

IQWiG-Berichte – Nr. 458

**Elotuzumab
(multiples Myelom) –
Addendum zum Auftrag A16-32**

Addendum

Auftrag: A16-66
Version: 1.0
Stand: 09.11.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Elotuzumab (multiples Myelom) – Addendum zum Auftrag A16-32

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

11.10.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-66

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Katharina Biester
- Catharina Brockhaus
- Michaela Florina Kerekes
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Elotuzumab, Multiples Myelom, Nutzenbewertung

Keywords: Elotuzumab, Multiple Myeloma, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung der Studie ELOQUENT 2	2
2.1 Studiendesign und Studiencharakteristika.....	2
2.2 Darstellung der Ergebnisse	3
2.3 Zusammenfassung.....	17
3 Literatur	19
Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen	20
Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven zur Ergebnissen der Studie ELOQUENT 2 (sofern verfügbar)	26

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht der für die Bewertung verfügbaren Daten aus der Studie ELOQUENT 2 – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertem Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertem Dexamethason	3
Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason	5
Tabelle 3: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason	7
Tabelle 4: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason	7
Tabelle 5: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason	9
Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason.....	12
Tabelle 7: Subgruppen (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason	16
Tabelle 8: Positive und negative Effekte für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason	17
Tabelle 9: Häufige UE (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason	20
Tabelle 10: Häufige SUE (in der SOC oder im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason.....	23
Tabelle 11: Häufige UE mit CTACAE Grad 3 oder 4 (in der SOC oder im PT ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason	24
Tabelle 12: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason	25

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason (Datenschnitt 29.10.2015)	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BPI-SF	Brief Pain Inventory Short Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core Module 30
EORTC QLQ-MY20	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Multiple Myeloma Module
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MID	Minimally important Difference
MMRM	Mixed Model repeated Measures (gemischtes Modell mit wiederholten Messungen)
PFS	progressionsfreies Überleben
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 11.10.2016 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A16-32 (Elotuzumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der pU hat in seinem Dossier zu Elotuzumab [2] die Studie ELOQUENT 2 [3-7] vorgelegt. Die Studie wurde in der Dossierbewertung A16-32 als nicht relevant bewertet, da das Dosierungsschema im Kontrollarm der Studie ELOQUENT 2 sowohl in der Höhe der Dexamethason-Dosierung in den ersten 4 Behandlungszyklen (lediglich ein Drittel der vorgesehenen Dosis pro Zyklus) als auch aufgrund der generell fehlenden pulsierten Gabe deutlich von der Zulassung abweicht und somit nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie abbildet.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Auswertung der Studie ELOQUENT 2 sowie der nachgereichten Ergebnisse des 2. Datenschnitts (29.10.2015) zum Endpunktkomplex unerwünschte Ereignisse (UE) beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung der Studie ELOQUENT 2

In den folgenden Abschnitten wird auftragsgemäß die Studie ELOQUENT 2 ausgewertet.

2.1 Studiendesign und Studiencharakteristika

Tabellarische Darstellungen der Studien- und Interventionscharakteristika finden sich in Anhang A der Dossierbewertung zum Auftrag A16-32.

Die Studie ELOQUENT 2 ist eine multinationale, randomisierte, offene Studie. Es wurden vorbehandelte Patienten mit multiplen Myelom eingeschlossen, deren Erkrankung nach einer Vorbehandlung entweder refraktär war oder die ein Rezidiv hatten. Die eingeschlossene Population entspricht dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Elotuzumab.

In der Studie ELOQUENT 2 wurde Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason mit Lenalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason verglichen. Insgesamt wurden 646 Patienten eingeschlossen (Interventionsarm: N = 321; Kontrollarm: N = 325). Die Interventionen wurden bis auf Dexamethason im Kontrollarm zulassungsgemäß eingesetzt. Dexamethason wurde im Kontrollarm entgegen den Vorgaben der Zulassung von Lenalidomid [8] (die auch die Dexamethason-Dosierung vorgibt) niedrig dosiert und ohne pulsierte Gabe eingesetzt. Hierzu findet sich eine detaillierte Beschreibung in der Dossierbewertung zum Auftrag A16-32.

Die Behandlung erfolgte in der Studie ELOQUENT 2 bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten. Für die Planung der finalen Analyse lag der Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) zugrunde; sie ist nach 466 Ereignissen geplant. Eine prädefinierte Interimsanalyse zum Endpunkt PFS wurde durchgeführt als 70 % der geplanten Ereignisse aufgetreten waren und mindestens 2 Jahre nachdem der erste Patient in die Studie eingeschlossen wurde (Datenschnitt vom 29.10.2014). Zu diesem Zeitpunkt wurden auch die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen ausgewertet. Eine prädefinierte Interimsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde zum Datenschnitt vom 29.10.2015 durchgeführt. Die finale Analyse für den Endpunkt Gesamtüberleben wird laut Modul 4 des Dossiers im Oktober 2018 erwartet.

40,2 % der Patienten im Interventionsarm und 52,3 % der Patienten im Kontrollarm hatten zum 1. Datenschnitt nachfolgende systemische Therapien erhalten. Zum 2. Datenschnitt waren es jeweils 48,0 % und 58,2 %. Beim Zeitpunkt des 1. Datenschnitts war der häufigste Grund für eine solche nachfolgende systemische Therapie eine Krankheitsprogression (34,6 % vs. 42,5 %), für den Zeitpunkt des 2. Datenschnitts liegen hierzu keine Informationen vor.

2.2 Darstellung der Ergebnisse

Die mittlere Behandlungsdauer betrug zum 2. Datenschnitt (29.10.2015) im Interventionsarm 20,27 (Standardabweichung [SD]: 13,33) Monate (Median: 17,28 Monate) und im Kontrollarm 15,44 (SD: 11,81) Monate (Median: 12,45 Monate). Die mittlere Beobachtungsdauer (vermutlich für den Endpunkt Gesamtüberleben) betrug im Interventionsarm 28,56 (SD: 11,62) Monate (Median: 33,15 Monate) und im Kontrollarm 26,29 (SD: 12,77) Monate (Median: 31,84 Monate). Entsprechende Angaben für den 1. Datenschnitt liegen nur für die einzelnen Wirkstoffkomponenten, aber nicht für die Kombinationen insgesamt vor. Für die Endpunkte zur Morbidität endet die Beobachtung mit Behandlungsende, für UE-Endpunkte werden die Patienten bis 60 Tage nach Behandlungsende beobachtet.

Datenschnitte und Datenverfügbarkeit

Tabelle 1 zeigt, für welche Endpunkte Daten zu den einzelnen Datenschnitten vorliegen.

Tabelle 1: Übersicht der für die Bewertung verfügbaren Daten aus der Studie ELOQUENT 2 – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertem Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertem Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Datenschnitt 1 (29.10.2014)	Datenschnitt 2 (29.10.2015 für OS bzw. 10.08.2015 ^a für Nebenwirkungen)
ELOQUENT 2		
Mortalität		
Gesamtüberleben	ja	ja
Morbidität		
Krankheitsbedingte Schmerzen (BPI-SF)	ja	nein
Symptomskalen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20	ja	nein
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30 EORTC QLQ-MY20)	ja	nein
Nebenwirkungen		
SUE, schwere UE (CTCAE Grad 3 und 4)	ja	ja
Abbruch wegen UE	nein ^b	nein ^b
a: diskrepante Angabe für Zeitpunkt des Datenschnitts für Nebenwirkungen zwischen Datennachlieferung und Modul 4		
b: keine Angaben zum Abbruch aller Therapiekomponenten.		
BPI-SF: Brief Pain Inventory Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire- Core Module 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire- Multiple Myeloma Module; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus		

Außer für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen für alle patientenrelevanten Endpunkte Analysen zum 1. Datenschnitt vor. Für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen (bis auf Abbruch wegen UE) liegen zudem Daten zum 2. Datenschnitt vor. Für das vorliegende Addendum wird, wo möglich, der 2. Datenschnitt herangezogen.

Die Endpunkte zur Morbidität und zu Nebenwirkungen wurden bis zum Behandlungsende (z. B. aufgrund einer Progression) erhoben. Bis zum 1. Datenschnitt hatten im Interventionsarm ca. 60 % und im Kontrollarm ca. 71 % der Patienten einen Progress. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegen ausschließlich Auswertungen zum Abbruch mindestens einer Wirkstoffkomponente vor. Relevant für die Bewertung sind aber Auswertungen zum Abbruch aller Wirkstoffkomponenten einer Behandlungsgruppe.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 2 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason

Studie	E-Ld	Ld
Charakteristika		
Kategorie		
ELOQUENT 2	N ^a = 321	N ^a = 325
Alter [Jahre], MW (SD)	66,2 (9,3)	65,3 (10,3)
Geschlecht [w / m], %	40 / 60	41 / 59
Ethnie, n (%)		
weiß	264 (82,2)	280 (86,2)
asiatisch	33 (10,3)	31 (9,5)
schwarz / afroamerikanisch	13 (4,0)	10 (3,1)
andere / nicht berichtet	11 (3,4) ^b	4 (1,2) ^b
Myelomtyp, n (%)		
IgG	218 (67,9)	234 (72,0)
IgA	69 (21,5)	62 (19,1)
IgM	1 (0,3)	1 (0,3)
IgD	3 (0,9)	5 (1,5)
Leichtkettenkrankheit	27 (8,4)	20 (6,2)
biklonale Myelome	2 (0,6)	3 (0,9)
nicht klassifiziert	1 (0,3)	0 (0)
ISS Stage, n (%)		
I	141 (43,9)	138 (42,5)
II	102 (31,8)	105 (32,3)
III	66 (20,6)	68 (20,9)
nicht berichtet	12 (3,7)	14 (4,3)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], MW (SD)	52,1 (38,1)	50,6 (36,3)
ECOG PS, n (%)		
0	159 (49,5)	145 (44,6)
1	138 (43,0)	146 (44,9)
2	24 (7,5)	34 (10,5)
Anzahl vorangegangener Therapien, n (%)		
1	151 (47,0)	159 (48,9)
≥ 2	170 (53,0)	166 (51,1)
Vorangegangene Therapien mit IMiD, n (%)		
Keine	155 (48,3)	151 (46,5)
nur Thalidomid	150 (46,7)	153 (47,1)
Andere	16 (5,0)	21 (6,5)

(Fortsetzung)

Tabelle 2: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason (Fortsetzung)

Studie	E-Ld	Ld
Charakteristika		
Kategorie		
ELOQUENT 2	N ^a = 321	N ^a = 325
Vorangegangene nicht medikamentöse Therapien, n (%)		
Stammzellentransplantation	167 (52,0)	185 (56,9)
Strahlentherapie	90 (28,0)	61 (18,8)
Chirurgischer Eingriff	36 (11,2)	35 (10,8)
Therapieabbruch ^c 1. Datenschnitt, n (%)	206 (64,6)	250 (79,1)
Therapieabbruch ^c 2. Datenschnitt, n (%)	236 (74,0)	273 (86,4)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patienten.		
b: selbst berechnet		
c: Abbruch aller Therapiekomponenten.		
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; E-Ld: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason; k. A.: keine Angaben; Ig: Immun-globulin; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; ISS: International Staging System; Ld: Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Die Patientencharakteristika waren zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Die Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten wurden dem International Staging System (ISS)-Stage I und II zugeordnet und hatten einen Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) von 0 oder 1. Etwa die Hälfte der Patienten waren mit 2 oder mehr Therapien vorbehandelt. Die Therapie aller Kombinationspartner hatten im Kontrollarm zu beiden Datenschnitten etwas mehr Patienten als im Interventionsarm abgebrochen, wobei der Unterschied zwischen den Behandlungsrmen zum 1. Datenschnitt ähnlich dem zum 2. Datenschnitt war.

Tabelle 3 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 3: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ELOQUENT 2	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt.

Ergebnisse

Tabelle 4 zeigt das Verzerrungspotenzial für die patientenrelevanten Endpunkte.

Tabelle 4: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Krankheitsbedingte Schmerzen (BPI-SF)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30 Symptomskalen)	Symptomatik (EORTC QLQ-MY20 Symptomskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-MY20 Funktionsskalen)	SUE	Abbruch wegen UE	Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)
ELOQUENT 2	N	N	H ^{a,b}	H ^{a,c}	H ^{a,c}	H ^{a,c}	H ^{a,c}	H ^c	H ^{a,c}	H ^c
a: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung b: relevant hoher Anteil an nicht in die Auswertung eingegangener Patienten (> 10 %) c: unterschiedliche Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensierung BPI-SF: Brief Pain Inventory Short Form; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core Module 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Multiple Myeloma Module; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus										

Außer für das Gesamtüberleben liegt für alle Endpunkte ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Für den Endpunkt krankheitsbedingte Schmerzen liegt dies an der fehlenden Verblindung und einem relevant hohen Anteil an nicht in die Auswertung eingegangener Patienten. Für alle anderen Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial führen unterschiedliche Beobachtungszeiten bei potenziell informativer Zensierung und, außer für SUE und schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4), die fehlende Verblindung zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Tabelle 5 und Tabelle 6 fassen die Ergebnisse zum Vergleich der Kombination von Elotuzumab, Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason mit der Kombination von Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason zusammen. Die vom pU vorgelegten Daten wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Für die im vorliegenden Addendum betrachteten Datenschnitte liegt ausschließlich für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Kaplan-Meier-Kurve vor (siehe Anhang B).

Tabelle 5: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	E-Ld		Ld		E-Ld vs. Ld HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
ELOQUENT 2					
Mortalität (2. Datenschnitt (29.10.2015))					
Gesamtüberleben	321	43,7 [40,3; n. e.] 136 (42,4)	325	39,6 [33,3; n. e.] 159 (48,9)	0,77 [0,61; 0,97]; 0,026
Morbidität (1. Datenschnitt 29.10.2014)					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um 10 Punkte)					
Fatigue	321	1,9 [1,6; 2,3] 220 (68,5)	325	1,8 [1,5; 2,3] 219 (67,4)	0,89 [0,74; 1,08]; 0,238
Übelkeit / Erbrechen	321	6,0 [5,1; 7,8] 178 (55,5)	325	6,0 [4,0; 7,9] 173 (53,2)	0,95 [0,77; 1,17]; 0,630
Schmerzen	321	3,31 [2,4; 4,2] 215 (67,0)	325	2,0 [1,5; 3,0] 201 (61,8)	0,85 [0,70; 1,03]; 0,090
Dyspnoe	321	4,2 [3,3; 6,0] 195 (60,7)	325	3,4 [2,4; 4,2] 186 (57,2)	0,88 [0,72; 1,07]; 0,203
Schlaflosigkeit	321	2,8 [2,0; 4,2] 205 (63,9)	325	3,7 [2,6; 5,3] 186 (57,2)	1,04 [0,85; 1,27]; 0,719
Appetitlosigkeit	321	3,3 [2,5; 4,7] 205 (63,9)	325	4,1 [3,3; 5,8] 187 (57,5)	1,09 [0,89; 1,33]; 0,415
Obstipation	321	2,4 [2,1; 3,4] 197 (61,4)	325	2,4 [2,0; 3,3] 190 (58,5)	0,98 [0,80; 1,19]; 0,816
Diarrhö	321	5,0 [4,1; 5,6] 200 (62,3)	325	4,2 [3,5; 5,1] 189 (58,2)	0,98 [0,81; 1,20]; 0,874
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20, Verschlechterung um 10 Punkte)					
Krankheitssymptome	321	2,3 [1,6; 3,0] 209 (65,1)	325	1,8 [1,5; 2,8] 206 (63,4)	0,92 [0,76; 1,12]; 0,401
Nebenwirkungen der Behandlung	321	1,5 [1,4; 1,6] 233 (72,6)	325	1,4 [1,4; 1,5] 234 (72,0)	0,99 [0,82; 1,19]; 0,893

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	E-Ld		Ld		E-Ld vs. Ld HR [95 %-KI] ^a ; p-Wert ^b
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
ELOQUENT 2					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt 29.10.2014)					
EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen (Verschlechterung um 10 Punkte)					
Allgemeiner Gesundheitszustand	321	1,5 [1,4; 1,9] 226 (70,4)	325	1,5 [1,4; 1,9] 229 (70,5)	0,91 [0,76; 1,10]; 0,325
Körperliche Funktion	321	1,5 [1,4; 1,8] 232 (72,3)	325	1,7 [1,4; 2,3] 210 (64,6)	1,08 [0,90; 1,30]; 0,424
Rollenfunktion	321	2,3 [1,7; 3,3] 216 (67,3)	325	2,0 [1,6; 2,4] 202 (62,2)	0,95 [0,78; 1,15]; 0,599
Emotionale Funktion	321	1,8 [1,5; 2,3] 223 (69,5)	325	2,1 [1,6; 2,5] 201 (61,8)	1,03 [0,85; 1,25]; 0,751
Soziale Funktion	321	2,5 [1,8; 3,2] 206 (64,2)	325	2,3 [1,7; 2,6] 212 (65,2)	0,89 [0,74; 1,08]; 0,248
Kognitive Funktion	321	2,3 [1,7; 3,2] 210 (65,4)	325	3,2 [2,4; 3,5] 204 (62,8)	1,04 [0,86; 1,26]; 0,676
EORTC-QLQ-MY20 (Verschlechterung um 10 Punkte)					
Zukunftsperspektiven	321	3,3 [2,3; 5,4] 185 (57,6)	325	4,7 [3,3; 7,3] 169 (52,0)	1,10 [0,90; 1,36]; 0,361
Körperbild	321	5,4 [4,2; 6,7] 175 (54,5)	325	4,2 [3,2; 5,4] 175 (53,8)	0,87 [0,71; 1,08]; 0,205
Nebenwirkungen (2. Datenschnitt 10.08.2015^c)					
UE (ergänzend dargestellt)	318	0,1 [0,1; 0,1] 316 (99,4)	317	0,2 [0,1; 0,2] 314 (99,1)	–
SUE	318	11,0 [9,0; 13,0] 223 (70,1)	317	13,4 [10,2; 18,6] 190 (59,9)	1,06 [0,87; 1,29]; 0,572
Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)	318	2,4 [1,6; 3,3] 282 (88,7)	317	3,1 [1,9; 4,2] 248 (78,2)	1,22 [1,02; 1,45]; 0,026
Abbruch wegen UE ^d	318	k. A.	317	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ergebnisse – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason (Fortsetzung)

a: Für Mortalität und Nebenwirkungen: Cox-Proportional Hazards-Modell adjustiert bezüglich β 2-Mikroglobulin, Anzahl Vortherapien und Vortherapie mit IMiD laut IVRS. Für Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Cox-Proportional Hazards-Modell adjustiert bezüglich Ausgangswert.
b: stratifizierter Log-rank-Test
c: diskrepante Angabe zum Zeitpunkt des Datenschnitts für Nebenwirkungen zwischen Nachlieferung und Modul 4
d: Angaben zum Abbruch aller Therapiekomponenten nicht vorhanden. Mindestens eine Therapiekomponente haben 96 (30,2 %) Patienten im E-Ld Arm bzw. 94 (29,7 %) Patienten im Ld Arm abgebrochen. Mediane Zeit (Monate) bis zum Abbruch mindestens einer Therapiekomponente [95 %-KI]: n. e. [38,0; n. e.] für E-Ld-Arm bzw. n. e. [30,8; n. e.] für Ld-Arm; HR: 0,81 [0,61; 1,08]; 0,158

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; E-Ld: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core Module 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Multiple Myeloma Module; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; IVRS: Interactive Voice Response System; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; Ld: Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason

Studie	E-Ld			Ld			E-Ld vs. Ld MD [95 %-KI] ^b ; p-Wert
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW ^b (SE)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studien- ende MW ^b (SE)	
ELOQUENT 2							
Morbidität (1. Datenschnitt 29.10.2014)							
Krankheitsbedingte Schmerzen (BPI-SF) ^c							
Schmerzintensität insgesamt	289	2,6 (2,1)	-0,0 (0,1)	290	2,9 (2,5)	0 (0,1)	-0,02 [-0,25; 0,21]; 0,875
stärkster Schmerz	289	3,6 (2,8)	-0,1 (0,1)	290	3,8 (3,0)	-0,1 (0,1)	-0,03 [-0,32; 0,26]; 0,823
geringster Schmerz	289	1,8 (2,0)	0,1 (0,1)	290	2,1 (2,3)	0,2 (0,1)	-0,02 [-0,25; 0,20]; 0,833
durchschnittlicher Schmerz	289	2,8 (2,2)	-0,1 (0,1)	290	3,2 (2,6)	-0,2 (0,1)	0,03 [-0,22; 0,28]; 0,803
momentaner Schmerz	289	2,1 (2,3)	0 (0,1)	290	2,6 (2,7)	0,1 (0,1)	-0,06 [-0,31; 0,19]; 0,622
Schmerzbeeinträchtigung insgesamt	289	2,5 (2,4)	0,4 (0,1)	290	2,8 (2,7)	0,3 (0,1)	0,03 [-0,24; 0,29]; 0,845
bzgl. allgemeiner Aktivität	289	2,8 (2,9)	0,3 (0,1)	290	3,2 (3,2)	0,3 (0,1)	0 [-0,29; 0,30]; 0,984
bzgl. Stimmung	289	2,4 (2,6)	0,3 (0,1)	290	2,7(2,9)	0,3 (0,1)	-0,04 [-0,34; 0,25]; 0,773
bzgl. Gehvermögen	289	2,8 (3,1)	0,2 (0,1)	290	3,2 (3,2)	0,2 (0,2)	-0,03 [-0,35; 0,29]; 0,875
bzgl. normaler Arbeit/ Belastbarkeit	289	3,0 (3,2)	0,3 (0,1)	290	3,3 (3,3)	0,3 (0,2)	-0,07 [-0,39; 0,25]; 0,653
bzgl. Beziehung zu anderen Menschen	289	1,7 (2,4)	0,6 (0,1)	290	2,0 (2,6)	0,7 (0,1)	-0,04 [-0,33; 0,26]; 0,802
bzgl. Schlaf	289	2,1 (2,6)	0,3 (0,1)	290	2,4 (2,9)	0,2 (0,1)	0,11 [-0,19; 0,40]; 0,472
bzgl. Lebensfreude	289	2,5 (2,9)	0,3 (0,1)	290	3,0 (3,2)	0,2 (0,1)	0,06 [-0,25; 0,37]; 0,724

(Fortsetzung)

Tabelle 6: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason
(Fortsetzung)

<p>a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.</p> <p>b: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte</p> <p>c: Eine negative Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung und somit bedeutet ein negativer Effektschätzer einen Vorteil für Elotuzumab.</p> <p>BPI-SF: Brief Pain Inventory Short Form; KI: Konfidenzintervall; E-Ld: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason; Ld: Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; vs.: versus</p>

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm. Dabei liegen Effektmodifikationen durch den Schweregrad der Erkrankung vor: es zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation für den ECOG PS und jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für die Merkmale Myelom Risiko und Anzahl vorangegangener Therapien. Die Ergebnisse zu den Subgruppen zeigen für den Endpunkt Gesamtüberleben konsistent, dass Effekte von Elotuzumab ausschließlich bei Patienten mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung vorliegen (zur detaillierten Beschreibung siehe unten).

Insgesamt zeigt sich für Patienten mit einem ECOG PS von 2 ein Vorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason im Vergleich mit Lenalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason. Für Patienten mit ECOG PS 0 bis 1 liegt kein Vorteil vor.

Morbidity

Symptomatik

Der Endpunkt Symptomatik wurde mittels der Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core Module 30 (EORTC QLQ-C30) und EORTC QLQ-Multiple Myeloma Module (MY)20 erhoben. Der pU legt sowohl Analysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um 10 Punkte als auch Analysen zur mittleren Veränderung des Endpunktes unter Behandlung vor (mittels gemischten Modells mit wiederholten Messungen [MMRM]). Die Responderanalysen mittels des validierten Minimally important Difference (MID) von 10 Punkten werden als die geeigneteren Analysen angesehen und daher betrachtet.

Für die Symptomatik liegen insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Krankheitsbedingte Schmerzen

Der Endpunkt Schmerz wurde mittels des Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) erhoben. Der pU legt sowohl eine Analyse für die Zeit bis zur Verschlechterung für Frage zum stärksten Schmerz mit einer Verschlechterung um 3 Punkte als auch Analysen zur mittleren Veränderung des Endpunktes unter Behandlung vor (mittels MMRM). Da der pU keine ausreichende Begründung für den Schwellenwert von 3 Punkten, werden ausschließlich die MMRM-Analysen betrachtet.

Für Endpunkt Schmerz liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen des EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-MY20 erhoben. Der pU legt sowohl Analysen für die Zeit bis zur Verschlechterung (um 10 Punkte) als auch Analysen zur Änderung im Vergleich mit dem Ausgangswert vor (mittels MMRM). Dabei werden die Responderanalysen mittels der validierten MID von 10 als die geeigneteren Analysen angesehen und daher betrachtet.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende UE (SUE)

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

Schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad 3 oder 4)

Für den Endpunkt schwere UE legt der pU keine Auswertungen für die CTCAE-Grade ≥ 3 vor, sondern ausschließlich für die CTCAE-Grade 3 oder 4. Die Auswertung erfolgte über den jeweils schwersten Grad, den ein Patient hatte. Das bedeutet, dass Patienten, die zwar ein Ereignis des Grades 3 oder 4 hatten, aber auch ein Ereignis mit Grad 5, nicht in die Auswertung der vom pU vorgelegten schweren UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) berücksichtigt wurden. Dies waren für den 2. Datenschnitt 11,9 % im Interventionsarm und 13,2 % im Kontrollarm.

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4) zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil der Interventionsarm gegenüber der Kontrollarm.

Abbruch wegen UE

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

Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden a priori geplante Subgruppenanalysen zum Alter (< 65 vs. \geq 65 Jahre), Geschlecht und Schweregrad betrachtet.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben werden Ergebnisse dargestellt, bei denen es mindestens einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppenmerkmal gibt. Für alle anderen Endpunkte werden aufgrund der unterschiedlichen Behandlungs- und damit Beobachtungszeiten und der potenziell informativen Zensierung nur Ergebnisse betrachtet, bei denen ein Beleg für eine Interaktion vorliegt. Voraussetzung für einen Beleg für eine Effektmodifikation ist eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert < 0,05. Ein p-Wert \geq 0,05 und < 0,2 liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 7 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich der Kombination von Elotuzumab, Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason mit der Kombination von Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason in der Studie ELOQUENT 2 zusammen.

Tabelle 7: Subgruppen (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason

Studie	E-Ld)		Ld		E-Ld vs. Ld	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
ELOQUENT 2						
Mortalität (2. Datenschnitt 29.10.2015)						
Gesamtüberleben						
ECOG PS						
0-1	297	n. e. [40,9; n. e.] 121 (40,7)	291	40,9 [36,9; n. e.] 130 (44,7)	0,86 [0,67; 1,10]	0,229
2	24	28,1 [16,5; n. e.] 15 (62,5)	34	12,9 [10,4; 16,8] 29 (85,3)	0,43 [0,23; 0,81]	0,007
Gesamt					Interaktion:	0,021 ^c
Myelom Risiko ^d						
hohes Risiko	60	29,8 [22,2; n. e.] 28 (46,7)	66	24,8 [11,7; 31,2] 43 (65,2)	0,60 [0,37; 0,97]	0,033
niedriges Risiko	14	n. e. [33,1; n. e.] 5 (35,7)	22	40,8 [35,2; n. e.] 9 (40,9)	0,84 [0,28; 2,52]	0,761
normales Risiko	231	43,7 [40,1; n. e.] 100 (43,3)	221	47,6 [36,9; n. e.] 94 (42,5)	0,95 [0,72; 1,26]	0,732
Gesamt					Interaktion:	0,193 ^c
Anzahl vorangegangener Therapien						
1	151	42,9 [35,8; n. e.] 65 (43,0)	159	40,9 [35,0; n. e.] 73 (45,9)	0,92 [0,66; 1,29]	0,637
2 oder 3	170	n. e. [40,1; n. e.] 71 (41,8)	166	33,6 [28,0; 41,3] 86 (51,8)	0,67 [0,49; 0,92]	0,013
Gesamt					Interaktion:	0,167 ^c
a: Unstratifiziertes Cox-Modell						
b: Unstratifizierter Log-rank Test						
c: Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal						
d: Jeweils 16 (5 %) Patienten in jedem Arm wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt.						
ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group performance status; E-Ld: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; Ld: Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Patienten mit einem Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen verschiedene Effektmodifikationen vor. So zeigt sich ein Beleg für eine Effektmodifikation für den ECOG PS und jeweils ein Hinweis auf eine

Effektmodifikation für die Merkmale Myelom Risiko und Anzahl vorangegangener Therapien. Insgesamt kann die Datenlage als Effektmodifikation durch den Schweregrad der Erkrankung zusammengefasst werden.

Für Patienten mit einem ECOG PS von 2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm. Für Patienten mit einem ECOG PS von 0 oder 1 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten mit einem hohen Myelom Risiko zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm. Für die beiden Subgruppen mit niedrigem und normalem Risiko zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für Patienten mit 2 oder 3 vorangegangenen Therapien zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Interventionsarms gegenüber dem Kontrollarm. Für Patienten mit einer vorangegangener Therapie zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der Subgruppenanalysen zum Schweregrad für den Endpunkt Gesamtüberleben konsistent, dass Effekte von Elotuzumab ausschließlich bei Patienten mit einem höheren Schweregrad der Erkrankung vorliegen. Da für den ECOG PS ein Beleg für eine Interaktion vorliegt, wird für die Interpretation der Ergebnisse der Effektmodifikation durch den Schweregrad die Subgruppenanalyse zum ECOG PS herangezogen. Für Patienten mit einem ECOG PS von 2 wird ein Vorteil von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason im Vergleich mit Lenalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason abgeleitet. Dieser Vorteil besteht für Patienten mit ECOG PS 0 und 1 nicht.

2.3 Zusammenfassung

Tabelle 8 zeigt die positiven und negativen Effekte, die sich aus der Studie ELOQUENT 2 für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason im Vergleich zu Lenalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason ergeben.

Tabelle 8: Positive und negative Effekte für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none">▪ Gesamtüberleben<ul style="list-style-type: none">▫ Patienten mit ECOG PS 2	schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none">▪ schwere UE (CTCAE-Grad 3 oder 4)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events	

In der Gesamtschau zeigt sich ein positiver Effekt für den Endpunkt Gesamtüberleben bei Patienten mit einem ECOG PS von 2. Dem steht ein negativer Effekt bei schweren UE in der Gesamtpopulation gegenüber. Für beide Effekte ist zu beachten, dass die Dosierung von

Dexamethason im Kontrollarm deutlich unterhalb der zulassungsgemäßen Dosierung liegt und damit nicht die zweckmäßige Vergleichstherapie abbildet.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elotuzumab (multiples Myelom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-32 [online]. 29.08.2016 [Zugriff: 23.09.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 426). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-32_Elotuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb. Elotuzumab (EMPLICITI): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Therapie des vorbehandelten Multiplen Myeloms in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen; Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 30.05.2016 [Zugriff: 20.10.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1492/2016-05-30_Modul4A_Elotuzumab.pdf.
3. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I et al. Elotuzumab therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015; 373(7): 621-631.
4. Bristol-Myers Squibb. A phase 3, randomized, open-label trial of lenalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed or refractory multiple myeloma: study CA204004; clinical study report [unveröffentlicht]. 2015.
5. Bristol-Myers Squibb. A phase 3, randomized, open-label trial of lenalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed or refractory multiple myeloma: study CA204004; clinical study report; addendum 01 [unveröffentlicht]. 2015.
6. Bristol-Myers Squibb. A phase 3, randomized, open-label trial of lenalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed or refractory multiple myeloma: study CA204004; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2014.
7. Bristol-Myers Squibb. A phase 3, randomized, open-label trial of lenalidomide/dexamethasone with or without elotuzumab in relapsed or refractory multiple myeloma: study CA204004; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2015.
8. Celgene. Revlimid Hartkapseln: Fachinformation [online]. 06.2015 [Zugriff: 29.06.2016]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

Anhang A – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

Tabelle 9: Häufige UE (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis ^b n (%)	
	E-Ld N = 318	Ld N = 317
ELOQUENT 2		
Gesamtrate UE	316 (99,4)	314 (99,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	272 (85,5)	238 (75,1)
Ermuedung	154 (48,4)	128 (40,4)
Fieber	122 (38,4)	79 (24,9)
Oedem peripher	87 (27,4)	74 (23,3)
Asthenie	75 (23,6)	53 (16,7)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	265 (83,3)	237 (74,8)
Nasopharyngitis	78 (24,5)	61 (19,2)
Infektion der oberen Atemwege	77 (24,2)	58 (18,3)
Bronchitis	62 (19,5)	54 (17,0)
Pneumonie	54 (17,0)	40 (12,6)
Atemwegsinfektion	36 (11,3)	30 (9,5)
Infektion der unteren Atemwege	32 (10,1)	18 (5,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	256 (80,5)	214 (67,5)
Diarrhoe	152 (47,8)	118 (37,2)
Obstipation	114 (35,8)	88 (27,8)
Uebelkeit	78 (24,5)	70 (22,1)
Erbrechen	52 (16,4)	29 (9,1)
Abdominalschmerz	44 (13,8)	29 (9,1)
Dyspepsie	33 (10,4)	19 (6,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	223 (70,1)	217 (68,5)
Muskelspasmen	96 (30,2)	84 (26,5)
Rueckenschmerzen	95 (29,9)	91 (28,7)
Arthralgie	63 (19,8)	46 (14,5)
Schmerz in einer Extremitaet	56 (17,6)	32 (10,1)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	45 (14,2)	30 (9,5)
Muskelschwaechen	37 (11,6)	26 (8,2)
Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend	36 (11,3)	30 (9,5)
Knochenschmerzen	32 (10,1)	41 (12,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Häufige UE (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason (Fortsetzung)

Studie	Patienten mit Ereignis ^b	
	n (%)	
SOC ^a	E-Ld	Ld
PT ^a	N = 318	N = 317
ELOQUENT 2		
Erkrankungen des Nervensystems	206 (64,8)	174 (54,9)
Kopfschmerz	51 (16,0)	26 (8,2)
periphere Neuropathie	48 (15,1)	27 (8,5)
Schwindelgefuehl	46 (14,5)	37 (11,7)
Paraesthesie	33 (10,4)	29 (9,1)
Geschmacksstoerung	32 (10,1)	20 (6,3)
periphere sensorische Neuropathie	31 (9,7)	37 (11,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	204 (64,2)	195 (61,5)
Anaemie	130 (40,9)	118 (37,2)
Neutropenie	108 (34,0)	137 (43,2)
Thrombozytopenie	88 (27,7)	72 (22,7)
Lymphopenie	42 (13,2)	24 (7,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	201 (63,2)	169 (53,3)
Husten	105 (33,0)	60 (18,9)
Dyspnoe	71 (22,3)	60 (18,9)
Schmerzen im Oropharynx	32 (10,1)	14 (4,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	189 (59,4)	147 (46,4)
Ausschlag	61 (19,2)	58 (18,3)
Hyperhidrosis	38 (11,9)	23 (7,3)
Pruritus	33 (10,4)	28 (8,8)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	183 (57,5)	155 (48,9)
Appetit vermindert	67 (21,1)	41 (12,9)
Hyperglykaemie	58 (18,2)	43 (13,6)
Hypokaliaemie	55 (17,3)	48 (15,1)
Hypokalzaemie	45 (14,2)	31 (9,8)
Untersuchungen	157 (49,4)	128 (40,4)
Gewicht erniedrigt	45 (14,2)	20 (6,3)
Kreatinin im Blut erhoehrt	33 (10,4)	23 (7,3)
Alaninaminotransferase erhoehrt	25 (7,9)	33 (10,4)
Psychiatrische Erkrankungen	140 (44,0)	122 (38,5)
Schlaflosigkeit	76 (23,9)	84 (26,5)
Gefaesserkrankungen	126 (39,6)	88 (27,8)
Hypertonie	33 (10,4)	22 (6,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 9: Häufige UE (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis ^b n (%)	
	E-Ld N = 318	Ld N = 317
ELOQUENT 2		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	115 (36,2)	88 (27,8)
Kontusion	41 (12,9)	27 (8,5)
Augenerkrankungen	101 (31,8)	79 (24,9)
Katarakt	43 (13,5)	27 (8,5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	78 (24,5)	58 (18,3)
Herzkrankungen	63 (19,8)	58 (18,3)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	50 (15,7)	33 (10,4)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	32 (10,1)	31 (9,8)
a: MedDRA Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Ereignisse die während der Behandlung + 60 Tage Nachbeobachtung aufgetreten sind. E-Ld: Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason; Ld: Lenalidomid + Dexamethason; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 10: Häufige SUE (in der SOC oder im PT ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis ^b n (%)	
	E-Ld N = 318	Ld N = 317
ELOQUENT 2		
Gesamtrate SUE	223 (70,1)	190 (59,9)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	114 (35,8)	84 (26,5)
Pneumonie	41 (12,9)	31 (9,8)
Atemwegsinfektion	10 (3,1)	4 (1,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	49 (15,4)	31 (9,8)
Fieber	23 (7,2)	16 (5,0)
Progression einer Erkrankung	15 (4,7)	10 (3,2)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	37 (11,6)	31 (9,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	33 (10,4)	22 (6,9)
Lungenembolie	10 (3,1)	8 (2,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	22 (6,9)	17 (5,4)
Anaemie	10 (3,1)	7 (2,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (6,3)	24 (7,6)
Herzerkrankungen	17 (5,3)	24 (7,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	17 (5,3)	20 (6,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	17 (5,3)	18 (5,7)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (5,3)	16 (5,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (5,3)	19 (6,0)
Gefaesskrankungen	15 (4,7)	11 (3,5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	13 (4,1)	10 (3,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	11 (3,5)	1 (0,3)
<p>a: MedDRA Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Ereignisse die während der Behandlung + 60 Tage Nachbeobachtung aufgetreten sind. E-Ld: Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason; Ld: Lenalidomid + Dexamethason; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>		

Tabelle 11: Häufige UE mit CTACAE Grad 3 oder 4 (in der SOC oder im PT $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis ^b n (%)	
	E-Ld N = 318	Ld N = 317
ELOQUENT 2		
Gesamtrate UE mit CTACAE Grad 3 oder 4	248 (78,0)	212 (66,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	67 (21,1)	51 (16,1)
Ermüdung	29 (9,1)	26 (8,2)
Athenie	16 (5,0)	12 (3,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	100 (31,4)	78 (24,6)
Pneumonie	37 (11,6)	24 (7,6)
Gastrointestinal disorders	33 (10,4)	30 (9,5)
Diarrhoe	17 (5,3)	15 (4,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	46 (14,5)	40 (12,6)
Rueckenschmerzen	17 (5,3)	14 (4,4)
Erkrankungen des Nervensystems	36 (11,3)	29 (9,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	138 (43,4)	144 (45,4)
Anaemie	49 (15,4)	52 (16,4)
Neutropenie	81 (25,5)	105 (33,1)
Thrombozytopenie	40 (12,6)	36 (11,4)
Lymphopenie	28 (8,8)	13 (4,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	34 (10,7)	25 (7,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	67 (21,1)	52 (16,4)
Hyperglykaemie	23 (7,2)	15 (4,7)
Hypokaliaemie	17 (5,3)	16 (5,0)
Untersuchungen	36 (11,3)	33 (10,4)
Psychiatrische Erkrankungen	19 (6,0)	14 (4,4)
Gefaesskrankungen	33 (10,4)	25 (7,9)
tiefe Beinvenenthrombose	20 (6,3)	8 (2,5)
Augenerkrankungen	30 (9,4)	18 (5,7)
Katarakt	24 (7,5)	16 (5,0)
Herzkrankungen	15 (4,7)	22 (6,9)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	27 (8,5)	17 (5,4)
a: MedDRA Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b: Ereignisse die während der Behandlung + 60 Tage Nachbeobachtung aufgetreten sind. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; E-Ld: Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason; Ld: Lenalidomid + Dexamethason; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 12: Häufige Abbrüche wegen UE (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason

Studie SOC ^a PT ^a	Patienten mit Ereignis ^b n (%)	
	E-Ld N = 318	Ld N = 317
ELOQUENT 2		
Gesamtrate Abbruch wegen UE	96 (30,2)	94 (29,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (6,6)	20 (6,3)
Progression einer Erkrankung	12 (3,8)	4 (1,3)
Athenie	2 (0,6)	4 (1,3)
Ermüdung	2 (0,6)	5 (1,6)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	2 (0,6)	5 (1,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	15 (4,7)	15 (4,7)
Sepsis	2 (0,6)	4 (1,3)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	14 (4,4)	8 (2,5)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (3,5)	14 (4,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (3,1)	12 (3,8)
Anaemie	3 (0,9)	4 (1,3)
Neutropenia	1 (0,3)	5 (1,6)
Thrombozytopenie	1 (0,3)	6 (1,9)
Gefaesserkrankungen	8 (2,5)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	7 (2,2)	3 (0,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (2,2)	6 (1,9)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	6 (1,9)	4 (1,3)
Herzerkrankungen	5 (1,6)	5 (1,6)
Gastrointestinal disorders	5 (1,6)	7 (2,2)
Untersuchungen	5 (1,6)	2 (0,6)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	5 (1,6)	4 (1,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (1,6)	5 (1,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (1,3)	3 (0,9)
a: MedDRA Version 18.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b: Abbruch von mindestens einer Therapiekomponente		
E-Ld: Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason; Ld: Lenalidomid + Dexamethason; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang B – Kaplan-Meier-Kurven zur Ergebnissen der Studie ELOQUENT 2 (sofern verfügbar)

Endpunkt Gesamtüberleben

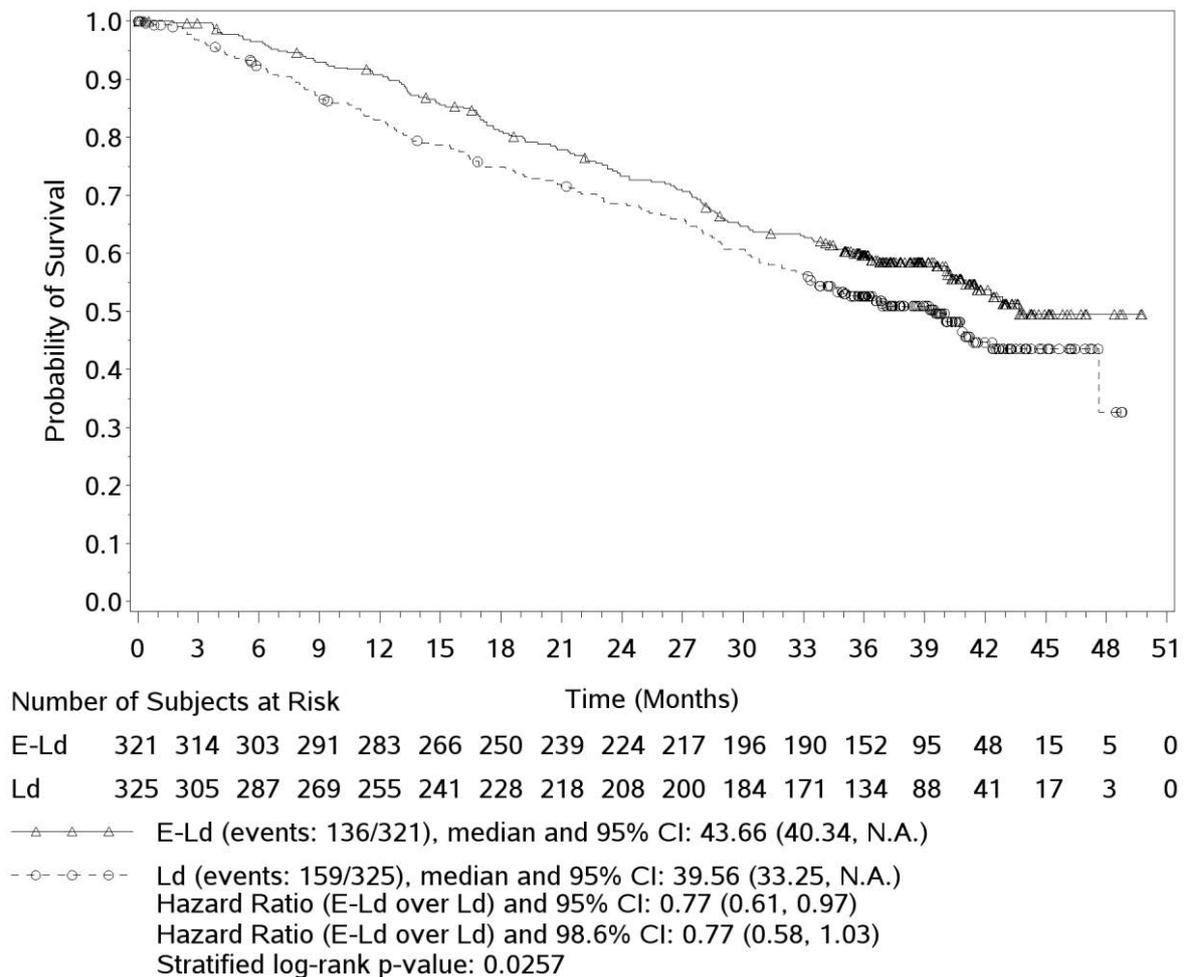


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesamtmortalität – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason vs. Lenalidomid + niedrig dosiertes Dexamethason (Datenschnitt 29.10.2015)