



IQWiG-Berichte – Nr. 896

Elotuzumab (multiples Myelom) –

Addendum zum Auftrag A19-80

Addendum

Auftrag: A20-12
Version: 1.0
Stand: 13.03.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Elotuzumab (multiples Myelom) – Addendum zum Auftrag A19-80

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.02.2020

Interne Auftragsnummer

A20-12

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 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Vanessa Voelskow
- Lars Beckmann
- Florina Kerekes
- Ana Liberman
- Volker Vervölgyi

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

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Spezifische UEs.....	2
2.2 Gesamtraten UEs	3
2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	4
2.3.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	5
2.4 Zusammenfassung.....	5
3 Literatur	7
Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven.....	8

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason.....	3
Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason	4
Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason im Vergleich zu Pomalidomid + Dexamethason	5
Tabelle 4: Elotuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	6

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs	8
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)	8
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs	9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
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 10.02.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A19-80 (Elotuzumab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason bei 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, hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) ELOQUENT-3 vorgelegt. Diese Studie wurde in die Nutzenbewertung eingeschlossen [1].

Im Dossier des pU lagen verschiedene relevante Angaben zu unerwünschten Ereignissen (UEs) nicht vor, sodass in der Dossierbewertung eine Auswahl spezifischer UEs nicht möglich war. Mit seiner Stellungnahme [3] hat der pU weitere Auswertungen zu UEs vorgelegt.

Der Auftrag des G-BA umfasst die folgenden Bewertungen:

- Bewertung der Ereigniszeitanalysen zu UEs auf Ebene der Systemorganklassen (SOCs) und bevorzugten Begriffe (PTs)
- Bewertung der vom pU mit der schriftlichen Stellungnahme zur Verfügung gestellten Kaplan-Meier-Kurven für UEs
- Bewertung der Patientenzahlen mit einem schweren UE vom Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events(CTCAE)-Grad 5 auf Basis der in der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Daten

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

In die Dossierbewertung wurde die Studie ELOQUENT-3 eingeschlossen, in der Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason mit Pomalidomid + Dexamethason verglichen wurde. Dabei lagen folgende relevante Angaben zu UEs nicht vor:

- In seinem Dossier zur Nutzenbewertung von Elotuzumab [2] hatte der pU ausschließlich die Anteile häufiger UEs, schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUEs), schwerer UEs (CTCAE-Grad 3–4) und Abbrüche wegen UEs auf SOC- und PT-Ebene vorgelegt. Basierend auf diesen Anteilen war keine Auswahl spezifischer UEs möglich, da es in der Studie ELOQUENT-3 zwischen den Behandlungsgruppen relevante Unterschiede in den Beobachtungsdauern zu UEs gibt. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU die erforderlichen Ereigniszeitanalysen zu UEs auf SOC- und PT-Ebene nachgereicht.
- Der pU hatte mit seinem Dossier [2] keine Kaplan-Meier-Kurven zu den UE-Endpunkten vorgelegt. In der Nutzenbewertung [1] wurde im Abschnitt zum Verzerrungspotenzial adressiert, dass für eine genauere Einschätzung der Datenlage Kaplan-Meier-Kurven notwendig sind. Mit der schriftlichen Stellungnahme hat der pU diese nachgereicht.
- Es lagen im Dossier keine Auswertungen zu schweren UEs über die CTCAE-Grade 3–5 (entspricht CTCAE-Grad ≥ 3) vor, sondern nur über die Schweregrade 3–4. Zusätzlich waren zum relevanten Datenschnitt auch keine Angaben zu UEs mit CTCAE-Grad 5 (tödliche UEs) verfügbar. Mit der schriftlichen Stellungnahme hat der pU die Gesamtraten zu UEs mit CTCAE-Grad 5 für den relevanten Datenschnitt vom 29.11.2018 nachgereicht.

In Abschnitt 2.1 findet sich die Bewertung der nachgereichten Daten zu spezifischen UEs. Die Bewertung der nachgereichten Daten zu den Gesamtraten UEs erfolgt in Abschnitt 2.2.

2.1 Spezifische UEs

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu spezifischen UEs wird aufgrund potenziell informativer Zensierung und fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung (nur für nicht schwerwiegende / nicht schwere UEs) – analog zu den Ergebnissen der übrigen UE-Endpunkte in der Dossierbewertung [1] – als hoch eingeschätzt. Es können daher für diese Endpunkte maximal Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Schaden abgeleitet werden.

Ergebnisse

Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse zu spezifischen UEs beim Vergleich von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason mit Pomalidomid + Dexamethason, die auf Grundlage der nachgereichten Ereigniszeitanalysen ausgewählt wurden. Kaplan-Meier-Kurven zu den spezifischen UEs in der Gesamtpopulation oder nach Subgruppen liegen nicht vor. Die vom pU nachgereichten Kaplan-Meier-Kurven zu den UE-Gesamtraten finden sich in Anhang A.

Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason		Pomalidomid + Dexamethason		Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason HR [95 %-KI]; p-Wert ^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					
Nebenwirkungen^b					
Neutropenie (CTCAE-Grad 3–4)	60	n. e. 8 (13,3)	55	n. e. 16 (29,1)	0,41 [0,17, 0,97]; 0,033
Anämie (CTCAE-Grad 3–4)	60	n. e. 6 (10,0)	55	n. e. 12 (21,8)	0,37 [0,14, 0,98]; 0,038
a. Effektschätzung RR und 95 %-Konfidenzintervall aus Cox-Proportional-Hazards-Modell, stratifiziert nach Krankheitsstatus zu Studienbeginn (I–II vs. III) und Anzahl vorheriger Therapien (2–3 vs. ≥ 4); p-Wert aus stratifiziertem Log-Rank-Test					
b. Erhebung erfolgte bis 60 Tage nach Behandlungsende					
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Bei den spezifischen UEs Anämie und Neutropenie zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Anzumerken ist, dass sowohl Anämie als auch Neutropenie Ereignisse sind, die auch der Grunderkrankung des multiplen Myeloms zugeordnet werden können.

Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Es liegen keine Subgruppenanalysen zu den spezifischen UEs vor.

2.2 Gesamtraten UEs

Kaplan-Meier-Kurven zu den UE-Gesamtraten ergeben keine Änderung der Einschätzung des Verzerrungspotenzials

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs (≥ 1 Wirkstoffkomponente) wird, wie in der Dossierbewertung [1] beschrieben, als hoch eingeschätzt. Die vom pU nachgereichten Kaplan-Meier-Kurven (siehe Anhang A) ändern diese Einschätzung nicht. Die Kaplan-Meier-Kurven stellen das zeitliche

Auftreten von Ereignissen dar. Anhand der vorliegenden Abbildungen kann die potenziell informative Zensierung weiterhin nicht ausgeschlossen werden, da bereits zu frühen Zeitpunkten sowie im weiteren Studienverlauf Zensierungen im relevanten Ausmaß auftraten.

Weiterhin keine Ereigniszeitanalysen zu schweren UEs über die CTCAE-Grade ≥ 3

Es liegen weiterhin keine Ereigniszeitanalysen zu schweren UEs über die CTCAE-Grade 3–5 vor (CTCAE-Grad ≥ 3). Die vom pU nachgereichten Anteile zu UEs mit CTCAE-Grad 5 (Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason: 7 [11,7 %]; Pomalidomid + Dexamethason: 9 [16,4 %]) liefern keine weiterführenden Informationen für die Interpretation der Ergebnisse zu den schweren UEs, da keine Angaben vorliegen, wie viele dieser Patientinnen und Patienten vorher schon ein schweres UE mit CTCAE-Grad 3–4 hatten.

2.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Tabelle 2 zeigt die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens für die nachgereichten spezifischen UEs.

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason

Endpunktkategorie Endpunkt	Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason vs. Pomalidomid + Dexamethason Quantil der Zeit bis zum Ereignis (Monate); p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Nebenwirkungen		
spezifische UEs		
Anämie (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad 3–4)	n. e. vs. n. e. HR: 0,41 [0,17, 0,97] p = 0,033 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Neutropenie (PT, schwere UEs mit CTCAE-Grad 3–4)	n. e. vs. n. e. HR: 0,37 [0,14, 0,98] p = 0,038 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ geringerer Schaden, Ausmaß: gering
a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI _o).		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI _o : obere Grenze des Konfidenzintervalls; PT: bevorzugter Begriff; UE: unerwünschtes Ereignis		

2.3.1 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 3 fasst die Resultate der Dossierbewertung [1] und des vorliegenden Addendums zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 3: 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 Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering 	
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ UEs (CTCAE-Grad 3–4) <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anzahl der vorangegangenen Therapielinien: 2–3 Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▫ spezifische UEs: <ul style="list-style-type: none"> - Anämie und Neutropenie: jeweils Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering 	
Im Dossier des pU lagen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.	
<p>Fett dargestellte Ergebnisse ergeben sich aus den vom pU mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Auswertungen.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Durch die mit der Stellungnahme nachgereichten Auswertungen ergeben sich weitere positive Effekte von Elotuzumab bei den spezifischen UEs Anämie und Neutropenie (jeweils CTCAE-Grad 3–4). Für die spezifischen UEs liegen keine Subgruppenanalysen vor. Es wird jedoch nicht davon ausgegangen, dass in der vorliegenden Situation Subgruppenanalysen der spezifischen UEs zu Ergebnissen führen, die die Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason infrage stellen. Es ergibt sich insgesamt keine Änderung in der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Elotuzumab aus der Dossierbewertung A19-80 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A19-80 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: Elotuzumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason zur Behandlung des 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 	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Elotuzumab (multiples Myelom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-80 [online]. 20.12.2019 [Zugriff: 11.01.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 857). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-80_Elotuzumab_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Bristol-Myers Squibb. Elotuzumab (EMPLICITI): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 19.09.2019 [Zugriff: 03.01.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/496/#dossier>.
3. Bristol-Myers Squibb. Stellungnahme vom 23.01.2020 zum IQWiG-Bericht Nr. 857: Elotuzumab (multiples Myelom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A19-80. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/496/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

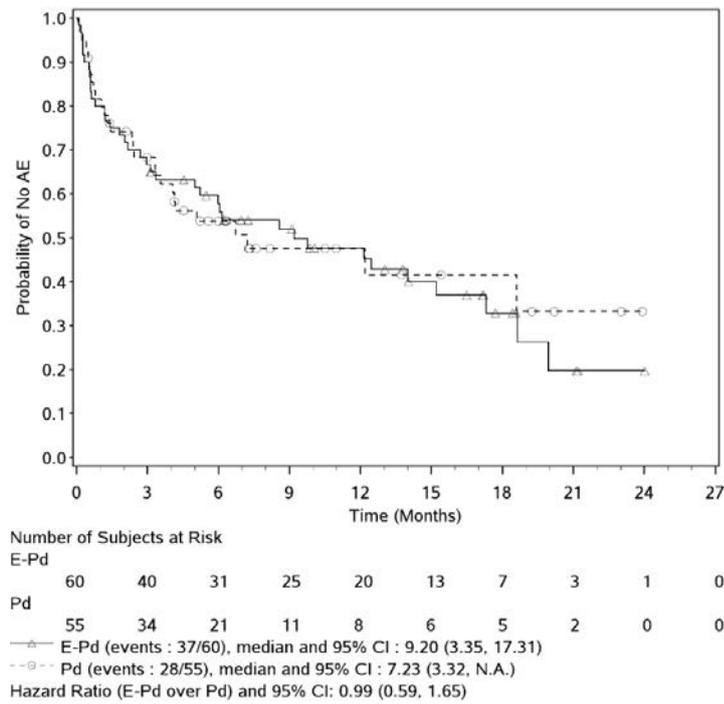


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs

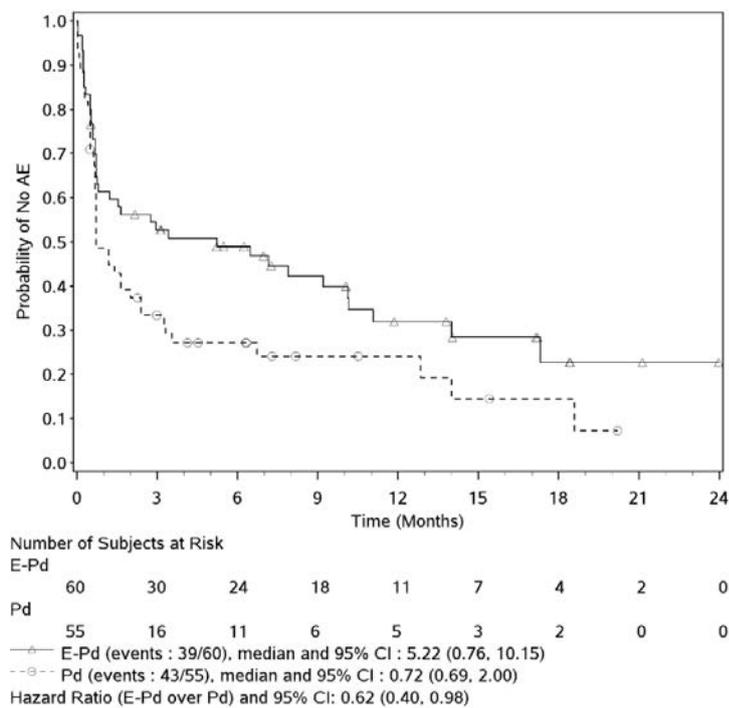


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad 3–4)

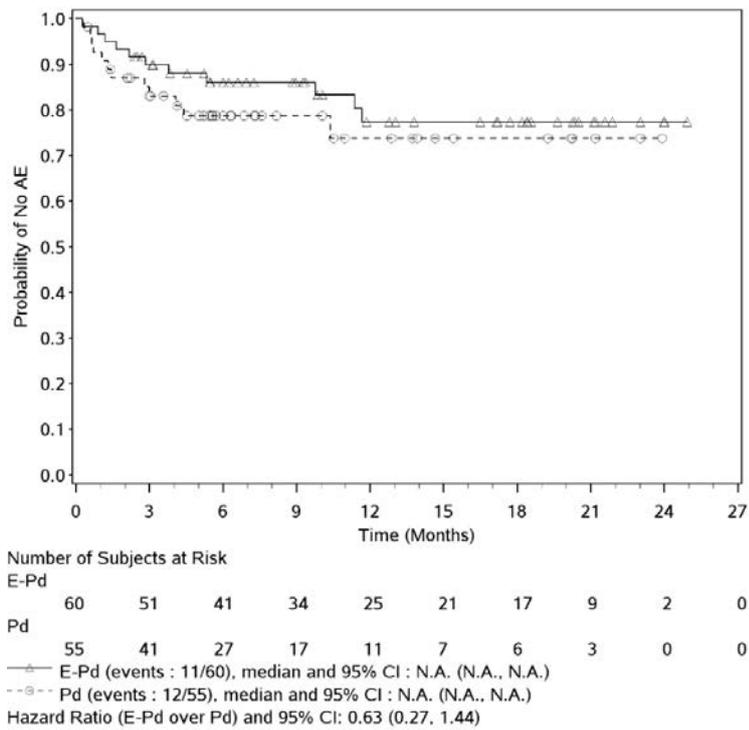


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs