

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Elotuzumab (EMPLICITI®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.06.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	19
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	20

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
E-Pd	Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason
EQ-5D VAS	<i>EuroQol-5 Dimension Visual Analogue Scale</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	<i>Hazard Ratio</i>
KI	Konfidenzintervall
MDASI-MM	<i>MD Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma Module</i>
MWD	Mittelwertdifferenz
OS	<i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben)
Pd	Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
UE	Unerwünschte Ereignisse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG
Anschrift:	Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Elotuzumab
Handelsname:	Empliciti®
ATC-Code:	L01XC23
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	37369
Pharmazentralnummer (PZN)	11617399 (Wirkstärke 300 mg) 11617407 (Wirkstärke 400 mg)
ICD-10-GM-Code	C90.00 Multiples Myelom: Ohne Angabe einer kompletten Remission C90.01 Multiples Myelom: In kompletter Remission
Alpha-ID	I21328 (C90.00) I31059 (C90.01)

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
„Empliciti ist in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).“ ^b	23.08.2019	B
<p>a: Angabe „A“ bis „Z“.</p> <p>b: Der Wortlaut der Abschnitte 4.2 und 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnittes nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von Empliciti[®] mit Stand Dezember 2020 zu entnehmen.</p>		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
„Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).“ ^a	11.05.2016
a: Der Wortlaut der Abschnitte 4.2 und 5.1, auf den in der Fachinformation im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ verwiesen wird, wird aufgrund des Umfangs des Abschnittes nicht angegeben. Der Wortlaut ist der Fachinformation von Empliciti® mit Stand Dezember 2020 zu entnehmen.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben	<ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib + Dexamethason oder - Lenalidomid + Dexamethason oder - <u>Pomalidomid + Dexamethason</u> oder - Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason oder - Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason oder - Carfilzomib + Dexamethason oder - Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason oder - Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Bristol-Myers Squibb (BMS) wählt gemäß § 6 Abs. 2a AM-NutzenV zur Herleitung des Zusatznutzens Pomalidomid + Dexamethason (Pd) aus. Da sich die Evidenzlage im Anwendungsgebiet von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (E-Pd) seit der Erstbewertung nicht verändert hat, geht BMS davon aus, dass auch die zVT unverändert bleibt.

Das Anwendungsgebiet von E-Pd umfasst Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, bei welchen es zu einem Therapieversagen unter Lenalidomid und einem

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Proteasom-Inhibitor gekommen ist. Diese besondere Situation der rezidierten und refraktären Patienten im Anwendungsgebiet von E-Pd ist bei der Wahl der zVT zu berücksichtigen. Die Therapieentscheidung bei Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom richtet sich im Wesentlichen nach der Verträglichkeit und Toxizität der vorangegangenen Therapie, den bisherigen Therapiesequenzen und dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten. Primär ist das Behandlungsziel das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung Myelom-bedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestgehender Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Langfristig wird die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit angestrebt.

Es ist anzunehmen, dass bei Patienten, die nach zwei vorherigen Therapien rezidiert und refraktär sind, ein Wechsel des sogenannten Backbones angebracht ist. Es wird daher empfohlen, dass bei der Auswahl der Kombinationstherapie im Rezidiv mindestens eine, bei Patienten mit ausreichender Fitness zwei neue Substanzen eingesetzt werden. Damit werden die Chancen auf ein Ansprechen und eine tiefe Remission erhöht, zudem verlängert sich die Zeit bis zum erneuten Krankheitsrückfall. Als Backbone-Therapien werden in den meisten Fällen Steroide, immunmodulatorische Substanzen oder Proteasom-Inhibitoren eingesetzt. Bei einem Wechsel des Backbones sollten Behandlungsoptionen mit bislang nicht verwendeten Substanzen eingebracht werden. Daher können unter Berücksichtigung der Vortherapien und der individuellen Behandlungssituation einige Wirkstoffkombinationen in dieser besonderen Behandlungssituation nicht in Frage kommen.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Der Zusatznutzen von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (E-Pd) gegenüber der zVT Pomalidomid und Dexamethason (Pd) wird unter Berücksichtigung von § 5 Abs. 7 AM-NutzenV für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

Tabelle 1-7: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt RCT	E-Pd vs. Pd Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	HR: 0,588 [0,371; 0,930]; 0,0217 Median [95 %-KI] (Monate): E-Pd: 29,80 [22,87; 45,67] Pd: 17,41 [13,83; 27,70]	Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen
Morbidität		
Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS		Zusatznutzen nicht nachgewiesen
EQ-5D-VAS	MWD: 4,4 [-1,2; 10,1]; 0,1201	
Gesundheitszustand gemessen anhand des MDASI-MM		
Core Symptom Severity	MWD: 0,1 [-0,5; 0,6]; 0,8285	
Module Symptom Severity	MWD: 0,1 [-0,4; 0,6]; 0,5793	
Total Symptom Severity	MWD: 0,1 [-0,5; 0,6]; 0,7987	
Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand des MDASI-MM		
Activity Interference	MWD: -0,2 [-1,0; 0,7]; 0,7037	Zusatznutzen nicht nachgewiesen
Affective Interference	MWD: -0,4 [-1,2; 0,4]; 0,3420	
Symptom Interference	MWD: -0,3 [-1,1; 0,5]; 0,4451	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt RCT	E-Pd vs. Pd Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Verträglichkeit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</i>		
Jegliche UE	HR: 0,838 [0,569; 1,233]; 0,4565	Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	HR: 0,621 [0,399; 0,968]; 0,0358	
Schwerwiegende UE (SUE)	HR: 0,979 [0,588; 1,628]; 0,9359	
Zum Therapieabbruch führende UE	HR: 0,660 [0,287; 1,520]; 0,3259	
CTCAE: <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> ; E-Pd: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason; EQ-5D: <i>EuroQol-5 Dimension</i> ; KI: Konfidenzintervall; MDASI-MM: <i>MD Anderson Symptom Inventory Multiple Myeloma Module</i> ; MWD: Mittelwertdifferenz; OS: <i>Overall Survival</i> (Gesamtüberleben); Pd: Pomalidomid + Dexamethason; RCT: <i>Randomized Controlled Trial</i> ; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse		

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, erhalten haben	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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

Verlängerung des Gesamtüberlebens (Mortalität)

Für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) zeigt sich in der Studie ELOQUENT-3 ein signifikanter Unterschied zugunsten von E-Pd mit einem HR von 0,588 (95%-KI: [0,371; 0,930]). Durch die zusätzliche Gabe von Elotuzumab wird das Mortalitätsrisiko gegenüber dem alleinigen Einsatz von Pd um 41 % gesenkt. Mit 30 Monaten gegenüber 17 Monaten wird unter E-Pd im Vergleich zu Pd ein deutlich längeres medianes Gesamtüberleben erreicht. Hierbei handelt es sich um eine klare Verbesserung der Prognose für Patienten in der Rezidivsituation des Multiplen Myeloms, in welcher eine Heilung nicht erreicht werden kann.

Damit ergibt sich in der Kategorie Mortalität ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von E-Pd im Sinne einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, welcher durch die Verlängerung des Gesamtüberlebens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd begründet ist.

Erhaltung des Gesundheitszustandes (Morbidität)

Für den patientenberichteten Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D VAS und der Symptomskalen des MDASI-MM zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen E-Pd und Pd. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund des Vergleichs einer Dreifachkombination gegenüber einer Zweifachkombination und der progredienten Erkrankung als positiv zu bewerten.

Zusammenfassend ist für die krankheitsbedingte Symptomatik in der Kategorie Morbidität **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** nachgewiesen.

Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Für die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen anhand der Lebensqualitätsskalen des MDASI-MM ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen E-Pd und Pd. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund des Vergleichs einer Dreifachkombination gegenüber einer Zweifachkombination und der progredienten Erkrankung als positiv zu bewerten.

Zusammenfassend ist für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität **weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen** nachgewiesen.

Verträglichkeit

Die Vermeidung schwerer unerwünschter Ereignisse stellt für die Patienten einen großen Vorteil dar. In der Studie ELOQUENT-3 war das Risiko für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) unter E-Pd statistisch signifikant geringer als unter Pd (HR [95 %-KI]: 0,621 [0,399; 0,968]). Darüber hinaus zeigen sich bei den übrigen UE trotz der zusätzlichen Gabe von Elotuzumab keine statistisch signifikanten Unterschiede zuungunsten von E-Pd.

Damit ergibt sich in der Kategorie Verträglichkeit ein **Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen** von E-Pd im Sinne einer bisher nicht erreichten moderaten und nicht nur geringfügigen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, der durch eine relevante

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vermeidung von Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Pd begründet ist.

Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie ELOQUENT-3 sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der Gesamtpopulation. Bei den Interaktionstests für die betrachteten Subgruppen sind nur vereinzelt Belege für potenzielle Effektmodifikationen zu sehen, ohne dass sich dabei über die Endpunkte hinweg ein Muster zeigt. Somit lässt sich aus den Subgruppenanalysen kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen in nennenswert stärkerem oder geringerem Umfang von einer Dreifachkombination mit E-Pd im Vergleich zu Pd profitieren. Daher werden ausschließlich die **Ergebnisse aus der Gesamtpopulation** für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

In der Gesamtschau sind für die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid und Dexamethason folgende Ergebnisse zu berücksichtigen:

- **Mortalität:** Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben
- **Verträglichkeit:** Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bei den schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
- Zusätzlich zu den Ergebnissen mit signifikanten Unterschieden sind zudem folgende Ergebnisse zu berücksichtigen:
 - Keine klinisch relevante Veränderung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe
 - Keine Nachteile in den übrigen UE-Kategorien trotz zusätzlicher Gabe von Elotuzumab

Zusammenfassend ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von E-Pd im Sinne von § 5 Abs. 7 AM-NutzenV. Gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird mit E-Pd eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens erzielt, welcher durch eine Verlängerung des Gesamtüberlebens sowie eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen begründet ist. Diese Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

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

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

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

Das Multiple Myelom ist eine unheilbare, tödlich verlaufende Erkrankung. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens stellt eines der zentralen Therapieziele dar. Die rasche Symptomkontrolle und Normalisierung Myelom-bedingter Komplikationen sind ebenfalls elementare Behandlungsziele. In Zusammenhang damit steht eine bestmögliche, d.h. schnelle und lang andauernde Tumorremission. Dabei sollten unerwünschte Nebenwirkungen der Therapie weitestgehend vermieden und die Lebensqualität erhalten werden.

In den letzten 15 Jahren wurden einige Arzneimittel zugelassen, die dazu beigetragen haben, die Überlebenszeit der Patienten deutlich zu steigern. Dennoch ist diese insbesondere für Patienten in Stadium II und III mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 62 % bzw. 40 % nach wie vor sehr ungünstig.

Die Grundlage der Zielpopulation bilden symptomatische, d. h. behandlungsbedürftige Patienten mit Multiplem Myelom. Gemäß dem Anwendungsgebiet von E-Pd handelt es sich dabei um erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. Dabei ist zu berücksichtigen, dass nur solche Patienten für die Behandlung in Frage kommen, die auch mit den Kombinationspartnern Pomalidomid und Dexamethason behandelt werden können.

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

- das Gesamtüberleben verlängern,
- die nächste Therapielinie länger hinauszögern,
- die Ansprechrate erhöhen,
- ein handhabbares, wenig belastendes Nebenwirkungsprofil besitzen und
- die Lebensqualität des Patienten bestmöglich erhalten.

Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason ist bereits seit 2019 ab der dritten Therapielinie zugelassen und hat sich bereits im klinischen Alltag als wirksame und gut verträgliche Therapieoption bewährt. Insbesondere für die wachsende Gruppe an Patienten, die bereits mit Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor sowie Daratumumab in den ersten beiden Therapielinien behandelt wurden, stellt E-Pd eine der wenigen zugelassenen Dreifachkombinationen dar, die dazu beiträgt, den oben beschriebenen therapeutischen Bedarf ab der dritten Therapielinie zu decken.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, erhalten haben	2.590
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien erhalten haben	Erwachsene mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	Beträchtlich	2.590
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
B	Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, erhalten haben	<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> <i>Patienten ≤ 75 Jahre</i> 201.018,94 € - 201.023,01 € <i>Patienten > 75 Jahre</i> 200.922,23 € - 200.926,30 € <u>Folgejahre:</u> <i>Patienten ≤ 75 Jahre</i> 188.764,41 € - 188.767,19 € <i>Patienten > 75 Jahre</i> 188.667,70 € - 188.670,48 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
B	Erwachsene mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, erhalten haben	Bortezomib + Dexamethason	Rezidiertes und refraktäres Multiples Myelom bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien erhalten haben	17.233,96 € - 34.420,23 €
		Lenalidomid + Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 101.906,03 € <u>Folgejahr:</u> 101.787,00 €
		Pomalidomid + Dexamethason		111.246,32 €
		Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 192.463,49 € - 192.469,91 € <u>Folgejahre:</u> 180.373,28 € - 180.378,86 €
		Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 198.769,28 € <u>Folgejahre:</u> 168.676,16 €
		Carfilzomib + Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 177.614,93 € <u>Folgejahre:</u> 180.442,85 €
		Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 240.265,62 € - 240.270,55 € <u>Folgejahre:</u> 180.052,08 € - 180.054,86 €
		Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason		<u>Erstes Behandlungsjahr:</u> 160.887,11 € - 160.891,61 € <u>Folgejahre:</u> 78.283,06 € - 78.285,84 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Aus der aktuellen Fachinformation ergeben sich die Anforderungen für die qualitätsgesicherte Anwendung und den wirksamen 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.