff: 16.10.2019]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00010601>.

Bristol-Myers Squibb. An investigational immuno-therapy trial of pomalidomide and low-dose dexamethasone with or without elotuzumab to treat refractory and relapsed and refractory multiple myeloma (ELOQUENT-3): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 03.06.2019 [Zugriff: 16.10.2019]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02654132>.

Bristol-Myers Squibb. An open label, randomized phase 2 trial of pomalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed and refractory multiple myeloma [online]. In: JAPIC Clinical Trials Information. 26.07.2017 [Zugriff: 16.10.2019]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/trial/ShowDirect.jsp?japicId=JapicCTI-163245>.

Bristol-Myers Squibb. An open label, randomized phase 2 trial of pomalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed and refractory multiple myeloma: study CA204125; final clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Bristol-Myers Squibb. An open label, randomized phase 2 trial of pomalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed and refractory multiple myeloma: study CA204125; addendum 01 to final clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

Bristol-Myers Squibb. An open label, randomized phase 2 trial of pomalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed and refractory multiple myeloma: study CA204125; addendum 02 to final clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.

Bristol-Myers Squibb. An open label, randomized phase 2 trial of pomalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed and refractory multiple myeloma: study CA204125; erratum to final clinical study report [unveröffentlicht]. 2019.

Bristol-Myers Squibb International. An open label, randomized phase 2 trial of pomalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed and refractory multiple myeloma [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 16.10.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003282-19.

Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S, Moreau P, Takezako N, Hori M et al. Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 2018; 379(19): 1811-1822.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU benennt Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie. Er folgt damit dem G-BA, der diese Wirkstoffkombination als eine der Optionen für die zweckmäßige Vergleichstherapie benannt hat.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie weist der G-BA darauf hin, dass die besondere Situation der Patientinnen und Patienten mit rezidivierter und refraktärer Erkrankung zu berücksichtigen sei. Hierzu verweist der pU auf Literaturangaben, nach denen bei Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung nach 2 vorherigen Therapien rezidiert und refraktär ist, bei der Wahl der Kombinationstherapie in der Regel mindestens eine, aber möglichst 2, neue Substanzen einzusetzen seien [9]. Daher könnten aus Sicht des pU unter Berücksichtigung der Vortherapien und der individuellen Behandlungssituation einige Wirkstoffkombinationen in dieser besonderen Behandlungssituation nicht in Frage kommen. Der pU führt jedoch nicht aus, wie sich diese Einschränkung auf die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auswirkt.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 B)

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

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Untersuchung des medizinisch relevanten Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. Die Bewertung soll laut pU unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis von RCTs erfolgen.

Die Fragestellung des pU ist für die Nutzenbewertung sachgerecht.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU sind geeignet, relevante Studien zur betrachteten Fragestellung zu identifizieren. Sie sind bis auf folgenden Punkt sachgerecht:

Endpunkte

In seinen Einschlusskriterien hat der pU Endpunkte genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht

unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 B)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

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

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Eine Prüfung der Studienliste ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

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

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

Suche in Studienregistern

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

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

Zusammenfassung

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

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

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der pU schließt in seine Bewertung die RCT ELOQUENT-3 ein. Die Studie ist für die vorliegende Bewertung relevant. Der Studienpool des pU ist mit dieser Studie vollständig (siehe Abschnitt 2.3).

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 B)

2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Der pU gibt an, er beschreibe den Design und die Population der Studie ELOQUENT-3 gemäß den CONSORT-Statements. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Insgesamt ist das Studiendesign der Studie ELOQUENT-3 hinreichend beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Nach Ansicht des pU sind die Ergebnisse der Studie ELOQUENT-3 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Erstens sei die Studie in Deutschland und in anderen EU-Ländern, sowie in den USA und Kanada durchgeführt worden. Zweitens entspreche die Dosierung der Studienmedikation der Zulassung in Deutschland. Drittens deckten die beschriebenen Vor- und Folgetherapien das in Deutschland verfügbare Medikamentenspektrum ab. Etwa ein Fünftel der Studienpopulation stammt aus Asien. Hinsichtlich Krankheitssymptomen, zytogenetischem Profil und klinischer Parameter, für die ein Einfluss auf das Überleben beschrieben ist, bestünden dem pU zufolge keine relevanten Unterschiede zu westlichen Patientinnen und Patienten.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Das geplante Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Die Angaben des pU zum endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene) befinden sich in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers.

Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie ELOQUENT-3, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 B (Anhang 4-E).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial

Der pU bewertet das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als niedrig. Diese Bewertung ist sachgerecht.

Endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird in Übereinstimmung mit dem pU als niedrig bewertet.

Der pU bewertet die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS), Symptomschwere (erhoben mittels MDASI-MM Total Symptom Severity) und Beeinträchtigung durch Symptome (erhoben mittels MDASI-MM Symptom Interference) mit einem hohen Verzerrungspotenzial. Er begründet dies mit der subjektiven Endpunkterhebung bei fehlender Verblindung. Dies ist sachgerecht, allerdings gibt es einen weiteren Grund für ein hohes Verzerrungspotenzial. Im Studienverlauf gibt es sinkende und zwischen den Behandlungsarmen differentielle Rückläufe von Fragebögen. Beispielsweise zeigt sich zum Zyklus 7 (ca. 6 Monate nach Randomisierung) ein Unterschied von 23 %-Punkten zwischen den Behandlungsarmen (Rückläufe: Interventionsarm 62 %, Kontrollarm 39 %). Die Gründe für die fehlenden Rückläufe werden vom pU nicht angegeben. Laut Angaben im Dossier sollten die Endpunkte nach Ende der Behandlung weiter bis zum Tod, zum Ende der Studie oder zur Rücknahme der Einwilligung erhoben werden. Die fehlenden Werte sind nicht ausschließlich auf das Versterben von Patientinnen und Patienten zurückzuführen. Es zeigt sich stattdessen eine deutliche Übereinstimmung der sinkenden Rückläufe mit dem Verlauf der Ereignisse zum Endpunkt PFS, sodass sich die Frage stellt, ob die Beobachtung der Endpunkte, anders als geplant, mit dem Behandlungsende nach Krankheitsprogression eingestellt wurde.

Abweichend vom pU wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aus den Ereigniszeitanalysen zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4) und Abbruch wegen UEs als hoch eingeschätzt. Die geplante Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug bei diesen Endpunkten 60 Tage. Die Beobachtungszeit wird somit durch die Therapieabbrüche gesteuert. So traten die Krankheitsprogression und damit verbundene Therapieabbrüche im Vergleichsarm deutlich früher auf, wodurch das Verhältnis der medianen Beobachtungszeiten für die UE-Endpunkte des Vergleichsarms gegenüber der des Interventionsarms bei etwa 64 % liegt. Außerdem unterscheiden sich sowohl die Anteile an Therapieabbrüchen (73,3 % im Interventionsarm und 93,0 % im Kontrollarm) als auch die Anteile an Therapieabbruchgründen, insbesondere wegen Krankheitsprogression (53,3 % im Interventionsarm und 64,9 % im Kontrollarm), deutlich zwischen den Studienarmen. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen Therapieabbruchgründen (insbesondere Krankheitsprogression) und diesen Endpunkten liegen potenziell informative Zensierungen aufgrund unvollständiger Beobachtungen vor.

Aus den beiden genannten Gründen ist das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse aus den Überlebenszeitanalysen zu den Nebenwirkungen aufgrund möglicher informativer Zensierungen hoch. Für eine genauere Einschätzung der Datenlage wären Kaplan-Meier-Kurven notwendig, diese liegen jedoch nicht vor.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 B (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) und zu Studienergebnissen in Modul 4 B (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, verzichtet der pU folgerichtig auf die Beschreibung einer Methodik zur Durchführung von Metaanalysen.

Sensitivitätsanalysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.4 in Modul 4 B Sensitivitätsanalysen. Die zusätzlichen Responderanalysen zum Gesundheitszustand, erhoben mit dem Instrument EQ-5D VAS, zu den Schwellenwerten ≥ 7 Punkte und ≥ 10 Punkte werden ergänzend in Anhang C dargestellt. Bei den weiteren vom pU vorgelegten Analysen handelt es sich nicht um Sensitivitätsanalysen, sondern um zusätzlich dargestellte Auswertungen zu nicht patientenrelevanten Endpunkten oder nicht geeigneten Operationalisierungen (PFS, Gesamtansprechraten, Gesamtraten zu UEs einschließlich Progressionsereignisse, Inzidenzen von UEs auf Ebene der bevorzugten Begriffe [PT]).

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

In der Studie ELOQUENT-3 wurde das Gesamtüberleben als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache erhoben. Patientinnen und Patienten, die ab der Randomisierung keine Nachbeobachtung hatten, wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Morbidität

- Progressionsfreies Überleben und Gesamtansprechraten: nicht eingeschlossen

Der pU stellt die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtansprechraten in Modul 4 B ergänzend zum Gesamtüberleben dar (dort als Sensitivitätsanalysen bezeichnet).

PFS ist in der Studie operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur Tumorprogression oder Tod aufgrund jeglicher Ursache. Die Progression ist gemäß den Responsekriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) definiert [10]. Die Gesamtansprechraten ist operationalisiert als Anteil von Patientinnen und Patienten, die ein

Ansprechen nach IMWG- und European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)-Kriterien erreichen. Diese Kriterien basieren ausschließlich auf Laboruntersuchungen und bildgebenden Verfahren, jedoch nicht auf Symptomen. Das PFS und die Gesamtansprechrate aus der Studie ELOQUENT-3 sind daher nicht patientenrelevant.

Da der pU auch keine Nachweise zur Validierung der Krankheitsprogression als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vorlegt, werden das PFS und die Gesamtansprechrate nicht in die Dossierbewertung eingeschlossen.

- Gesundheitszustand (EQ-5D VAS): eingeschlossen

Auf der EQ-5D VAS schätzen die Patientinnen und Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein. Der pU legt in Modul 4 B des Dossiers für diesen Endpunkt sowohl stetige Auswertungen (Mittelwertdifferenz gegenüber Studienbeginn) als auch Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung vor. Er verwendet für die Responderanalysen eine Minimal important Difference (MID) von ≥ 7 und ≥ 10 Punkten. Um die Validität dieser MIDs für die Responderanalyse zu zeigen, bezieht er sich auf die Arbeit Pickard 2007 [11]. Diese Arbeit ist jedoch nicht geeignet, die Validität einer MID für den EQ-5D VAS zu zeigen (siehe hierzu auch die Nutzenbewertung A18-33 [12]).

Die Responderanalysen des pU werden daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (Ergebnisse sind ergänzend in Anhang C dargestellt). Geeignet sind jedoch Auswertungen der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert der EQ-5D VAS. Der pU legt hierzu eine Mixed-Effect Model Repeated Measure (MMRM)-Analyse vor. Diese wird in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.

- Symptomatik (MDASI-MM)
 - Symptomschwere (MDASI-MM): eingeschlossen
 - Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI-MM): eingeschlossen

Der MDASI-MM ist ein Fragebogen zur Erfassung der Symptomschwere und der Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch die Symptome bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom. Er setzt sich zusammen aus dem Kernfragebogen MDASI (19 Fragen zur Symptomatik bei Krebspatienten, davon 13 Fragen zur Symptomschwere und 6 Fragen zur Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens) und einem Zusatzmodul mit 7 weiteren spezifischen Fragen zur Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom. Die schlimmste Intensität des jeweiligen Symptoms in den letzten 24 Stunden wird auf einer Likert-Skala von 0–10 abgefragt (nicht aufgetreten – in der schlimmsten vorstellbaren Ausprägung vorhanden). Die Fragen zur Alltagsbeeinträchtigung durch die Symptome werden ebenfalls auf einer Likert-Skala von 0–10 abgefragt (keine Beeinträchtigung – totale Beeinträchtigung). Höhere Werte zeigen eine größere Symptombelastung bzw. Beeinträchtigung an [13,14].

Gemäß der Benutzeranleitung zum Fragebogen [15] können mehrere Scores gebildet werden, die sich aus den Mittelwerten jeweils mehrerer Items ergeben:

- Total Symptom Severity: alle 20 Items beider Module zur Symptomschwere
 - Core Symptom Severity: 13 Items des Kernmoduls zur Symptomschwere
 - Module Symptom Severity: 7 Items des Zusatzmoduls zur Symptomschwere
- Symptom Interference: alle 6 Items des Moduls zur Alltagsbeeinträchtigung
 - Activity Interference: 3 Items zu allgemeiner Aktivität, Arbeit und Mobilität
 - Affective Interference: 3 Items zu Stimmung, sozialen Kontakten und Freude am Leben

Der MDASI-MM kann als ausreichend valides Instrument zur Erfassung der Symptomschwere und der Beeinträchtigung durch die Symptomatik bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom angesehen werden [13,14].

Der pU stellt einzeln für alle 6 Scores stetige Auswertungen (Mittelwertdifferenz gegenüber Studienbeginn) dar, wobei er die 3 Scores zur Alltagsbeeinträchtigung (Symptom Interference, Activity Interference, Affective Interference) der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet (siehe Abschnitt zu gesundheitsbezogenen Lebensqualität).

Bezüglich der Symptomschwere wird nur der Gesamtscore aller Items in die Bewertung eingeschlossen (Total Symptom Severity). Eine Aufteilung dieses Gesamtscores in 2 Subskalen (Core Symptom Severity und Module Symptom Severity) ist aus inhaltlichen Gründen nicht sinnvoll. Da in beiden Scores jeweils Symptome der Erkrankung erfasst werden, ist eine gemeinsame Betrachtung als Gesamtscore sachgerecht.

Bezüglich der Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome wird nur der Gesamtscore aller Items in die Bewertung eingeschlossen (Symptom Interference). Eine Aufteilung dieses Gesamtscores in 2 Subskalen (Activity Interference und Affective Interference) stammt aus den Arbeiten zum Brief Pain Inventory (BPI). Darin wurde jedoch die Beeinträchtigung durch Schmerz und nicht die Beeinträchtigung durch die Symptomatik des multiplen Myeloms untersucht [15].

Zusammengefasst werden in die vorliegende Dossierbewertung die 2 übergreifenden Scores zur Symptomschwere (Total Symptom Severity) und Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch die Symptomatik (Symptom Interference) eingeschlossen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU die Ergebnisse der 3 Scores zur Beeinträchtigung durch die Symptomatik aus dem MDASI-MM-Fragebogen vor. Es kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass durch die 6 Fragen zur Beeinträchtigung (Interference Items) die Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (physisch,

psychisch und sozial) umfassend abgebildet sind. Auch die Autoren beschreiben das Instrument nicht als Instrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, sondern als Instrument zur Erfassung der Schwere der Symptome und der Beeinträchtigung durch diese [13]. Daher wird der Fragebogen in Gänze der Endpunktkategorie Morbidität (Symptomatik) zugeordnet.

Zusammengefasst liegen im Dossier des pU keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUEs: eingeschlossen
- Gesamtrate schwere UEs (CTCAE Grad 3-4): eingeschlossen

Im Dossier des pU liegen keine Angaben zu UEs über die CTCAE-Grade 3-5 vor, sondern nur über die Schweregrade 3-4. Zum aktuellen Datenschnitt liegen auch keine Angaben zu UEs mit dem CTCAE-Grad 5 (tödliche UEs) vor. Zum 1. Datenschnitt waren 8,3 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 14,6 % im Vergleichsarm infolge von UEs verstorben. Ein Zusatznutzen von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber Pomalidomid + Dexamethason wäre hierdurch nicht infrage gestellt.

- Gesamtrate Abbrüche wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente): eingeschlossen
- Spezifische UE: nicht eingeschlossen

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Eine Auswahl spezifischer UEs mit der beschriebenen Methodik ist basierend auf den vorgelegten Daten nicht möglich. Aufgrund der großen Unterschiede in den Behandlungsdauern zwischen den Behandlungsarmen und sich daraus ergebenden Unterschieden in den Beobachtungszeiten sind Ereigniszeitanalysen zu den einzelnen häufigen UEs, SUEs und schweren UEs (CTCAE Grad 3-4) notwendig. Diese Auswertungen legt der pU jedoch nur für die UE-Gesamtraten vor. Für alle spezifischen UEs legt der pU lediglich Anteile häufiger UEs, SUEs, schwerer UEs und Abbrüche wegen UEs pro Studienarm in Form von Systemorganklassen (SOC) und PTs des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) vor.

In Modul 4 B des Dossiers zeigt der pU Auswertungen für verschiedene spezifische UEs. Es handelt sich um Infusionsreaktionen nach Einschätzung des Prüfarztes, UEs von besonderem Interesse mit unklarer Operationalisierung (siehe unten) sowie opportunistische Infektionen. Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion sind für die vorliegende Fragestellung grundsätzlich relevant, allerdings ist die vom pU dargestellte Operationalisierung nicht geeignet Infusionsreaktionen adäquat abzubilden, da sie allein auf der Einschätzung des Prüfarztes beruht. Zudem sind im Vergleichsarm auch keine Infusionsreaktionen zu erwarten, da die Studienmedikationen hier ausschließlich oral verabreicht werden und auch kein Placebo intravenös verabreicht wird. Des Weiteren gibt der pU im Abschnitt zur Operationalisierung der UE-Endpunkte an, in zeitlichem Zusammenhang mit der Infusion stehende (innerhalb von 24 Stunden auftretende), prädefinierte UEs darzustellen. Jedoch macht der pU keine Angaben, um welche prädefinierten UEs es sich im Einzelnen handelt und legt letztendlich auch keine Auswertungen dazu vor. Hingegen zeigt er Ergebnisse zu einer Gesamtrate von UEs von besonderem Interesse, bei denen jedoch nicht klar ist, ob diese der genannten Operationalisierung entsprechen.

Zur Operationalisierung der opportunistischen Infektionen gibt es in Modul 4 B des Dossiers keine Angaben. In den Studienunterlagen findet sich eine Liste prädefinierter opportunistischer Infektionen, die möglicherweise der Auswertung des pU zugrunde liegt. Allerdings sind Infektionen eine bekannte Komplikation bei Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom [4]. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch die Operationalisierung des pU auch Symptome und Komplikationen der Grunderkrankung erfasst werden. Zudem ist fraglich, ob eine separate Auswertung von opportunistischen Infektionen zusätzlich zur MedDRA-SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen darüber hinaus gehende relevante Informationen liefert. Insgesamt ist daher fraglich, ob eine Auswertung opportunistischer Infektionen für die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab relevant ist.

Die vom pU ausgewählten spezifischen UEs werden nicht in die vorliegende Bewertung eingeschlossen.

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4 hinausgehenden Anmerkungen.

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 B in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Die Methodik ist sachgerecht.

Subgruppenmerkmale

Der pU untersucht potenzielle Effektmodifikationen anhand von Subgruppenmerkmalen, die zumindest für den primären Endpunkt präspezifiziert waren.

Folgende Subgruppenmerkmale werden in der vorliegenden Dossierbewertung betrachtet:

- Alter (< 75 vs. ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Region (Nordamerika vs. Europa vs. Japan vs. Australien)
- Krankheitsstadium zu Studienbeginn gemäß ISS (I–II vs. III)
- Anzahl der vorangegangenen Therapieregime (2–3 vs. 4)
- Vorangegangene Stammzelltherapie (ja vs. nein)

Alle Merkmale waren für den primären Endpunkt der Studie ELOQUENT-3 (PFS) sowie für Gesamtüberleben und Gesamtansprechrates prädefiniert, Geschlecht und Anzahl der vorangegangenen Therapielinien zudem für UEs. Krankheitsstadium zu Studienbeginn (ISS) und Anzahl der vorangegangenen Therapielinien waren die Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung der Studie. Der pU legt für alle in dieser Nutzenbewertung als patientenrelevant eingestuften Endpunkte Subgruppenanalysen vor.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 B)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Elotuzumab herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 B)

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

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 B)

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

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 B)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Der pU legt seiner Bewertung des Zusatznutzens die Studie ELOQUENT-3 zugrunde. Er ordnet die Studie der Evidenzstufe Ib zu und stuft die Aussagekraft der Studie als hoch ein, da es sich um eine RCT mit validen patientenrelevanten Endpunkten handele, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig sei. Während für einige Endpunkte der Verzerrungspotenzial niedrig sei, liege für einzelne Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Hieraus leitet der pU aber keine Konsequenzen für die Aussagesicherheit ab.

Der Einschätzung des pU wird nur teilweise gefolgt. Zwar ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene niedrig, für alle in diese Bewertung eingeschlossenen Endpunkte außer dem Gesamtüberleben aber hoch (siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.7.4.2). Daher kann nur für das Gesamtüberleben ein Hinweis, für jeden anderen Endpunkt lediglich ein Anhaltspunkt, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

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

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

Der pU leitet insgesamt einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Elotuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Er begründet dies mit einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens, begründet durch die deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens. Hier bezieht er auch die Ergebnisse zum PFS und der Gesamtansprechrage mit ein, da sie die positiven Ergebnisse der Kategorie Mortalität unterstützen. Weiterhin nennt er einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen bezüglich der Verträglichkeit, der sich in einem Vorteil beim Auftreten schwerer UEs (CTCAE Grad 3-4) zeigt.

Der Einschätzung des pU wird nicht gefolgt. Zum einen bezieht sich der pU hauptsächlich auf die Reduktion des Mortalitätsrisikos, ohne die Präzision der Schätzung (Konfidenzintervalle) zu berücksichtigen. Zum anderen erlauben die Ergebnisse zu PFS und Gesamtansprechrage keine Rückschlüsse auf das Gesamtüberleben, da der pU keine Daten vorlegt, die eine solche Aussage stützen (z. B. Surrogatvalidierungen). Bei der Bewertung der schweren UEs berücksichtigt der pU das hohe Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für diesen Endpunkt nicht, welches lediglich die Ableitung eines Anhaltspunktes erlaubt.

Insgesamt wird daher ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber Pomalidomid + Dexamethason abgeleitet (siehe Abschnitt 2.5.2).

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Elotuzumab eingesetzt.

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

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

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

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

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das multiple Myelom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation [6]. Demnach ist Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet indiziert bei Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den therapeutischen Bedarf an neuen und wirksamen Arzneimitteln insbesondere in den späteren Behandlungslinien, die das Gesamtüberleben verlängern, die nächste Therapielinie länger hinauszögern, die Ansprechrate erhöhen, ein handhabbares, wenig belastendes Nebenwirkungsprofil besitzen und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten bestmöglich erhalten.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) auf die Beschlüsse des G-BA zu Pomalidomid und Panobinostat aus dem Jahr 2016 [16,17] und zu Daratumumab aus dem Jahr 2018 [18]. In diesen Beschlüssen wurde die erwartete Anzahl der Patientinnen und Patienten der jeweiligen GKV-Zielpopulation auf ca. 2300 festgelegt. Diese Anzahl basiert auf dem Dossier zu Pomalidomid aus dem Jahr 2015 [19]. Darin wurde die GKV-Zielpopulation bestehend aus Erwachsenen mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom geschätzt, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. Sie wurde im Dossier zu Pomalidomid auf 803 bis 2289 Patientinnen und Patienten geschätzt.

Anschließend berechnet der pU eine jährliche Steigerungsrate der 5-Jahres-Prävalenz von 1,43 % für die Jahre 2009 bis 2014. Hierzu zieht er die Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten der Erkrankungen heran, die unter dem Diagnosecode C90 der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), zusammengefasst sind (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) [20]. Der pU wendet diese Steigerungsrate auf die im Jahr 2016 festgelegte Anzahl von ca. 2300 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über 5 Jahre an und weist

2470 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2019 in der GKV-Zielpopulation aus. Dabei diskutiert der pU weitere mögliche Faktoren, die die damals festgelegte Anzahl beeinträchtigen könnten, wie z. B. der Anteil des multiplen Myeloms innerhalb der Diagnosegruppe ICD-10 C90. Er geht davon aus, dass sich die Größenordnung dieser Einflussfaktoren nicht geändert hat.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Heranziehen der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus den abgeschlossenen Verfahren ist nachvollziehbar.

Das Anwendungsgebiet und die daraus resultierende Definition der GKV-Zielpopulation sind zwischen dem aktuellen Verfahren zu Elotuzumab und dem Verfahren zu Pomalidomid aus dem Jahr 2015 annähernd vergleichbar: Im damaligen Anwendungsgebiet wurde explizit Bortezomib als Proteasom-Inhibitor zur Vortherapie festgelegt. Bortezomib war zu dem Zeitpunkt der einzige Vertreter dieser Wirkstoffklasse im Anwendungsgebiet. Im Gegensatz dazu ist im jetzigen Anwendungsgebiet kein namentlicher Vertreter der Proteasom-Inhibitoren aufgeführt, sondern es kann einen beliebigen Vertreter dieser Wirkstoffklasse als Vortherapie umfassen. Inzwischen existieren weitere Proteasom-Inhibitoren auf dem deutschen Markt. Unter der Annahme, dass trotz dieser neuen Wirkstoffe nicht wesentlich mehr Patientinnen und Patienten mit einem Proteasom-Inhibitor vortherapiert sind, sind die GKV-Zielpopulationen hinsichtlich der Patientenzahl vergleichbar.

Die damals vom pU geschätzte Spanne von 803 bis 2289 Patientinnen und Patientinnen in der GKV-Zielpopulation zu Pomalidomid wurde in der entsprechenden Nutzenbewertung in ihrer Größenordnung als plausibel bewertet [21]. Es ist zu berücksichtigen, dass bei der entsprechenden Herleitung Patientinnen und Patienten vernachlässigt wurden, die vor mehr als 5 Jahren erkrankt sind und der relevanten GKV-Zielpopulation zugerechnet werden können.

Zudem sind die nicht behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten mit schwelendem multiplem Myelom, die im Krankheitsverlauf therapiebedürftig werden, nicht ausreichend in der GKV-Zielpopulation berücksichtigt.

Es nicht nachvollziehbar, dass der pU zur Prognose vom Jahr 2016 zum Jahr 2019 die Steigerungsrate für 5 Jahre veranschlagt.

Zusammenfassend kann dennoch die Anzahl von 2470 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2019 in der GKV-Zielpopulation als in der Größenordnung plausibel angesehen werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU berechnet eine jährliche eine Steigerungsrate von 0,32 % für die Inzidenz und 1,43 % für die 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2009 bis 2014. Hierzu zieht er die Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten zur Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz der Erkrankungen mit ICD-10 C90 heran [20]. Diese Steigerungsraten nimmt er ebenfalls für die Jahre 2015 bis 2023 an.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5.2 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 B (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason sowie von der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [6,7,22-25].

Für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason veranschlagt der pU 4 bis 8 Behandlungszyklen. Dies entspricht der Fachinformation: Patientinnen und Patienten, die nach 4 Zyklen ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, können für maximal 4 weitere (und somit insgesamt 8) Zyklen behandelt werden [22].

Für alle weiteren Kombinationstherapien geht der pU von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel, da in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist [6,7,23-25] und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist. Auch berücksichtigt der pU korrekt, dass bei Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason diese Kombinationspartner nach 8 Zyklen nicht mehr verabreicht werden und ab dann somit Daratumumab als Monotherapie verabreicht wird [25]). Für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist zu beachten, dass eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung gemäß Fachinformation [24] auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen sollte.

Der pU rundet die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr auf ganze Zahlen ab.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason sowie von der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [6,22-25].

Der Verbrauch von Elotuzumab und Daratumumab richtet sich nach dem Körpergewicht [6,25], der von Bortezomib und Carfilzomib nach der Körperoberfläche (KOF) [22,24]. Der pU rechnet gemäß aktuellem Mikrozensus mit einem durchschnittlichen Körpergewicht für Erwachsene von 77 kg [26]. Die KOF mit 1,9 m² ermittelt der pU mittels DuBois-Formel unter Hinzuziehung der Angaben des Mikrozensus [26]. Dies ist nachvollziehbar.

Für Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason liefert der pU Angaben zur Altersgruppe bis 75 Jahre sowie zur Altersgruppe über 75 Jahre. Der Grund hierfür ist, dass sich in dieser Kombination die Dosierung von Dexamethason zwischen beiden Altersgruppen unterscheidet und dadurch geringe Kostenunterschiede entstehen.

Für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im 1. Behandlungsjahr und für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason veranschlagt der pU für Dexamethason nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße, da die Behandlung zeitlich begrenzt ist und durch Packungen mit geringerer Stückzahl bei geringerem Verwurf niedrigere Kosten entstehen.

Für Lenalidomid und Pomalidomid (jeweils in Kombination mit Dexamethason) veranschlagt der pU die Initialdosis für die gesamte Behandlungsdauer.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass der pU für die orale Verabreichung von Dexamethason teilweise halbe 40 mg-Tabletten zum Erreichen der Wirkstärke von 20 mg heranzieht. Werden stattdessen ausschließlich ganze Tabletten mit 20 mg Dexamethason herangezogen, so führt dies zu geringfügig höheren Kosten.

Der Verbrauch für Prä- bzw. Postmedikationen wird im Abschnitt 3.2.4 kommentiert.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und dessen Kombinationspartnern sowie der Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.09.2019 wieder.

Für Dexamethason in den Wirkstärken 20 mg und 40 mg (jeweils oral) veranschlagt der pU keinen Herstellerrabatt für den Festbetrag. Er begründet dies damit, dass es sich um Fertigarzneimittel mit solitärer Marktstellung handelt.

Die Kosten der Prä- bzw. Postmedikation werden im Abschnitt 3.2.4 kommentiert.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt für Kombinationstherapien, die Elotuzumab oder Daratumumab enthalten, Kosten für die Prä- bzw. Postmedikation, die er der jeweiligen Fachinformation [6,25] entnimmt. Die Angaben des pU zum Verbrauch und zu den Kosten der Prä- bzw. Postmedikation sind nachvollziehbar, wobei Folgendes zu beachten ist:

- Der pU veranschlagt in den Kombinationen mit Daratumumab für Dexamethason als Prämedikation ausschließlich intravenöse Gaben. Wird stattdessen ab der 2. Gabe eine orale Dexamethason-Anwendung in Betracht gezogen [25], können in diesem Fall geringere Kosten entstehen. Zusätzlich ist zu beachten, dass der pU für Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason vernachlässigt, dass Dexamethason auch am Tag nach der Daratumumab-Infusion verabreicht wird. Dadurch entstehen zusätzliche Kosten.
- Für Paracetamol veranschlagt der pU eine Spanne von 500 mg bis 1000 mg pro Gabe. Die untere Grenze (500 mg) liegt niedriger als die untere Grenze von 650 mg, die in den Fachinformationen von Elotuzumab und Daratumumab angegeben ist [6,25].
- Für die Kombinationen mit Daratumumab veranschlagt der pU als Postmedikation Prednison. Laut Fachinformation ist diese Postmedikation lediglich in Erwägung zu ziehen [25].

Für alle in Abschnitt 3.2 genannten Wirkstoffe entstehen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (z. B. für die Erhebung von Laborwerten oder die praxisklinische Betreuung) [6,7,22-25], die der pU jedoch nicht veranschlagt.

Für Elotuzumab, Bortezomib, Carfilzomib und Daratumumab weist der pU korrekt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe aus. Dabei ist zu beachten, dass für Bortezomib zusätzlich zum vom pU herangezogenen Präparat (als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [22]) auch ein Präparat verfügbar ist, welches für subkutane Injektionen nicht zu verdünnen ist [27] und für das in diesen Fällen keine Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe anfallen.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU liefert Angaben zu den Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient für Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason und für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowohl für das 1. Behandlungsjahr als auch je folgendem Behandlungsjahr. Eine Übersicht über diese vom pU berechneten Jahrestherapiekosten findet sich in Tabelle 23 in Abschnitt 4.4.

Die vom pU berechneten Jahrestherapiekosten enthalten Arzneimittelkosten und (für Kombinationstherapien, die Elotuzumab oder Daratumumab enthalten) Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

Arzneimittelkosten

Bei der vom pU (sofern zutreffend) vorgenommenen Abrundung der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr sind trotz der im Abschnitt 3.2.2 aufgeführten Kritikpunkte die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient für Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie (in der Größenordnung) plausibel.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe

Der pU veranschlagt für Kombinationstherapien, die Elotuzumab oder Daratumumab enthalten, Kosten der Prä- bzw. Postmedikation. Einerseits können dabei für Prednison (da dies nicht zu veranschlagen ist) niedrigere Kosten erzielt werden als vom pU veranschlagt. Für Dexamethason können die Kosten sowohl niedriger (bei oraler statt intravenöser Gabe) als auch höher (bei Berücksichtigung der Postmedikation) liegen als vom pU veranschlagt.

Für alle in Abschnitt 3.2 genannten Wirkstoffe entstehen Kosten für weitere zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU jedoch nicht veranschlagt.

Der pU weist die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe zwar in Modul 3 B (Abschnitt 3.3.4) korrekt aus, schließt sie jedoch nicht in die von ihm berechneten Jahrestherapiekosten ein. Somit vernachlässigt der pU die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass die Versorgungsanteile abhängig sind von der generellen Eignung der Patientin bzw. des Patienten, der Verfügbarkeit weiterer Substanzen sowie der Patientenkonstitution und -präferenz. Zu diesen Aspekten liegen laut pU derzeit keine belastbaren Daten vor.

Darüber hinaus gibt der pU mögliche Gründe (Nutzen-Risiko-Abwägung, Präferenzen der Ärztin oder des Arztes oder der Patientinnen und Patienten, Einschluss in eine klinische Studie) dafür an, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation keine Therapie mit Elotuzumab erhalten kann.

Der pU gibt an, dass in der Studie ELOQUENT-3 zum Datenschnitt 11/2018 etwa 18,3 % der Patientinnen und Patienten im Elotuzumabarm und 25,5 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Behandlung aufgrund von UE abgebrochen haben.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Größenordnung plausibel.

Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten pro Patientin bzw. Patient pro Jahr sind für alle Kombinationstherapien (in der Größenordnung) plausibel.

Für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt der pU für Kombinationstherapien, die Elotuzumab oder Daratumumab enthalten, Kosten der Prä- bzw. Postmedikation, die für Prednison niedriger und für Dexamethason sowohl niedriger als auch höher liegen können als vom pU angegeben. Kosten für weitere anfallende zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt der pU nicht.

Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe berechnet der pU zwar korrekt, schließt sie jedoch nicht in die von ihm ausgewiesenen Jahrestherapiekosten ein.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Elotuzumab ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Elotuzumab ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Elotuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei Erwachsenen, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. ^b	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder ▪ Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason 	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason	Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	2470	Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Größenordnung plausibel.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der	Altersgruppe bis 75 Jahre: 1. Jahr: 206 775,01–206 779,05 Folgejahre: 194 969,94–194 972,71	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt der pU lediglich Kosten der Prämedikation. Der pU vernachlässigt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.
		Altersgruppe über 75 Jahre: 1. Jahr: 206 678,33–206 682,37 Folgejahre: 194 873,25–194 876,02	
Bortezomib + Dexamethason	letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	1. Jahr: 23 147,34–46 247,05 Folgejahre: -	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sowie für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.
Lenalidomid + Dexamethason		1. Jahr: 100 504,01 Folgejahre: 100 385,02	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind bei durchgehender Veranschlagung der Initialdosis in der Größenordnung plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Pomalidomid + Dexamethason		1. Jahr: 118 429,02 Folgejahre: 118 429,02	

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	1. Jahr: 188 809,77–188 816,16 Folgejahre: 177 019,04–177 024,59	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt der pU lediglich Kosten der Prämedikation. Der pU vernachlässigt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason		1. Jahr: 191 206,62 Folgejahre: 163 059,06	
Carfilzomib + Dexamethason		1. Jahr: 171 278,39 Folgejahre: 174 106,07	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel. Für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt der pU lediglich Kosten der Prä- und Postmedikation, die für Prednison niedriger und für Dexamethason sowohl niedriger als auch höher liegen können als vom pU angegeben. Der pU vernachlässigt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		1. Jahr: 240 482,84–240 487,75 Folgejahre: 179 570,75–179 573,52	
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason		1. Jahr: 174 240,56–174 245,03 Folgejahre: 79 234,07–79 236,84	
a. Angaben des pU. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten und – für Kombinationstherapien, die Elotuzumab oder Daratumumab enthalten – Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die Behandlung mit Elotuzumab sollte immer von einem Arzt eingeleitet werden, der über Erfahrung in der Behandlung des Multiplen Myeloms verfügt. Während der Behandlung mit Elotuzumab sollte der Patient hinsichtlich infusionsbedingter Reaktionen, Infektionen sowie der Entstehung zusätzlicher primärer Malignitäten überwacht werden. Zur Prophylaxe infusionsbedingter Reaktionen, erhalten die Patienten 45-90 Minuten vor der Elotuzumab-Infusion eine Prämedikation (Dexamethason, Paracetamol sowie H1- und H2-Antihistaminika). Des Weiteren sollten die spezifischen Richtlinien der Fachinformation zur Behandlung und dem Management infusionsbedingter Reaktionen, ebenso wie die Bedingungen für Therapieabbrüche und -unterbrechungen beachtet werden.

Für ältere Patienten sowie Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion sind keine Dosisanpassungen erforderlich, wobei die Daten von Elotuzumab bei Patienten ≥ 85 Jahren und Patienten mit moderater bis schwerer Leberfunktionsstörungen begrenzt sind. Besondere Hinweise in der Fachinformation für Frauen im gebärfähigen Alter sowie der Anwendung von Elotuzumab in der Schwangerschaft sind zu beachten.

Bei der Behandlung mit Elotuzumab müssen die in der Fachinformation vermerkten Anweisungen zur Berechnung der Dosis nach dem Körpergewicht der Patienten, der Rekonstitution der Infusion und der Anwendung (u.a. konzentrationsabhängige Infusionsgeschwindigkeit) beachtet werden.“

5 Literatur

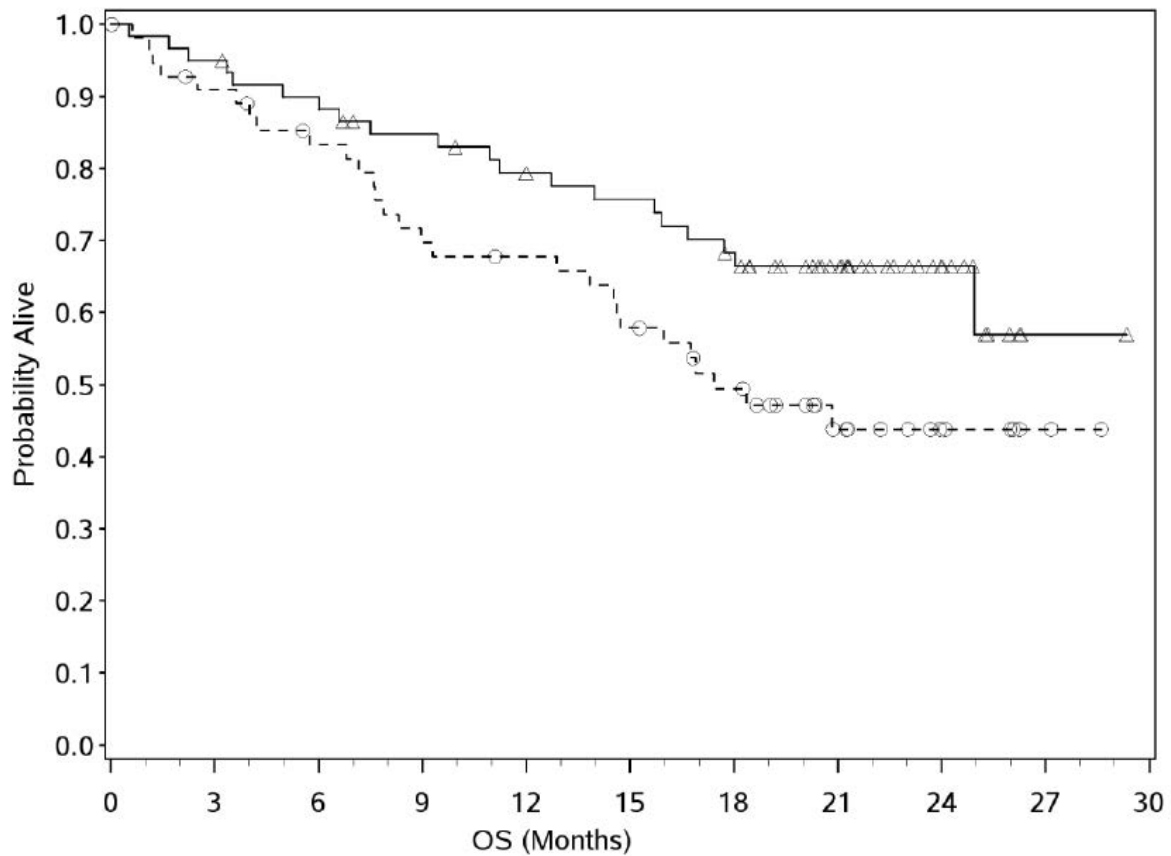
Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 05.09.2018]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. European Medicines Agency. Empliciti: European public assessment report; variation EMEA/H/C/003967/II/0012 [online]. 25.07.2019 [Zugriff: 23.10.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/empliciti-h-c-003967-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
4. Wörmann B, Driessen C, Einsele H, Goldschmidt H, Gunsilius E, Kortüm M et al. Multiples Myelom [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 05.2018 [Zugriff: 22.10.2019]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
5. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos MV, Zamagni E, Avet-Loiseau H et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2017; 28(Suppl 4): iv52-iv61.
6. Bristol-Myers Squibb. Empliciti 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 08.2019 [Zugriff: 23.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
7. Celgene. IMNOVID Hartkapseln: Fachinformation [online]. 05.2019 [Zugriff: 23.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
9. Kortüm KM, Einsele H. Diagnostische und therapeutische Betrachtungen zum Rezidiv des multiplen Myeloms. Internist (Berl) 2019; 60(1): 34-41.
10. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 2006; 20(9): 1467-1473.
11. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A18-33 [online]. 29.08.2018 [Zugriff: 05.09.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 660). URL: https://www.iqwig.de/download/A18-33_Bosutinib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
13. Cleeland CS, Mendoza TR, Wang XS, Chou C, Harle MT, Morrissey M et al. Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer* 2000; 89(7): 1634-1646.
14. Jones D, Vichaya EG, Wang XS, Williams LA, Shah ND, Thomas SK et al. Validation of the M. D. Anderson Symptom Inventory multiple myeloma module. *J Hematol Oncol* 2013; 6: 13.
15. Cleeland CS. The M.D. Anderson Symptom Inventory: user guide; version 1 [online]. 19.11.2009 [Zugriff: 24.10.2019]. URL: https://www.mdanderson.org/documents/Departments-and-Divisions/Symptom-Research/MDASI_userguide.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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 [online]. [Zugriff: 19.06.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2533/2016-03-17_AM-RL-XII_Pomalidomid_D-193_BAnz.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Panobinostat [online]. [Zugriff: 19.06.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2529/2016-03-17_AM-RL-XII_Panobinostat_D-180_BAnz.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) [online]. [Zugriff: 29.03.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3222/2018-02-15_AM-RL_XII_Daratumumab_D-310_BAnz.pdf.
19. Celgene. Pomalidomid (IMNOVID): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 28.10.2015 [Zugriff: 30.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/194/#tab/dossier>.
20. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage [online]. [Zugriff: 19.04.2017]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pomalidomid: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-42 [online]. 23.12.2015 [Zugriff: 18.01.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 351). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-42_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
22. Janssen. VELCADE 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 02.2019 [Zugriff: 16.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. Celgene. REVLIMID Hartkapseln: Fachinformation [online]. 05.2019 [Zugriff: 16.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. Amgen. Kyprolis 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 04.2019 [Zugriff: 16.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
25. Janssen. DARZALEX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 06.2019 [Zugriff: 16.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
26. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.05.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4
27. Stadapharm. Bortezomib STADA 2,5 mg/ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 05.2019 [Zugriff: 21.10.2019]. URL: https://www.stada.de/media/produkte/dokumente/fachinformationen/Bortezomib_STADA_2_5_mg-ml_Injektionsloesung_201905_ver%C3%B6ff20190725.pdf.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven



Number of Subjects at Risk

E-Pd

60 57 53 48 43 41 36 24 11 1 0

Pd

57 49 43 36 34 29 23 12 6 2 0

—△— E-Pd (events : 20/60), median and 95% CI : N.A. (24.94, N.A.)

--○-- Pd (events : 28/57), median and 95% CI : 17.41 (13.83, N.A.)

Hazard Ratio (E-Pd over Pd) and 95% CI: 0.54 (0.30, 0.96)

Stratified log-rank p-value: 0.0342

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben

Für weitere Endpunkte, zu denen der pU Überlebenszeitanalysen vorlegt, liegen keine Kaplan-Meier-Kurven zum aktuellen Datenschnitt vor.

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad 3-4) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason N = 60	Pomalidomid + Dexamethason N = 55
ELOQUENT-3		
Gesamtrate UEs	58 (96,7)	53 (96,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	40 (66,7)	37 (67,3)
Nasopharyngitis	13 (21,7)	9 (16,4)
Atemwegsinfektion	11 (18,3)	6 (10,9)
Bronchitis	9 (15,0)	5 (9,1)
Infektion der oberen Atemwege	7 (11,7)	9 (16,4)
Pneumonie	6 (10,0)	7 (12,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	33 (55,0)	32 (58,2)
Anämie	16 (26,7)	21 (38,2)
Neutropenie	15 (25,0)	17 (30,9)
Thrombozytopenie	10 (16,7)	11 (20,0)
Lymphopenie	6 (10,0)	1 (1,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	32 (53,3)	24 (43,4)
Knochenschmerzen	10 (16,7)	5 (9,1)
Muskelspasmen	8 (13,3)	4 (7,3)
Arthralgie	3 (5,0)	6 (10,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	30 (50,0)	28 (50,9)
Fieber	10 (16,7)	15 (27,3)
Ermüdung	9 (15,0)	9 (16,4)
Ödem peripher	9 (15,0)	5 (9,1)
Asthenie	7 (11,7)	5 (9,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (45,0)	21 (38,2)
Obstipation	14 (23,3)	6 (10,9)
Diarrhoe	14 (23,3)	7 (12,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	23 (38,3)	25 (45,5)
Hyperglykämie	13 (21,7)	11 (20,0)
Hypokalämie	6 (10,0)	7 (12,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (31,7)	15 (27,3)
Dyspnoe	9 (15,0)	4 (7,3)
Psychiatrische Erkrankungen	16 (26,7)	12 (21,8)
Schlaflosigkeit	10 (16,7)	7 (12,7)

Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason N = 60	Pomalidomid + Dexamethason N = 55
Erkrankungen des Nervensystems	15 (25,0)	16 (29,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	13 (21,7)	11 (20,0)
Ausschlag	5 (8,3)	6 (10,9)
Untersuchungen	9 (15,0)	18 (32,7)
Kreatinin im Blut erhöht	3 (5,0)	6 (10,9)
Gefäßerkrankungen	8 (13,3)	5 (9,1)
Herzerkrankungen	7 (11,7)	7 (12,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	6 (10,0)	10 (18,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (10,0)	10 (18,2)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (5,0)	12 (21,8)
Progression eines malignen Neoplasmas	1 (1,7)	7 (12,7)

a. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason N = 60	Pomalidomid + Dexamethason N = 55
ELOQUENT-3		
Gesamtrate SUEs	38 (63,3)	32 (58,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	22 (36,7)	16 (29,1)
Atemwegsinfektion	5 (8,3)	3 (5,5)
Pneumonie	4 (6,7)	5 (9,1)
Septischer Schock	2 (3,3)	3 (5,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (10,0)	3 (5,5)
febrile Neutropenie	3 (5,0)	2 (3,6)
Herzerkrankungen	4 (6,7)	4 (7,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (6,7)	1, (1,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (5,0)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (3,3)	5 (9,1)
Fieber	0 (0,0)	3 (5,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (3,3)	11 (20,0)
Progression eines malignen Neoplasmas	1 (1,7)	7 (12,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (3,3)	5 (9,1)
Akute Nierenschädigung	2 (3,3)	3 (5,5)
Nierenversagen	0 (0,0)	3 (5,5)
a. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Häufige schwere UEs (CTCAE Grad 3-4) – RCT, direkter Vergleich:
 Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason N = 60	Pomalidomid + Dexamethason N = 55
ELOQUENT-3		
Gesamtrate schwere UEs	39 (65,0)	43 (78,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	24 (40,0)	25 (45,5)
Neutropenie	8 (13,3)	16 (29,1)
Anämie	6 (10,0)	12 (21,8)
Thrombozytopenie	6 (10,0)	4 (7,3)
Leukopenie	5 (8,3)	2 (3,6)
Lymphopenie	5 (8,3)	1 (1,8)
febrile Neutropenie	3 (5,0)	3 (5,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (23,3)	15 (27,3)
Pneumonie	4 (6,7)	6 (10,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (13,3)	13 (23,6)
Hyperglykämie	5 (8,3)	6 (10,9)
Hypokalämie	1 (1,7)	3 (5,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (13,3)	3 (5,5)
Herzerkrankungen	4 (6,7)	3 (5,5)
Erkrankungen des Auges	4 (6,7)	0 (0,0)
Katarakt	4 (6,7)	0 (0,0)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (6,7)	1 (1,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (5,0)	5 (9,1)
Untersuchungen	3 (5,0)	8 (14,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	2 (3,3)	5 (9,1)
Thrombozytenzahl vermindert	2 (3,3)	3 (5,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (5,0)	1 (1,8)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (3,3)	3 (5,5)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (1,7)	5 (9,1)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,7)	3 (5,5)
a. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason N = 60	Pomalidomid + Dexamethason N = 57
ELOQUENT-3		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	11 (18,3)	14 (25,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (6,7)	3 (5,5)
Infektion der unteren Atemwege	1 (1,7)	1 (1,8)
Pneumokokkensepsis	1 (1,7)	0 (0,0)
Pneumonie	1 (1,7)	0 (0,0)
Respiratory Syncytial Virus-Infektion	1 (1,7)	0 (0,0)
Septischer Schock	0 (0,0)	1 (1,8)
Rückenmarksinfektion	0 (0,0)	1 (1,8)
Herzerkrankungen	2 (3,3)	2 (3,6)
akuter Myokardinfarkt	1 (1,7)	0 (0,0)
Herzinsuffizienz	1 (1,7)	0 (0,0)
Angina pectoris instabil	0 (0,0)	1 (1,8)
Myokardinfarkt	0 (0,0)	1 (1,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (1,7)	0 (0,0)
Taubheit	1 (1,7)	0 (0,0)
Erkrankungen des Auges	1 (1,7)	0 (0,0)
Katarakt	1 (1,7)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,7)	1 (1,8)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustands	1 (1,7)	0 (0,0)
Fieber	0 (0,0)	1 (1,8)
Erkrankungen des Immunsystems	1 (1,7)	0 (0,0)
Amyloidose	1 (1,7)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (3,3)	1 (1,8)
Amnesie	1 (1,7)	0 (0,0)
Tremor	1 (1,7)	0 (0,0)
apoplektischer Insult	0 (0,0)	1 (1,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,7)	0 (0,0)
Pleuraerguss	1 (1,7)	0 (0,0)
Gefäßerkrankungen	1 (1,7)	0 (0,0)
periphere Ischämie	1 (1,7)	0 (0,0)

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason N = 60	Pomalidomid + Dexamethason N = 57
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	3 (5,5)
invasives Mammarkarzinom	0 (0,0)	1 (1,8)
Progression eines malignen Neoplasmas	0 (0,0)	1 (1,8)
Plasmazelleukämie	0 (0,0)	1 (1,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0 (0,0)	2 (3,6)
Hyperkalzämie	0 (0,0)	2 (3,6)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	2 (3,6)
Akute Nierenschädigung	0 (0,0)	1 (1,8)
Nierenversagen	0 (0,0)	1 (1,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	1 (1,8)
febrile Neutropenie	0 (0,0)	1 (1,8)
Untersuchungen	0 (0,0)	1 (1,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	0 (0,0)	1 (1,8)
a. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang C – Responderanalysen zum Endpunkt Gesundheitszustand

Tabelle 28: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
ELOQUENT-3					
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^a					
≥ 7 Punkte	55	2,8 [1,9; 5,6] 38 (69,1)	51	1,1 [1,0; 2,8] 34 (66,7)	0,80 [0,50; 1,29]; 0,356
≥ 10 Punkte	55	2,8 [1,9; 5,6] 38 (69,1)	51	1,1 [1,0; 2,9] 33 (64,7)	0,85 [0,53; 1,37]; 0,495
a. Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung; definiert als Abnahme des Scores um mindestens 7 bzw. 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert					
EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala					

Anhang D – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Herr Klaus- Werner Mahlfeld Plasmozytom- Multiples Myelom Selbsthilfe- gruppe NRW e. V.	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?