



IQWiG-Berichte – Nr. 1210

Elotuzumab (multiples Myelom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)

Dossierbewertung

Auftrag: A21-90
Version: 1.0
Stand: 29.09.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.07.2021

Interne Auftragsnummer

A21-90

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

- Tobias Depke
- Christiane Balg
- Lars Beckmann
- Katharina Hirsch
- Stefan Kobza
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender
- Cornelia Rüdiger
- Dorothea Sow

Schlagwörter

Elotuzumab, Pomalidomid, Dexamethason, multiples Myelom, Nutzenbewertung, NCT02654132

Keywords

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	11
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Eingeschlossene Studien	12
2.3.2 Studiencharakteristika	12
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	25
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	25
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	28
2.4.3 Ergebnisse	30
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	35
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	37
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	38
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	39
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	42
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)	42
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	42
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	42
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	42
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	43
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)	43
3.2.1 Behandlungsdauer	44
3.2.2 Verbrauch	44

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	45
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	46
3.2.6	Versorgungsanteile.....	47
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	48
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	48
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	49
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	50
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	53
5	Literatur.....	54
Anhang A	Suchstrategien.....	58
Anhang B	Kaplan-Meier-Kurven.....	59
Anhang C	Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	63
Anhang D	Responderanalysen zum Endpunkt Gesundheitszustand.....	70
Anhang E	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	71

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	3
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason.....	5
Tabelle 3: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason.....	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	14
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	17
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	18
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	21
Tabelle 11: Angaben zu systemischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	23
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	25
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	27
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	29
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	31
Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	36
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	38
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason	40
Tabelle 19: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	41

Tabelle 20: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	48
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	49
Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	50
Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	64
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	66
Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	67
Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	68
Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidität, Zeit bis zum Ereignis – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	70

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie ELOQUENT-3, Datenschnitt vom 22.02.2021).....	59
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (ohne Ereignisse, welche als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) (Studie ELOQUENT-3, Datenschnitt vom 22.02.2021).....	60
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 , ohne Ereignisse, welche als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) (Studie ELOQUENT-3, Datenschnitt vom 22.02.2021)	61
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UE (ohne Ereignisse, welche als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) (Studie ELOQUENT-3, Datenschnitt vom 22.02.2021).....	62

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
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)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISS	International Staging System
MDASI-MM	M. D. Anderson Symptom Inventory mit Zusatzmodul zum multiplen Myelom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
Verfo	Verfahrensordnung
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

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 (in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.07.2021 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 20.09.2019 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt [1]. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 02.04.2020 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.07.2021 aus. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Elotuzumab (in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Elotuzumab im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Das zur Erstbewertung vorgelegte Dossier des pU [1] beruhte auf einer Zwischenauswertung der Studie ELOQUENT-3, in der die finale Analyse zum Gesamtüberleben noch nicht vorlag. Gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA vom 02.04.2020 [2,3] sollten für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier zu allen Endpunkten, die für den Nachweis eines Zusatznutzens für die Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom herangezogen werden, die Ergebnisse der finalen Analyse aus der Studie ELOQUENT-3 vorgelegt werden.

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 eines externen Sachverständigen (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 2.5	<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
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments 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)
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 [4]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [5]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments 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 (in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.07.2021 übermittelt.

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um eine Neubewertung nach Ablauf der Befristung. Der G-BA hat seinen Beschluss zur vorangegangenen Bewertung befristet, da das vorgelegte Dossier auf einer Zwischenauswertung der Studie ELOQUENT-3 beruhte. Die Befristung erfolgte mit der Auflage, die Ergebnisse der finalen Analyse für alle für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte vorzulegen.

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 2 dargestellt.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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
<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.

Studienpool und Studiendesign

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

Die Studie ELOQUENT-3 ist eine 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 rezidiertem 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 Hochdosis-Chemotherapie 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 bis 3 vs. ≥ 4) und Stadium nach internationalem Staging System (ISS-Stadium) zu Studienbeginn (I bis II vs. III). Ein Wechsel von der Vergleichstherapie (Pomalidomid + Dexamethason) zur Interventions-therapie (Dreifachkombination Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason) ist nicht möglich.

Die in der Studie eingesetzte Studienmedikation entspricht in Dosierung und Verabreichungs-schemata 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 3 Datenschnitte vor. Ein erster Datenschnitt vom 21.02.2018 erfolgte prädefiniert nach Erreichen einer vorgegebenen Anzahl von Progressionsereignissen. Der 2. Datenschnitt vom 29.11.2018 wurde von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen des Zulassungsprozesses angefordert, und war Grundlage der ersten Bewertung von Elotuzumab (in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason). Der 3. Datenschnitt erfolgte prädefiniert nach Eintritt von 78 Todesfällen am 22.02.2021. Dieser Datenschnitt stand zum Zeitpunkt der vorangegangenen Nutzenbewertung noch aus. Er liefert entsprechend Studienplanung die finale Analyse des Gesamtüberlebens. Der 3. Datenschnitt ist die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung. Für diesen Datenschnitt lagen Ergebnisse zu allen relevanten Endpunkten vor.

Verzerrungspotenzial

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 Fragebogen 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 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 eine Effektmodifikation durch das Merkmal vorangegangene Stammzelltherapie (ja/nein).

Für Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Stammzelltransplantation zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Stammzelltransplantation 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

Gesundheitszustand

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben über die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life – 5 Dimensions Fragebogens (EQ-5D), 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.

Symptomatik

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

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.

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.

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 höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) 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 höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch 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 höherer oder geringerer Schaden 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 (in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) 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, jeweils nur für Teilpopulationen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich für Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Stammzelltherapie ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich zudem für Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 vorangegangenen Therapielinien ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden.

Eine zusammenfassende Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung beider Effektmodifikationen für die 2 Endpunkte ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht sinnvoll möglich. Aufgrund des tödlichen Verlaufs der Erkrankung wird dem Endpunkt Gesamtüberleben in der vorliegenden Situation ein größerer Stellenwert zugeschrieben, sodass dieser Endpunkt vorrangig betrachtet wird. Dies hat zur Folge, dass für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen ausschließlich das Merkmal vorangegangene Stammzelltransplantation (ja/nein) aufgrund der Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen 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 und keine vorangegangene Stammzelltherapie erhalten haben, einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten, die eine vorangegangene Stammzelltherapie erhalten haben, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 3: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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 	Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Stammzelltherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 	Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Stammzelltherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
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. b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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

Ergänzender Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat nach Dossiereinreichung die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert. Die Änderung umfasst die Aufnahme von Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin als weitere Option für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die ursprünglich festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie zugrunde gelegt. Die Anwendung der geänderten zweckmäßigen Vergleichstherapie hätte keine Auswirkungen auf die Relevanz der im Rahmen dieser Nutzenbewertung herangezogenen Daten.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason (im Folgenden Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason) im Vergleich mit der 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.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
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
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. b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

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 05.04.2021)
- bibliografische Recherche zu Elotuzumab (letzte Suche am 06.04.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Elotuzumab (letzte Suche am 05.04.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Elotuzumab (letzte Suche am 05.04.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Elotuzumab (letzte Suche am 09.07.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

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			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
CA204-125 (ELOQUENT-3 ^d)	ja	ja	nein	ja [6-10]	ja [11-15]	ja [1-3,16-18]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
 c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die Studie ELOQUENT-3 war bereits die Grundlage für die vorangegangene Nutzenbewertung von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason in diesem Anwendungsgebiet [17,18]. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird die finale Analyse der Studie ELOQUENT-3 herangezogen.

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	Studiendesign	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 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 ^b : 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 1. Datenschnitt: 21.02.2018 2. Datenschnitt: 29.11.2018 3. Datenschnitt (finaler Datenschnitt): 22.02.2021	primär: progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, Gesundheitszustand, UEs
a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben. ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; N: Anzahl randomisierter (eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis						

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

Studie	Intervention	Vergleich
ELOQUENT-3	<p>Elotuzumab:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zyklus^a 1 + 2: 10 mg/kg i. v., 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^b:</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.^c ▪ 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.^c; Tag 8, 15, 22: 20 mg oral <p>Dosisreduktion / -unterbrechung je nach beobachteter Nebenwirkung^d</p>	<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 <p>Dosisreduktion je nach beobachteter Nebenwirkung</p>
<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>		
<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 ab 6 Wochen vor Behandlungsbeginn <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 dosiertes Prednison oder Steroide mit niedriger systemischer Absorption ▪ andere experimentelle Therapien 		

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

Studie	Intervention	Vergleich
	a. In beiden Studienarmen erfolgt die Behandlung in Zyklen zu 28 Tagen b. 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. c. Falls die Elotuzumabdosis ausgelassen oder verspätet verabreicht wurde, soll Dexamethason wie im Vergleichsarm oral verabreicht werden. d. Dosisreduktion von Dexamethason ist nur für die orale Dosis möglich, die i. v.-Gabe soll grundsätzlich mit 8 mg erfolgen. G-CSF: Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor; H: Histamin; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Die Studie ELOQUENT-3 ist eine 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 dem European Public Assessment Report (EPAR) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (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 [19]. 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 in Therapieempfehlungen 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 [20].

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 Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender Stammzelltransplantation für Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Stammzelltransplantation beim Studieneinschluss nicht indiziert war [20,21].

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 bis 3 vs. ≥ 4) und International Staging System (ISS)-Stadium zu Studienbeginn (I bis 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 [22,23].

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

Für die Studie liegen 3 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. Der 3. Datenschnitt erfolgte prädefiniert nach Eintritt von 78 Todesfällen am 22.02.2021. Dieser Datenschnitt stand zum Zeitpunkt der vorangegangenen Nutzenbewertung noch aus. Er liefert entsprechend Studienplanung die finale Analyse des Gesamtüberlebens. Der 3. Datenschnitt ist die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung. Für diesen Datenschnitt liegen 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	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
ELOQUENT-3	
Mortalität	
Gesamtüberleben	nach Ende der Behandlung bis zum Tod, Ende der Studie oder Rücknahme der Einwilligung
Morbidität	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Symptomatik (MDASI-MM)	nach Ende der Behandlung bis zum Tod, Ende der Studie oder Rücknahme der Einwilligung ^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität	in der Studie nicht erhoben ^b
Nebenwirkungen	
Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 60 Tage nach Ende der Behandlung ^c
a. Möglicherweise wurden die Endpunkte nur bis zum Behandlungsabbruch erhoben. b. Der pU ordnet die Subskalen Activity Interference, Affective Interference und Symptom Interference des MDASI-MM der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu (siehe Abschnitt 2.4.1). c. Der pU gibt an, dass weitere Primärtumore über diesen Zeitraum hinaus erfasst wurden. EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 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 (mit Ausnahme von weiteren Primärtumoren) 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.

Für die Endpunkte Gesundheitszustand und Symptomatik war zwar eine Beobachtung über den Behandlungsabbruch hinaus über den gesamten Zeitraum der Studienteilnahme geplant. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass diese Endpunkte entgegen den Angaben in den Studienunterlagen nur bis zum Behandlungsabbruch erhoben wurden. Wie bereits in der vorangegangenen Bewertung A19-80 [17] beschrieben, gibt es im Studienverlauf sinkende und zwischen den Behandlungsarmen differenzielle Rückläufe von Fragebogen. Diese Beobachtung besteht auch mit dem finalen Datenschnitt fort. 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 oder nicht mehr systematisch weitergeführt wurde.

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 N ^a = 60	Pomalidomid + Dexamethason N ^a = 57
ELOQUENT-3		
Alter [Jahre], MW (SD)	66 (10)	66 (10)
Geschlecht [w / m], %	47 / 53	39 / 61
Abstammung, n (%)		
weiß	45 (75,0)	45 (78,9)
schwarz / 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) ^b	18 (31,6)
3	21 (35,0) ^b	18 (31,6)
≥ 4	25 (41,7)	21 (36,8)

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

Studie Charakteristika Kategorie	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason N ^a = 60	Pomalidomid + Dexamethason N ^a = 57
Therapierefraktärität ^c , n (%)		
gegenüber Lenalidomid	54 (90,0)	48 (84,2) ^b
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 ^c n (%)		
nach Lenalidomid	5 (8,3) ^b	7 (12,3) ^b
nach Proteasom-Inhibitoren	13 (21,7)	8 (14,0)
nach Bortezomib	17 (28,3)	10 (17,5) ^b
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) ^b
Therapierefraktärität gegenüber Lenalidomid und Rezidiv nach Proteasom-Inhibitor oder umgekehrt	18 (30,0) ^b	9 (15,8) ^b
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 (%)	58 (96,7) ^d	54 (94,7) ^d
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. Diskrepanz zwischen Modul 4 B und Modul 5 des Dossiers. Die Angaben in der Tabelle wurden aus Modul 5 entnommen. Die entsprechenden Angaben aus Modul 4 B finden sich dort in Tabelle 4-11. c. Entsprechend Einschlusskriterien wiesen alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine Therapierefraktärität gegenüber der letzten Vortherapie auf. Für Definitionen von Therapierefraktärität und Rezidiv siehe Abschnitt 2.3.2. d. eigene Berechnung ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Ig: Immunglobulin; ISS: International Staging System; k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Patientenpopulation der Studie ELOQUENT-3 zeigt bei einigen Patientencharakteristika leichte Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, z. B. bei Geschlecht, ECOG-PS, 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 weiß bzw. war 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). Im Interventionsarm waren etwas mehr Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0, während im Vergleichsarm etwas mehr Patienten mit einem ECOG-PS von 2 waren. 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.

Beobachtungs- und Behandlungsdauer in der Studie ELOQUENT-3

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason	Pomalidomid + Dexamethason
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
ELOQUENT-3		
Behandlungsdauer [Monate]	N = 60	N = 55 ^a
Median [Min; Max]	Elotuzumab: 7,6 [0,3; 50,5] Pomalidomid: 8,1 [< 0,1; 50,5] Dexamethason: 8,1 [0,3; 50,5]	– Pomalidomid: 4,4 [0,3; 47,8] Dexamethason: 4,2 [< 0,1; 39,4]
Mittelwert (SD)	Elotuzumab: 12,3 (k. A.) Pomalidomid: 12,6 (k. A.) Dexamethason: 12,6 (k. A.)	– Pomalidomid: 7,8 (k. A.) Dexamethason: 6,8 (k. A.)
Beobachtungsdauer [Monate]	N = 60	N = 57
Gesamtüberleben ^b		
Median [Min; Max]	26,5 [0,5; 52,0]	16,7 [0,6; 52,2]
Mittelwert (SD)	27,1 (17,0)	21,0 (16,3)
Morbidität ^c	k. A.	k. A.
gesundheitsbezogene Lebensqualität	keine Daten vorhanden ^d	
Nebenwirkungen ^e	k. A.	k. A.
a. Für die Behandlungsdauer werden nur die Patientinnen und Patienten ausgewertet, die eine Behandlung erhalten haben. b. Der pU macht keine Angaben zur Methodik der Bestimmung der Beobachtungsdauern. c. Die Beobachtung sollte laut Studienunterlagen für die Endpunkte zur Morbidität analog zum Endpunkt Gesamtüberleben bis zum Tod erfolgen, siehe Tabelle 8. Den Angaben in Modul 4 B nach ist die Beobachtungsdauer analog zum Gesamtüberleben. d. Der pU ordnet die Subskalen Activity Interference, Affective Interference und Symptom Interference des MDASI-MM der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu (siehe Abschnitt 2.4.1). e. Laut Studienprotokoll und Modul 4 B wurden Nebenwirkungen (mit Ausnahme von weiteren Primärtumoren) bis 60 Tage nach Ende der Behandlung erfasst. k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; 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 innerhalb der Therapiearme sind jedoch gering. Die mediane sowie die mittlere Behandlungsdauer zwischen den Armen können daher jeweils sinnvoll miteinander verglichen werden. Der pU macht nur zur Beobachtungsdauer des Endpunkts Gesamtüberleben konkrete Angaben. Für UEs (mit Ausnahme von weiteren Primärtumoren) 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 60 % der Beobachtungsdauer im Interventionsarm beträgt. Für alle anderen patientenrelevanten Endpunkte wurde in den Studienunterlagen beschrieben, dass sie

analog zum Gesamtüberleben bis zum Tod nachbeobachtet werden; ihre konkreten Beobachtungsdauern berichtet der pU allerdings nicht.

Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu systemischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^a	
	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason	Pomalidomid + Dexamethason
	N = 60	N = 57
ELOQUENT-3		
Gesamt	42 (70,0)	39 (68,4)
Dexamethason	37 (61,7)	37 (64,9)
Daratumumab	26 (43,3)	25 (43,9)
Carfilzomib	18 (30,0)	16 (28,1)
Cyclophosphamid	15 (25,0)	14 (24,6)
Bortezomib	11 (18,3)	11 (19,3)
Lenalidomid	11 (18,3)	8 (14,0)
Pomalidomid	9 (15,0)	10 (17,5)
Bendamustin	7 (11,7)	7 (12,3)
Isatuximab	6 (10,0)	3 (5,3)
Prednison	5 (8,3)	1 (1,8)
Melphalan	4 (6,7)	4 (7,0)
Doxorubicin	3 (5,0)	3 (5,3)
Etoposid	3 (5,0)	3 (5,3)
Antineoplastische Prüfpräparate	3 (5,0)	6 (10,5)
Ixazomib	3 (5,0)	1 (1,8)
Prednisolon	2 (3,3)	1 (1,8)
Thalidomid	2 (3,3)	2 (3,5)
antilymphozytische Immunglobuline	1 (1,7)	0 (0,0)
Carmustin	1 (1,7)	0 (0,0)
Cisplatin	1 (1,7)	1 (1,8)
Kortikosteroide	1 (1,7)	0 (0,0)
Spender-Lymphozyten-Infusion	1 (1,7)	1 (1,8)
Elotuzumab	1 (1,7)	5 (8,8)
Fludarabin	1 (1,7)	1 (1,8)
Immunologisches Prüfpräparat	1 (1,7)	2 (3,5)
Panobinostat	1 (1,7)	2 (3,5)
Selinexor	1 (1,7)	2 (3,5)
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)
Clarithromycin	0 (0,0)	1 (1,8)
Gemcitabin	0 (0,0)	1 (1,8)
Nivolumab	0 (0,0)	1 (1,8)
Venetoclax	0 (0,0)	1 (1,8)

Tabelle 11: Angaben zu systemischen Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrsseitige Tabelle)

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) ^a	
	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason	Pomalidomid + Dexamethason
	N = 60	N = 57
a. Es ist möglich, dass Patientinnen und Patienten mit mehr als einem Wirkstoff behandelt wurden		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit systemischer Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Insgesamt war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Folgebehandlung des multiplen Myeloms im Interventionsarm und im Vergleichsarm im vorliegenden 3. Datenschnitt ähnlich hoch (70,0 % vs. 68,4 %). Dies ist insofern plausibel, als zum 3. Datenschnitt etwa 95 % der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen die Behandlung beendet haben (siehe Tabelle 9). Dabei sind die Anteile der meisten Therapien in beiden Armen vergleichbar.

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 Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [20] können Wirkstoffe nach vorausgegangenen Therapieversuchen bei guter Verträglichkeit und Ansprechen in späten Therapielinien erneut angewendet werden. Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts entsprach der Anteil von Patientinnen und Patienten, die auf eine Vortherapie mit Lenalidomid und / oder Proteasom-Inhibitor zunächst ein Ansprechen zeigten, bevor sie ein Rezidiv erlitten, etwa der Verteilung der Folgetherapien. Im Unterschied dazu geht aus den nun vorliegenden Daten hervor, dass der Anteil der Patientinnen und Patienten, die in der Folgetherapie mit Lenalidomid und / oder Proteasom-Inhibitor behandelt wurden, größer ist als der Anteil der Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn nicht bereits refraktär auf diese Therapien waren. So erhielten zum Beispiel im Interventionsarm 18,3 % der Patientinnen und Patienten in der Folgetherapie Lenalidomid, obwohl bei Studieneinschluss bei 90,0 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm eine Therapierefraktarität auf Lenalidomid beobachtet wurde.

Obwohl in der Studie ELOQUENT-3 kein Wechsel vom Vergleichsarm in den Interventionsarm möglich war, erhielten 9 % der Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm als Folgetherapie Elotuzumab, während dies nur auf ca. 2 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm zutrifft. Aus den vom pU vorgelegten Daten geht allerdings nicht hervor, in welcher Kombination Elotuzumab eingesetzt wurde. Die Anwendung in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nach mindestens 1 vorangegangenen Therapie ebenfalls zugelassen. Die jeweiligen Anteile an Patientinnen und

Patienten, die als Teil der Folgetherapie Pomalidomid erhielten, war zwischen den Armen vergleichbar (15,0 % vs. 17,5 %).

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	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger 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 für 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 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial 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.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- 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 des 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)
 - Gesamtrate der Abbrüche wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

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)	Symptom schwere (MDASI-MM Total Symptom Severity)	Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI-MM Symptom Interference)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)	Spezifische UEs
ELOQUENT-3	ja	ja	ja	ja	nein ^a	ja	ja	ja	nein ^b
a. Endpunkt nicht erhoben (Der pU ordnet die Subskalen Activity Interference, Affective Interference und Symptom Interference des MDASI-MM der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu, siehe Abschnitt 2.4.1.) b. Es wurden keine spezifischen UEs identifiziert. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 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									

Anmerkungen zu den eingeschlossenen Endpunkten und Analysen

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der pU legt für die VAS des EQ-5D als Hauptanalyse stetige Auswertungen (Mittelwertdifferenz gegenüber Studienbeginn) vor. Zusätzlich zur Hauptanalyse mittels MMRM legt er Responderanalysen sowohl der Zeit bis zur ersten Verschlechterung als auch der Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung um 7 Punkte, 10 Punkte und 15 Punkte vor.

Die Auswertungen mit einem Schwellenwert von 7 Punkten und von 10 Punkten werden für die Dossierbewertung nicht herangezogen. Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [24,25] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite).

Die vom pU vorgelegten Responderanalysen zur VAS des EQ-5D mit einem Schwellenwert von 7 Punkten und von 10 Punkten sind in Anhang D ergänzend dargestellt.

Die Auswertungen mit einem Schwellenwert von 15 Punkten entsprechen den oben genannten Anforderungen und werden daher in die Bewertung einbezogen.

Eine dauerhafte Verschlechterung definiert der pU als Verschlechterung um mindestens die Responseschwelle ausgehend vom Ausgangswert und ohne anschließende Verbesserung zurück auf einen Wert oberhalb der Responseschwelle. Da der pU aber weder eine exakte Beschreibung der Operationalisierung der dauerhaften Verschlechterung liefert noch eine genaue Beschreibung des Zensierungsschemas, wird die Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung nicht herangezogen.

Dementsprechend werden in der vorliegenden Nutzenbewertung Responderanalysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 15 Punkte (entspricht 15 % der Skalenspannweite) herangezogen.

Symptomatik (MDASI-MM)

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. Wie bereits in der vorherigen Bewertung A19-80 [17] werden für die Symptomschwere und für die Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome die jeweiligen Gesamtscores aller Items (Total Symptom Severity und Symptom Interference) in die Bewertung eingeschlossen und der Endpunktkategorie Morbidität zugeordnet. Analog zum Vorgehen bei der EQ-5D VAS werden die Analysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um $\geq 1,5$ Punkte (entsprechend 15 % der Skalenspannweite der einzelnen Subskalen des MDASI-MM) herangezogen.

Nebenwirkungen

Für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen hat der pU die bevorzugten Begriffe (PTs) Progression einer bösartigen Neubildung, Knochenmetastasen, Plasmazelleukämie und Plasmazellmyelom ausgeschlossen, da sie mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung zuzuschreiben sind. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

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)	Abbruch wegen UEs	Spezifische UEs
ELOQUENT-3	N	N	H ^{a, b}	H ^{a, b}	H ^{a, b}	– ^c	H ^b	H ^b	H ^d	–
a. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkt b. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen; unterschiedlich lange Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen c. Endpunkt nicht erhoben (Der pU ordnet die Subskalen Activity Interference, Affective Interference und Symptom Interference des MDASI-MM der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu, siehe Abschnitt 2.4.1.) d. fehlende Verblindung bei subjektiver Entscheidung zum Therapieabbruch CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 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 Fragebogen 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 2.3.2). Der pU schätzt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten aufgrund des offenen Studiendesigns 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. Aus diesem Grund schätzt der pU das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu diesen Endpunkten ebenfalls als hoch ein.

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.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst 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-Kurven für die Endpunkte Gesamtüberleben, schwere UEs, SUEs und Therapieabbruch wegen UE sind in Anhang B dargestellt. Zu den Morbiditätseindpunkten liegen keine Kaplan-Meier-Kurven vor.

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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	29,80 [22,87; 45,67] 37 (61,7)	57	17,41 [13,83; 27,70] 41 (71,9)	0,59 [0,37; 0,93]; 0,022 ^b
Morbidität					
Gesundheitszustand					
EQ-5D VAS ^c	60	6,51 [2,79; n. b.] 29 (48,3)	57	3,75 [1,91; n. b.] 25 (43,9)	0,95 [0,53; 1,70]; 0,871
Symptomschwere					
MDASI-MM Total Symptom Severity ^d	60	24,90 [6,31; n. b.] 23 (38,3)	57	16,43 [7,43; 34,37] 16 (28,1)	0,995 [0,50; 1,99]; 0,989
Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome					
MDASI-MM Symptom Interference ^d	60	4,70 [2,83; 11,10] 32 (53,3)	57	4,67 [1,91; 32,92] 22 (38,6)	1,18 [0,66; 2,11]; 0,576
Nebenwirkungen^e					
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] 41 (68,3)	55	7,23 [3,32; 40,25] 29 (52,7)	0,98 [0,59; 1,63]; 0,936
schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 3)	60	3,19 [0,72; 10,12] 43 (71,7)	55	0,72 [0,69; 2,00] 44 (80,0)	0,62 [0,40; 0,97]; 0,036
Abbruch wegen UEs ^{f, g}	60	n. e. [n. b.; n. b.] 11 (18,3)	55	n. e. [40,25; n. b.] 12 (21,8)	0,66 [0,29; 1,52]; 0,326

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

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
<p>a. HR, KI und p-Wert (wenn nicht anders angegeben): Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2–3 vs. ≥ 4) und Krankheitsstadium zu Studienbeginn nach ISS (I–II vs. III).</p> <p>b. p-Wert: Log-Rank-Test stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2–3 vs. ≥ 4) und Krankheitsstadium zu Studienbeginn nach ISS (I–II vs. III).</p> <p>c. Zeit bis zur ersten Verschlechterung; definiert als eine Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (entspricht 15 % der Skalenspannweite [Skalenspannweite 0–100])</p> <p>d. Zeit bis zur ersten Verschlechterung; definiert als eine Zunahme des Scores um ≥ 1,5 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert (entspricht 15 % der Skalenspannweite [Skalenspannweite 0–10])</p> <p>e. Erhebung erfolgte bis 60 Tage nach Behandlungsende; folgende PTs, die eine Progression des multiplen Myeloms darstellen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt: Progression einer bösartigen Neubildung, Knochenmetastasen, Plasmazellleukämie, Plasmazellmyelom.</p> <p>f. Abbruch von ≥ 1 Wirkstoffkomponente</p> <p>g. Zwischen den 3 Datenschnitten der Studie ELOQUENT-3 bestehen nicht erklärte kleinere Diskrepanzen in den Daten zu Abbrüchen wegen UEs auf Ebene der SOCs und PTs. Es wird nicht davon ausgegangen, dass diese Abweichungen relevante Auswirkungen haben.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; ISS: International Staging System; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis und für alle anderen relevanten Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason. Allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal vorangegangene Stammzelltransplantation (ja / nein) (siehe Abschnitt 2.4.4). Bei Patientinnen und Patienten, die zuvor keine Stammzelltransplantation erhalten haben, ergibt sich daraus ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber der

zweckmäßigen Vergleichstherapie. Bei Patientinnen und Patienten, die zuvor eine Stammzelltransplantation erhalten haben, ergibt sich kein Hinweis auf 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.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Symptomatik

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

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 weicht der Einschätzung des pU ab, der die Beeinträchtigung durch Symptome der Erkrankung, gemessen anhand des Symptom Interference Scores des MDASI-MM, der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zuordnet (siehe Abschnitt 2.4.1).

Nebenwirkungen

Für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen hat der pU die bevorzugten Begriffe (PTs) Progression einer bösartigen Neubildung, Knochenmetastasen, Plasmazelleukämie und Plasmazellmyelom ausgeschlossen, da sie mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung zuzuschreiben sind. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass in den vorliegenden Auswertungen zu UEs weitere PTs erfasst werden, die auch Symptome und Komplikationen der Grunderkrankung darstellen können. Hinsichtlich der Gesamtraten der SUEs, der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und der Abbrüche wegen UEs ist unklar, inwieweit diese Ereignisse die Ergebnisse relevant beeinflussen. Für die Darstellung der Ereignisse zu häufigen UEs siehe Anhang C.

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 höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason. Allerdings gibt es eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (siehe Abschnitt 2.4.4). 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 höheren oder geringeren Schaden von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Gesamtpopulation einen Anhaltspunkt für 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 höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 75 vs. ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Krankheitsstadium zu Studienbeginn gemäß ISS (I bis II vs. III)
- Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2 bis 3 vs. ≥ 4)
- vorangegangene Stammzelltherapie (ja vs. nein)

Die entsprechenden Subgruppenanalysen waren für den Endpunkt Gesamtüberleben und für Endpunkte zu Nebenwirkungen (hier nur die Merkmale Geschlecht und Anzahl der vorangegangenen Therapielinien) prädefiniert. Der pU legt jedoch für alle betrachteten Endpunkte post hoc Subgruppenanalysen zu den oben genannten Merkmalen vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus 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 16 stellt die relevanten Ergebnisse für Subgruppen dar.

Tabelle 16: Subgruppen (Mortalität, 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] ^a	p- Wert ^b
ELOQUENT-3						
Gesamtüberleben						
vorangegangene Stammzelltherapie						
ja	31	26,64 [18,04; 34,14] 23 (74,2)	33	27,70 [13,83; 37,13] 21 (63,6)	1,05 [0,58; 1,90]	0,865
nein	29	48,59 [15,70; n. b.] 14 (48,3)	24	14,62 [6,80; 16,89] 20 (83,3)	0,33 [0,16; 0,67]	0,001
Gesamt					Interaktion ^c :	0,008
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^d						
Anzahl der vorangegangenen Therapielinien						
2–3	35	7,89 [1,54; 24,11] 22 (62,9)	35	0,72 [0,62; 1,41] 31 (88,6)	0,38 [0,22; 0,69]	0,001
≥ 4	25	0,79 [0,49; 6,47] 21 (84,0)	20	2,40 [0,49; 12,85] 13 (65,0)	1,26 [0,62; 2,54]	0,523
Gesamt					Interaktion ^c :	0,007
a. HR und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell b. p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test c. p-Wert aus Interaktionstestung im unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Subgruppenmerkmal als Kovariate und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal d. Erhebung erfolgte bis 60 Tage nach Behandlungsende; folgende PTs, die eine Progression des multiplen Myeloms darstellen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt: Progression einer bösartigen Neubildung, Knochenmetastasen, Plasmazellleukämie, Plasmazellmyelom. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie, UE: unerwünschtes Ereignis						

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal vorangegangene Stammzelltransplantation (ja/nein).

Für Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Stammzelltherapie zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Vorteil von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Für Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Stammzelltherapie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Hinweis auf einen Zusatznutzen 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.

Nebenwirkungen

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) 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 höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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 [24].

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 17).

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben		
vorangegangene Stammzelltherapie		
ja	26,64 vs. 27,70 Monate HR: 1,05 [0,58; 1,90]; p = 0,865	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
nein	48,59 vs. 14,62 Monate HR: 0,33 [0,16; 0,67]; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI _o < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	6,51 vs. 3,75 Monate HR: 0,95 [0,53; 1,70]; p = 0,871	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomschwere (MDASI-MM Total Symptom Severity)	24,90 vs. 16,43 Monate HR: 0,995 [0,50; 1,99]; p = 0,989	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Beeinträchtigung des alltäglichen Lebens durch Symptome (MDASI-MM Symptom Interference)	4,70 vs. 4,67 Monate HR: 1,18 [0,66; 2,11]; p = 0,576	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
keine Daten vorhanden ^c		
Nebenwirkungen		
SUEs	9,20 vs. 7,23 Monate HR: 0,98 [0,59; 1,63]; p = 0,936	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 3) Anzahl der vorangegangenen Therapielinien 2–3	7,89 vs. 0,72 Monate HR: 0,38 [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	
Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente)	n. e. vs. n. e. HR: 0,66 [0,29; 1,52]; p = 0,326	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>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) c. Der pU ordnet die Subskalen Activity Interference, Affective Interference und Symptom Interference des MDASI-MM der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu (siehe Abschnitt 2.4.1).</p> <p>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; MDASI-MM: M. D. Anderson Symptom Inventory – Multiple Myeloma; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ vorangegangene Stammzelltherapie (nein): Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (2–3): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich 	
Im Dossier des pU liegen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Der pU ordnet die Subskalen Activity Interference, Affective Interference und Symptom Interference des MDASI-MM der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zu (siehe Abschnitt 2.4.1).	
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MDASI-MM: M. D. Anderson Symptom Inventory – Multiple Myeloma; 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, jeweils nur für Teilpopulationen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich für Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Stammzelltherapie ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich für Patientinnen und Patienten mit 2 bis 3 vorangegangenen Therapielinien ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden.

Eine zusammenfassende Interpretation der Ergebnisse unter Berücksichtigung beider Effektmodifikationen für die 2 Endpunkte ist auf Basis der vorliegenden Informationen nicht sinnvoll möglich. Aufgrund des tödlichen Verlaufs der Erkrankung wird dem Endpunkt Gesamtüberleben in der vorliegenden Situation ein größerer Stellenwert zugeschrieben, sodass dieser Endpunkt vorrangig betrachtet wird. Dies hat zur Folge, dass für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen ausschließlich das Merkmal vorangegangene Stammzelltransplantation (ja/nein) aufgrund der Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben herangezogen 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 und keine vorangegangene Stammzelltherapie erhalten haben, einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Patientinnen und Patienten, die eine vorangegangene Stammzelltherapie erhalten haben, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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 	Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Stammzelltherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 	Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Stammzelltherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
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. b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für alle Patientinnen und Patienten unabhängig von einer vorangegangenen Stammzelltherapie 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.

Ergänzender Hinweis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat nach Dossiereinreichung die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert. Die Änderung umfasst die Aufnahme von Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin als weitere Option für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde die ursprünglich festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie zugrunde gelegt. Die Anwendung der geänderten zweckmäßigen Vergleichstherapie hätte keine Auswirkungen auf die Relevanz der im Rahmen dieser Nutzenbewertung herangezogenen Daten.

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

Die Erkrankung des multiplen Myeloms stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [22]. Demnach ist Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason im vorliegenden 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, 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 Tragenden Gründe des G-BA zu Elotuzumab aus dem Jahr 2020 [3]. Darin ist für das Jahr 2019 eine Anzahl von 2470 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation angegeben.

Anschließend zieht der pU Angaben des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) für den Diagnosecode C90 (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), heran [26]. Aus den Angaben zu den 10-Jahres-Prävalenzen der Jahre 2012 und 2017 (Datenstand: 16.03.2021) berechnet der pU eine mittlere jährliche Steigerungsrate von 2,40 %. Diese wendet der pU auf die oben genannte Anzahl über 2 Jahre an und weist somit eine Anzahl von 2590 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2021 in der GKV-Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Heranziehen der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus dem abgeschlossenen Verfahren zu Elotuzumab ist nachvollziehbar, da es sich im vorliegenden Verfahren um das gleiche Anwendungsgebiet handelt.

Die vom pU zugrunde gelegte Anzahl von 2470 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus den Tragenden Gründen zu Elotuzumab [3] stimmt mit der Anzahl aus dem zugehörigen Dossier zu Elotuzumab überein [1]. Zusammenfassend kann diese Anzahl für das Jahr 2019 als in der Größenordnung plausibel angesehen werden [17].

Es bestehen Unsicherheiten zur Steigerungsrate aufgrund neu eingeführter Behandlungsoptionen. Es wird begrüßt, dass auch der pU diese Unsicherheiten nennt, wobei er davon ausgeht, dass die Steigerungsrate von 2,40 % einen adäquaten Mittelwert abbildet.

Zusammenfassend kann trotz der Unsicherheiten die Anzahl von 2590 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2021 in der GKV-Zielpopulation als in der Größenordnung plausibel angesehen werden.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt auf Basis von Angaben zu den Jahren 2012 und 2017 für die Erkrankungen mit dem Diagnosecode C90 gemäß ICD-10 mittlere jährliche Steigerungsraten von

- 0,11 % für die Inzidenz,
- 1,42 % für die 5-Jahres-Prävalenz und
- 2,40 % für die 10-Jahres-Prävalenz

an. Diese Steigerungsraten nimmt er ebenfalls für die Jahre bis 2027 an.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 20 in Verbindung mit Tabelle 21.

In der Nutzenbewertung wurden Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5.2). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in die Subgruppen ohne bzw. mit vorangegangener Stammzelltherapie unterteilt. Zu Anteilen dieser Subgruppen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

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 [22,23,27-30].

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 [27].

Da für alle weiteren Kombinationstherapien in den Fachinformationen [22,23,28-30] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU. Dabei ist Folgendes zu beachten:

- Der pU rundet die Anzahl der Zyklen bzw. Behandlungstage pro Jahr auf ganze Zahlen ab.
- Für Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason veranschlagt der pU 13 Behandlungszyklen pro Jahr. Allerdings sollte eine über 18 Zyklen hinausgehende Behandlung gemäß Fachinformation [29] auf Basis einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason sowie von der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [22,23,27-30], wobei

- der pU für Lenalidomid und Pomalidomid (jeweils in Kombination mit Dexamethason) die Initialdosis für die gesamte Behandlungsdauer veranschlagt und
- der pU nicht berücksichtigt, dass sich für Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason sowie für die Kombinationen mit Daratumumab jeweils die Dosis und / oder das Behandlungsschema von Dexamethason zwischen der Altersgruppe bis 75 Jahre und der Altersgruppe über 75 Jahre unterscheidet [23,30].

Der Verbrauch von Daratumumab als intravenöse Darreichungsform und von Elotuzumab richtet sich nach dem Körpergewicht [22,30], der von Bortezomib und Carfilzomib nach der Körperoberfläche [27,29]. Der pU legt für seine Berechnungen die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [31] zugrunde.

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 [22] und dadurch geringe Kostenunterschiede entstehen.

Für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason und für Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im 1. Behandlungsjahr veranschlagt der pU für Dexamethason nicht die wirtschaftlichste Packungsgröße. Der Grund hierfür ist, dass die Behandlung mit Dexamethason zeitlich begrenzt ist [27,30] und durch Packungen mit geringerer Stückzahl bei geringerem Verwurf niedrigere Kosten entstehen.

Für Daratumumab steht mit der subkutanen Darreichungsform eine wirtschaftlichere Packung als die vom pU veranschlagten Packungen zur intravenösen Darreichungsform zur Verfügung.

Für die orale Verabreichung von Dexamethason zieht der pU teilweise halbe 40 mg-Tabletten zum Erreichen der Wirkstärke von 20 mg heran. Werden stattdessen ausschließlich ganze Tabletten mit 20 mg Dexamethason herangezogen, so führt dies teilweise zu geringfügig höheren Kosten.

Der Verbrauch für Prä- bzw. Postmedikationen wird in 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 15.06.2021 wieder.

Die Kosten der Prä- bzw. Postmedikation werden in 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 [22,30] entnimmt. Die Angaben des pU zum Verbrauch und zu den Kosten der Prä- bzw. Postmedikation sind weitgehend nachvollziehbar.

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) [22,23,27-30], die der pU jedoch nicht veranschlagt.

Der pU weist die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe korrekt für die von ihm veranschlagten Präparate aus.

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 22 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 sowie (für Kombinationstherapien, die Elotuzumab, Bortezomib, Carfilzomib oder Daratumumab enthalten) Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe.

Arzneimittelkosten

Bei der vom pU (sofern zutreffend) vorgenommenen Rundung der Behandlungstage pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.1) sind trotz der in 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 – mit folgender Ausnahme: Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten für Kombinationstherapien, die Daratumumab enthalten, stellen Überschätzungen dar, da er für diesen Wirkstoff nicht die wirtschaftlichste Packung (subkutane Darreichungsform) heranzieht.

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und gemäß Hilfstaxe

Der pU veranschlagt für Kombinationstherapien, die Elotuzumab oder Daratumumab enthalten, Kosten der Prä- bzw. Postmedikation. Die zugehörigen Angaben des pU sind weitgehend nachvollziehbar.

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

Der pU schließt die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen gemäß Hilfstaxe korrekt in die von ihm berechneten Jahrestherapiekosten ein. Wird für Kombinationstherapien, die Daratumumab enthalten, die wirtschaftlichere Packung veranschlagt (siehe Abschnitt 3.2.2), so entstehen wegen subkutaner Injektion [32] niedrigere Kosten (betrifft die

Kombination mit Bortezomib und Dexamethason) bzw. entfallen Kosten (betrifft die Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason) 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 02/2021 etwa 18,3 % der Patientinnen und Patienten im Elotuzumabarm und 21,8 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Behandlung aufgrund von UE abgebrochen haben.

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 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
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 	Patientinnen und Patienten ohne vorangegangene Stammzelltherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
		Patientinnen und Patienten mit vorangegangener Stammzelltherapie: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
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. b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

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 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten	Kommentar
Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason	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, davon	2590 ^a	Der pU stützt sich bei der Bestimmung der angegebenen Anzahl auf die Tragenden Gründe des G-BA zu Elotuzumab aus dem Jahr 2020 [3]. Insgesamt ist die angegebene Anzahl in der Größenordnung plausibel.
	ohne vorangegangene Stammzelltherapie	keine Angabe	-
	mit vorangegangener Stammzelltherapie	keine Angabe	-
a. Angabe des pU G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^{a, b}	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) in € ^{a, b}	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason	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	bis 75 Jahre:	1. Jahr: 226,19–230,26 je Folgejahr: 154,77–157,55	1. Jahr: 1349,00 je Folgejahr: 923,00	bis 75 Jahre:	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sowie Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfs-taxe) sind (in der Größenordnung) plausibel. Für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt der pU lediglich Kosten der Begleitmedikation.
		1. Jahr: 199 443,75 je Folgejahr: 187 686,64			1. Jahr: 201 018,94– 201 023,01 je Folgejahr: 188 764,41– 188 767,19	
		über 75 Jahre:			über 75 Jahre:	
		1. Jahr: 199 347,04 je Folgejahr: 187 589,93			1. Jahr: 200 922,23– 200 926,30 je Folgejahr: 188 667,70– 188 670,48	

Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^{a, b}	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^{a, b}	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Bortezomib + Dexamethason	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 ^c	15 937,96– 31 828,23	0	1296,00– 2592,00	17 233,96– 34 420,23	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sowie Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) sind für das 1. Jahr in der Größenordnung plausibel. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU jedoch nicht veranschlagt. Je Folgejahr fallen keine Kosten an.
Lenalidomid + Dexamethason		1. Jahr: 101 906,03 je Folgejahr: 101 787,00	0	0	1. Jahr: 101 906,03 je Folgejahr: 101 787,00	Bei durchgehender Veranschlagung der Initialdosis sind die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sowie Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) (in der Größenordnung) plausibel. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU jedoch nicht veranschlagt.
Pomalidomid + Dexamethason		111 246,32	0	0	111 246,32	
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		1. Jahr: 189 976,35 je Folgejahr: 178 217,77	1. Jahr: 357,14–363,56 je Folgejahr: 309,51–315,09	1. Jahr: 2130,00 je Folgejahr: 1846,00	1. Jahr: 192 463,49– 192 469,91 je Folgejahr: 180 373,28– 180 378,86	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sowie Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) sind plausibel. Für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt der pU lediglich Kosten der Begleitmedikation.
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason		1. Jahr: 192 613,28 je Folgejahr: 164 464,16	0	1. Jahr: 6156,00 je Folgejahr: 4212,00	1. Jahr: 198 769,28 je Folgejahr: 168 676,16	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sowie Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) sind plausibel. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU jedoch nicht veranschlagt.

Tabelle 22: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehrseitige Tabelle)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^{a, b}	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^{a, b}	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Carfilzomib + Dexamethason	erwachsene Patientinnen und Patienten mit rezidiviertem und refraktärem	1. Jahr: 171 296,93 je Folgejahr: 174 124,85	0	6318,00	1. Jahr: 177 614,93 je Folgejahr: 180 442,85	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sowie Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) sind plausibel. Es entstehen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, die der pU jedoch nicht veranschlagt.
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason	multiple Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor, erhalten	1. Jahr: 238 373,19 je Folgejahr: 178 987,89	1. Jahr: 259,43–264,36 je Folgejahr: 141,19–143,97	1. Jahr: 1633,00 je Folgejahr: 923,00	1. Jahr: 240 265,62– 240 270,55 je Folgejahr: 180 052,08– 180 054,86	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten stellen Überschätzungen dar, da für Daratumumab mit der subkutanen Darreichungsform eine wirtschaftlichere Packung zur Verfügung steht als die vom pU veranschlagten Packungen zur intravenösen Darreichungsform. Durch die subkutane Injektion dieses Präparats können auch die Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) niedriger liegen als vom pU angegeben. Für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen veranschlagt der pU lediglich Kosten der Begleitmedikation.
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason	haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	1. Jahr: 156 615,48 je Folgejahr: 77 249,25	1. Jahr: 188,63–193,13 je Folgejahr: 110,81–113,59	1. Jahr: 4083,00 je Folgejahr: 923,00	1. Jahr: 160 887,11– 160 891,61 je Folgejahr: 78 283,06– 78 285,84	
<p>a. Angaben des pU b. eigene Berechnung (Summe) auf Basis der Angaben des pU zu den einzelnen Wirkstoffen c. Die Zulassung von Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason ist im vorliegenden Anwendungsgebiet beschränkt auf Patientinnen und Patienten, die Bortezomib in einer vorausgegangenen Therapie erhalten haben [23]. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

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. Bristol-Myers Squibb. Elotuzumab (EMPLICITI): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2019 [Zugriff: 06.09.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/496/#dossier>.
2. 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 – Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) [online]. 2020 [Zugriff: 01.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4241/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-490_BAnz.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Elotuzumab (neues Anwendungsgebiet: Multiples Myelom, Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason) [online]. 2020 [Zugriff: 01.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6478/2020-04-02_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-490_TrG.pdf.
4. 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]. 2019 [Zugriff: 01.07.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
6. Bristol-Myers Squibb. Elotuzumab; an open label, randomized phase 2 trial of pomalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed and refractory multiple myeloma; CA204125; Final Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2018.
7. Bristol-Myers Squibb. Elotuzumab; a open label, randomized phase 2 trial of pomalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed and refractory multiple myeloma; study CA204125; Addendum 01 [unveröffentlicht]. 2018.
8. Bristol-Myers Squibb. Elotuzumab; 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]. 2018.
9. Bristol-Myers Squibb. Elotuzumab; 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]. 2018.

10. Bristol-Myers Squibb. Elotuzumab; an open label, randomized phase 2 trial of pomalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed and refractory multiple myeloma; study CA204125; Addendum 03 to Final Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2021.
11. Bristol-Myers Squibb. Eine randomisierte Phase-2 Studie mit Pomalidomid / Dexamethason mit oder ohne Elotuzumab bei wiederkehrendem und refraktärem multiplen Myelom [online]. 2016 [Zugriff: 16.07.2021]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00010601>.
12. Bristol-Myers Squibb International Corporation. An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in relapsed and refractory Multiple Myeloma [online]. [Zugriff: 16.07.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003282-19.
13. Bristol-Myers Squibb. An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in relapsed and refractory Multiple Myeloma [online]. 2019 [Zugriff: 16.07.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163245>.
14. 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) [online]. 2020 [Zugriff: 16.07.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654132>.
15. Bristol-Myers Squibb. An Open Label, Randomized Phase 2 Trial of Pomalidomide/Dexamethasone With or Without Elotuzumab in relapsed and refractory Multiple Myeloma; Study CA204-125; Clinical Study Report Synopsis; Addendum #01; Addendum #02 [online]. 2019 [Zugriff: 09.07.2021]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>.
16. Dimopoulos MA, Dytfeld D, Grosicki S et al. Elotuzumab plus Pomalidomide and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2018; 379(19): 1811-1822. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1805762>.
17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elotuzumab (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2019 [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a19-80_elotuzumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elotuzumab (multiples Myelom) – Addendum zum Auftrag A19-80 [online]. 2020 [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a20-12_elotuzumab_addendum-zum-auftrag-a19-80_v1-0.pdf.
19. European Medicines Agency. Empliciti: Assessment report [online]. 2019 [Zugriff: 06.09.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/empliciti-h-c-003967-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

20. Wörmann B, Driessen C, Einsele H et al. Multiples Myelom [online]. 2018 [Zugriff: 01.09.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>.
21. Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2021; 32(3): 309-322. <https://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.014>.
22. Bristol Myers Squibb. Empliciti 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 28.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
23. Celgene. IMNOVID Hartkapseln [online]. 2020 [Zugriff: 30.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 01.07.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
26. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten; 10-Jahres-Prävalenz 2009 - 2017, Fallzahlen [online]. 2021 [Zugriff: 22.06.2021]. URL: <https://www.krebsdaten.de>.
27. Hexal. Bortezomib HEXAL 2,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 30.07.2021]. URL: <https://www.lauer-fischer.de/LF/default.aspx?p=12000>.
28. Celgene. REVLIMID Hartkapseln [online]. 2020 [Zugriff: 30.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
29. Amgen. Kyprolis 10 mg/30 mg/60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2021 [Zugriff: 30.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
30. Janssen. DARZALEX 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 30.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
31. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

32. Janssen. DARZALEX 1.800 mg Injektionslösung [online]. 2020 [Zugriff: 28.07.2021].
URL: <https://www.fachinfo.de>.

Anhang A Suchstrategien

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
elotuzumab OR BMS-901608 OR PDL-063 OR HuLuc-63

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
elotuzumab* OR BMS-901608 OR PDL-063 OR HuLuc-63

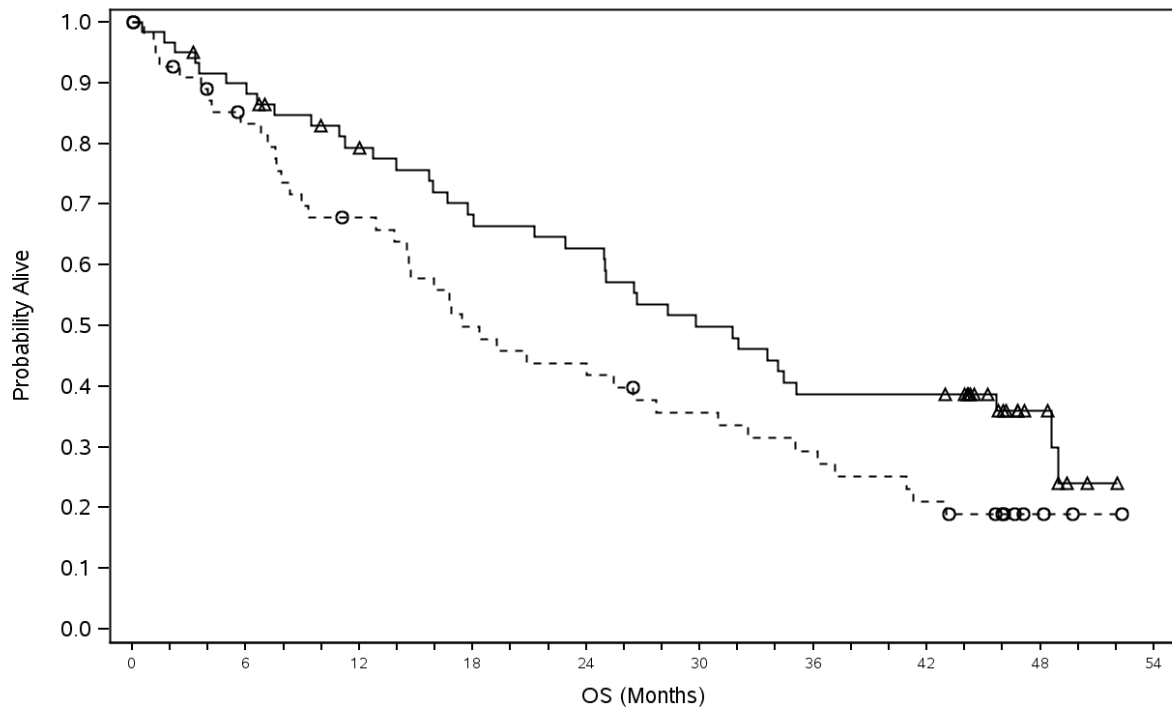
3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
elotuzumab OR BMS-901608 OR BMS901608 OR BMS 901608 OR PDL-063 OR PDL063 OR PDL 063 OR HuLuc-63 OR HuLuc63 OR HuLuc 63

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

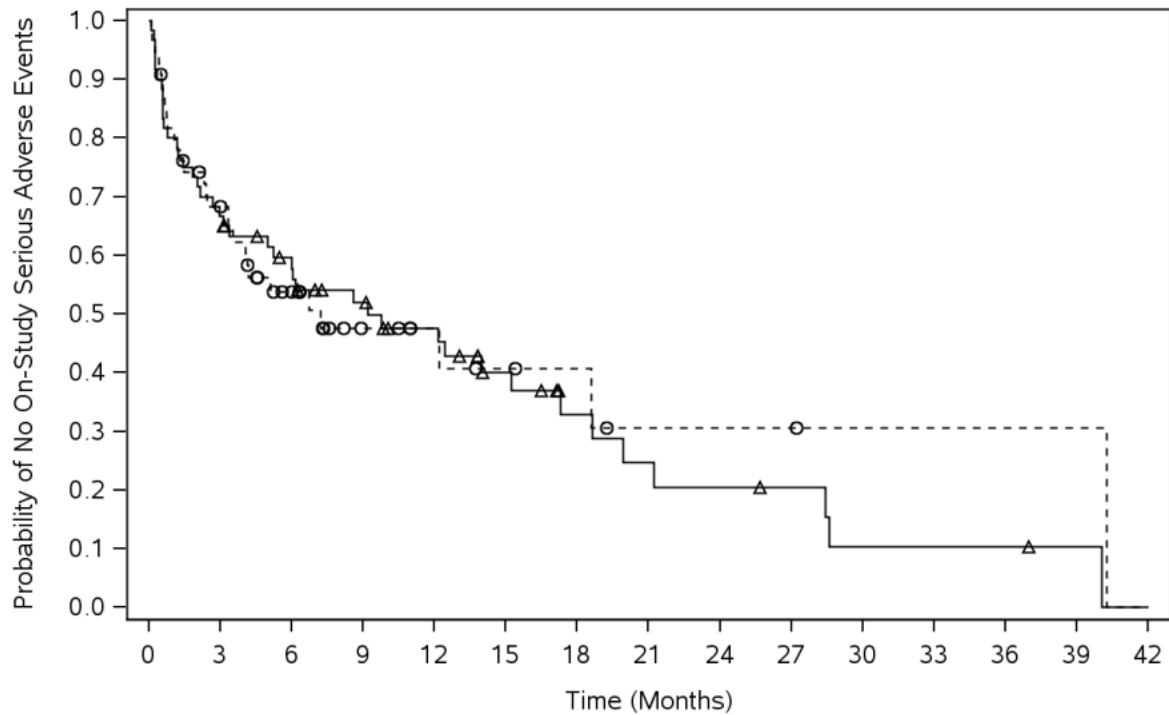


Number of Subjects at Risk

E-Pd	60	57	53	48	43	41	37	36	34	29	27	25	21	21	21	15	7	1	0
Pd	57	49	43	36	34	29	25	22	22	18	17	15	14	12	10	8	3	1	0

—▲— E-Pd (events: 37/60), median and 95% CI: 29.80 (22.87, 45.67)
 - -○- - Pd (events: 41/57), median and 95% CI: 17.41 (13.83, 27.70)
 Hazard Ratio (E-Pd vs. Pd) and 95% CI: 0.588 (0.371, 0.930), p-value: 0.0217

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben (Studie ELOQUENT-3, Datenschnitt vom 22.02.2021)



Number of Subjects at Risk

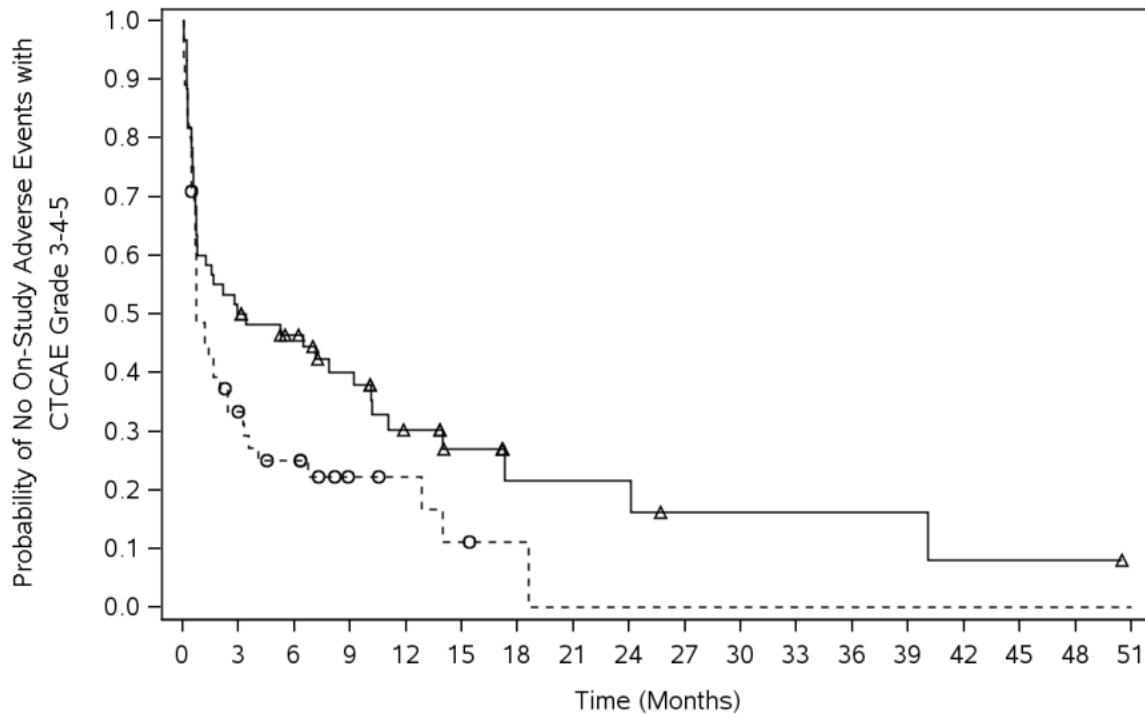
E-Pd	60	40	31	25	20	13	8	6	5	4	2	2	2	1	0
Pd	55	34	21	10	7	5	4	2	2	2	1	1	1	1	0

—▲— E-Pd (events: 41/60), median and 95% CI: 9.20 (3.35, 17.31)

--●-- Pd (events: 29/55), median and 95% CI: 7.23 (3.32, 40.25)

Hazard Ratio (E-Pd vs Pd) and 95% CI: 0.979 (0.588, 1.628)

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUEs (ohne Ereignisse, welche als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) (Studie ELOQUENT-3, Datenschnitt vom 22.02.2021)



Number of Subjects at Risk

E-Pd

60 30 24 18 11 7 4 4 4 2 2 2 2 2 1 1 1 0

Pd

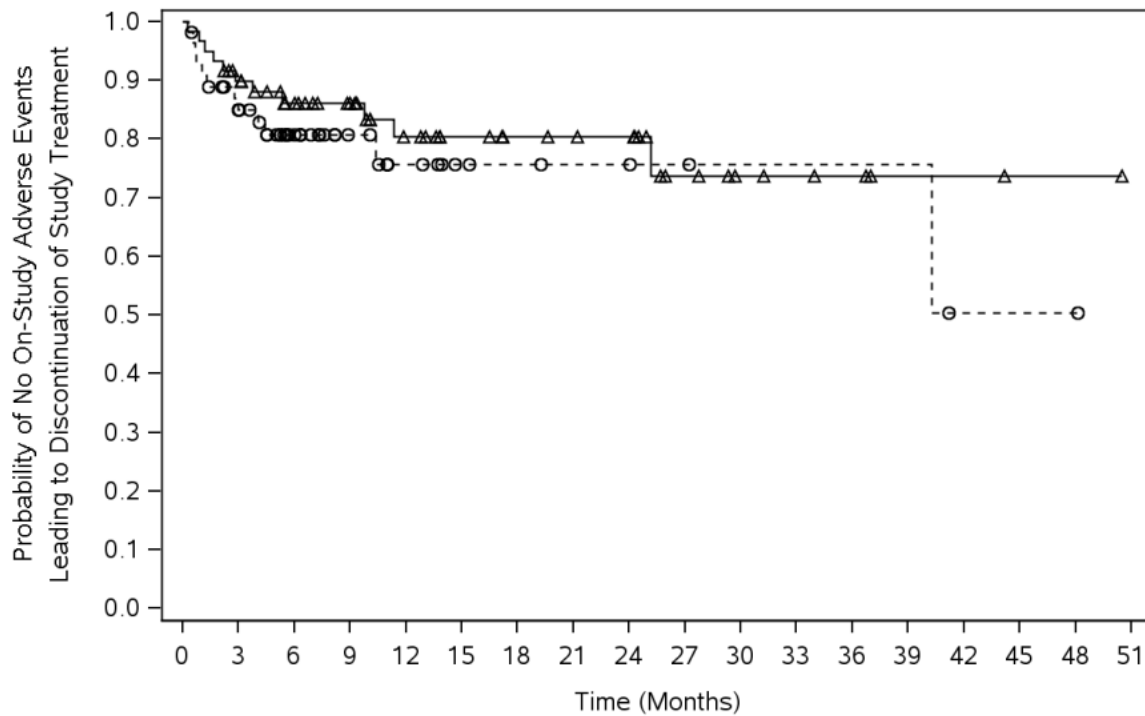
55 16 11 5 4 2 1 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0

—▲— E-Pd (events: 43/60), median and 95% CI: 3.19 (0.72, 10.12)

-○- Pd (events: 44/55), median and 95% CI: 0.72 (0.69, 2.00)

Hazard Ratio (E-Pd vs Pd) and 95% CI: 0.621 (0.399, 0.968)

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 , ohne Ereignisse, welche als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) (Studie ELOQUENT-3, Datenschnitt vom 22.02.2021)



Number of Subjects at Risk

E-Pd

60 51 41 34 26 21 18 17 16 9 6 5 4 2 2 1 1 0

Pd

55 42 28 17 11 7 6 5 5 4 3 3 3 3 1 1 1 0

—▲— E-Pd (events: 11/60), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)

-○-- Pd (events: 12/55), median and 95% CI: N.A. (40.25, N.A.)

Hazard Ratio (E-Pd vs Pd) and 95% CI: 0.660 (0.287, 1.520)

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UE (ohne Ereignisse, welche als Progression der Grunderkrankung gewertet wurden) (Studie ELOQUENT-3, Datenschnitt vom 22.02.2021)

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (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 (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) 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 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason N = 60	Pomalidomid + Dexamethason N = 55
ELOQUENT-3		
Gesamtrate UEs^c	58 (96,7)	53 (96,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	42 (70,0)	36 (65,5)
Nasopharyngitis	15 (25,0)	9 (16,4)
Atemwegsinfektion	12 (20,0)	6 (10,9)
Bronchitis	10 (16,7)	6 (10,9)
Infektion der oberen Atemwege	8 (13,3)	9 (16,4)
Pneumonie	6 (10,0)	7 (12,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	34 (56,7)	33 (60,0)
Anaemie	17 (28,3)	21 (38,2)
Neutropenie	16 (26,7)	17 (30,9)
Thrombozytopenie	10 (16,7)	11 (20,0)
Lymphopenie	6 (10,0)	1 (1,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	33 (55,0)	28 (50,9)
Fieber	12 (20,0)	15 (27,3)
Ermuedung	11 (18,3)	9 (16,4)
Oedem peripher	11 (18,3)	5 (9,1)
Asthenie	8 (13,3)	5 (9,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	33 (55,0)	24 (43,6)
Knochenschmerzen	11 (18,3)	5 (9,1)
Muskelspasmen	9 (15,0)	4 (7,3)
Rueckenschmerzen	6 (10,0)	5 (9,1)
Arthralgie	4 (6,7)	8 (14,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	29 (48,3)	21 (38,2)
Diarrhoe	15 (25,0)	7 (12,7)
Obstipation	14 (23,3)	6 (10,9)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	26 (43,3)	25 (45,5)
Hyperglykaemie	13 (21,7)	11 (20,0)
Hypokaliaemie	7 (11,7)	7 (12,7)
Appetit vermindert	6 (10,0)	4 (7,3)

Tabelle 23: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason N = 60	Pomalidomid + Dexamethason N = 55
	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	19 (31,7)
Dyspnoe	9 (15,0)	4 (7,3)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (28,3)	16 (29,1)
Psychiatrische Erkrankungen	16 (26,7)	12 (21,8)
Schlaflosigkeit	10 (16,7)	7 (12,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	13 (21,7)	12 (21,8)
Ausschlag	6 (10,0)	6 (10,9)
Untersuchungen	9 (15,0)	18 (32,7)
Kreatinin im Blut erhöht	4 (6,7)	6 (10,9)
Gefaesserkrankungen	9 (15,0)	5 (9,1)
Herzerkrankungen	7 (11,7)	7 (12,7)
Augenerkrankungen	7 (11,7)	3 (5,5)
Katarakt	6 (10,0)	0 (0,0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	7 (11,7)	10 (18,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (10,0)	11 (20,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (5,0)	13 (23,6)
Progression einer boesartigen Neubildung	1 (1,7)	7 (12,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdruese	3 (5,0)	6 (10,9)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Die Gesamtraten beziehen sich auf Ereignisse einschließlich solcher PT, die eine Progression des multiplen Myeloms darstellen. 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 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason N = 60	Pomalidomid + Dexamethason N = 55
ELOQUENT-3		
Gesamtrate SUEs^c	42 (70,0)	33 (60,0)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	25 (41,7)	15 (27,3)
Atemwegsinfektion	5 (8,3)	3 (5,5)
Pneumonie	4 (6,7)	5 (9,1)
Infektion der unteren Atemwege	3 (5,0)	1 (1,8)
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)
Herzkrankungen	4 (6,7)	4 (7,3)
Augenerkrankungen	4 (6,7)	0 (0,0)
Katarakt	3 (5,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (6,7)	1 (1,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (5,0)	6 (10,9)
Fieber	1 (1,7)	3 (5,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (5,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (5,0)	2 (3,6)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (3,3)	12 (21,8)
Progression einer boesartigen Neubildung	1 (1,7)	7 (12,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (3,3)	6 (10,9)
Akute Nierenschädigung	2 (3,3)	3 (5,5)
Nierenversagen	0 (0,0)	3 (5,5)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Die Gesamtraten beziehen sich auf Ereignisse einschließlich solcher PT, die eine Progression des multiplen Myeloms darstellen. 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 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich:
 Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige
 Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason N = 60	Pomalidomid + Dexamethason N = 55
ELOQUENT-3		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^c	44 (73,3)	45 (81,8)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	25 (41,7)	24 (43,6)
Neutropenie	9 (15,0)	15 (27,3)
Anaemie	7 (11,7)	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 parasitaere Erkrankungen	19 (31,7)	15 (27,3)
Pneumonie	4 (6,7)	6 (10,9)
Infektion der unteren Atemwege	3 (5,0)	0 (0,0)
Septischer Schock	2 (3,3)	3 (5,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	10 (16,7)	13 (23,6)
Hyperglykaemie	5 (8,3)	6 (10,9)
Hypokaliaemie	2 (3,3)	3 (5,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (13,3)	3 (5,5)
Augenerkrankungen	6 (10,0)	0 (0,0)
Katarakt	5 (8,3)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (10,0)	7 (12,7)
Herzkrankungen	5 (8,3)	4 (7,3)
Untersuchungen	4 (6,7)	8 (14,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	3 (5,0)	5 (9,1)
Thrombozytenzahl vermindert	3 (5,0)	3 (5,5)
Psychiatrische Erkrankungen	4 (6,7)	1 (1,8)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (5,0)	1 (1,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (5,0)	1 (1,8)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (5,0)	3 (5,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (3,3)	11 (20,0)
Progression einer boesartigen Neubildung	1 (1,7)	7 (12,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (1,7)	4 (7,3)

Tabelle 25: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason N = 60	Pomalidomid + Dexamethason N = 55
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen c. Die Gesamtraten beziehen sich auf Ereignisse einschließlich solcher PT, die eine Progression des multiplen Myeloms darstellen. 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 26: 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 = 55
ELOQUENT-3		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	11 (18,3)	13 (23,6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	5 (8,3)	1 (1,8)
Infektion der unteren Atemwege	1 (1,7)	0 (0,0)
Pneumokokkensepsis	1 (1,7)	0 (0,0)
Pneumonie	1 (1,7)	0 (0,0)
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie	1 (1,7)	0 (0,0)
Respiratory Syncytial Virus-Infektion	1 (1,7)	0 (0,0)
Septischer Schock	0 (0,0)	1 (1,8)
Herzkrankungen	1 (1,7)	1 (1,8)
Herzinsuffizienz	1 (1,7)	0 (0,0)
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)
Augenerkrankungen	1 (1,7)	0 (0,0)
Katarakt	1 (1,7)	0 (0,0)

Tabelle 26: 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 = 55
	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,7)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	1 (1,7)	0 (0,0)
Progression einer Erkrankung	0 (0,0)	1 (1,8)
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	1 (1,7)	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)
Gefaesserkrankungen	1 (1,7)	0 (0,0)
Periphere Ischaemie	1 (1,7)	0 (0,0)
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)
Stoffwechsel- und Ernahrungsstoerungen	0 (0,0)	2 (3,6)
Hyperkalzaemie	0 (0,0)	2 (3,6)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	3 (5,5)
Invasives Mammakarzinom	0 (0,0)	1 (1,8)
Neubildung der Lunge boesartig	0 (0,0)	1 (1,8)
Plasmazelleleukaemie	0 (0,0)	1 (1,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0 (0,0)	2 (3,6)
Akute Nierenschaedigung	0 (0,0)	1 (1,8)
Nierenversagen	0 (0,0)	1 (1,8)
a. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA uebernommen MedDRA: Medizinisches Woerterbuch fuer Aktivitaeten 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: unerwuenshtes Ereignis		

Anhang D Responderanalysen zum Endpunkt Gesundheitszustand

Tabelle 27: Ergebnisse (Morbidity, Zeit bis zum Ereignis – ergänzende Darstellung) – 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 ^a
	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					
Morbidity					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^b					
≥ 7 Punkte	60	2,8 [1,9; 5,6] 39 (65,0)	57	1,1 [1,0; 2,8] 36 (63,2)	0,73 [0,45; 1,21]; 0,220
≥ 10 Punkte	60	2,8 [1,9; 5,6] 39 (65,0)	57	1,1 [1,0; 2,9] 35 (61,4)	0,79 [0,48; 1,30]; 0,362
a. HR, KI und p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Anzahl der vorangegangenen Therapielinien und Krankheitsstadium zu Studienbeginn. b. Zeit bis zur ersten 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 E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (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 „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ 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 von Beziehungen“. 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	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. 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	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Herr Hans Josef van Lier, Plasmoytom / Multiples Myelom NRW	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, 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 einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

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