

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Elotuzumab gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.06.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zur Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Elotuzumab

Fragestellung	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}
1	in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	Bortezomib als Monotherapie oder Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
a: Dargestellt ist 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: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Anwendung von Elotuzumab in Kombination mit anderen Arzneimitteln im Rahmen einer remissionsinduzierenden Induktionstherapie erfolgt. Daher kommt eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation, die eine anschließende Behandlungsoption darstellen kann, nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Aus den in Tabelle 2 dargestellten Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie wählt der pU Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason aus und folgt damit der Festlegung des G-BA.

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

Ergebnisse

Der pU legt für die vorliegende Fragestellung die noch laufende multizentrische, randomisierte, kontrollierte, offene Zulassungsstudie ELOQUENT 2 vor. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit multiplem Myelom, mindestens einer bis maximal 3 Vortherapien und einer dokumentierten Progression nach der letzten Therapie. In der Studie wurde Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (N = 321) mit Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (N = 325) verglichen.

Die Studie ELOQUENT 2 ist aufgrund des nicht zulassungsgemäßen Dosierungsschemas von Dexamethason im Vergleichsarm nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Elotuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.

Die Gabe von Dexamethason in der Kombination mit Elotuzumab und Lenalidomid wird von der Zulassung von Elotuzumab, die Kombination mit Lenalidomid allein von der Zulassung von Lenalidomid beschrieben. Das Dosierungsschema von Dexamethason unterscheidet sich abhängig davon, in welcher Kombination es gegeben wird. In Kombination mit Elotuzumab und Lenalidomid wird Dexamethason niedriger als in Kombination mit Lenalidomid allein dosiert und ohne pulsierte Gabe eingesetzt (zur Kombination mit Lenalidomid allein siehe unten). Das Dosierungsschema im Interventionsarm nicht jedoch im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 entspricht den Vorgaben der Fachinformation.

Gründe für die fehlende Eignung der Studie ELOQUENT 2 für die Nutzenbewertung

- Das Dosierungsschema im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 weicht sowohl in der Höhe der Dexamethason-Dosierung in den ersten 4 Behandlungszyklen als auch aufgrund der generell fehlenden pulsierten Gabe deutlich von der Zulassung ab.

Dexamethason wird gemäß Zulassung kombiniert mit Lenalidomid zur Behandlung von vorbehandelten Patienten mit multiplem Myelom in der Dosierung von 40 mg (oral) 1-mal täglich an 4 aufeinanderfolgenden Tagen, als pulsierte Gabe, verabreicht. In den ersten 4 Zyklen ist Dexamethason demnach an den Tagen 1 bis 4, 9 bis 12 und 17 bis 20 einzunehmen. Ab dem 5. Zyklus soll nur noch ein Puls erfolgen, nämlich an den Tagen 1 bis 4. Im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 wurde Dexamethason 40 mg (oral) aber nur 1-mal wöchentlich eingenommen. Damit beträgt die Gesamtdosis von Dexamethason in der Studie ELOQUENT 2 in der Vergleichsgruppe nur 160 mg pro Zyklus, während gemäß Zulassung in den ersten 4 Zyklen Dexamethason mit insgesamt 480 mg pro Zyklus dosiert werden soll. Darüber hinaus entfällt in der Studie ELOQUENT 2 die pulsierte Gabe.

- Aus Leitlinien geht nicht hervor, dass bei vorbehandeltem multiplem Myelom eine Dexamethason-Dosierung außerhalb des Zulassungstatus anzuwenden sei.
- Für die Anwendbarkeit der Ergebnisse des Vergleichsarms der Studie ELOQUENT 2 muss in adäquaten wissenschaftlichen Untersuchungen hinreichend sicher und plausibel nachgewiesen werden, dass Effekte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte nicht

wesentlich durch die unterschiedliche Therapiesituation (in diesem Fall die Dosierung des Dexamethason außerhalb des Zulassungsstatus) beeinflusst werden. Diesen Nachweis legt der pU nicht vor.

- Die Richtung einer möglichen Verzerrung durch das nicht zulassungskonforme Dosierungsschema im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 (unterdosiert und nicht pulsiert) anstelle des zugelassenen Schemas ist nicht abschätzbar. Damit sind die Ergebnisse der Studie für die Nutzenbewertung nicht zu interpretieren.
- Ziel der Nutzenbewertung ist die Untersuchung des Zusatznutzens von Elotuzumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Durch das niedrig dosierte Dexamethason ohne pulsierte Gabe im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2 wurde eine „Add-on-Therapie“ zum Wirksamkeitsnachweis von Elotuzumab im Sinne eines Placebovergleichs angestrebt. Ein solcher Vergleich ist für die Nutzenbewertung nicht geeignet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Tabelle 3: Elotuzumab – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b}	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben	Bortezomib als Monotherapie oder Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Zusatznutzen nicht belegt
a: Dargestellt ist 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: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass die Anwendung von Elotuzumab in Kombination mit anderen Arzneimitteln im Rahmen einer remissionsinduzierenden Induktionstherapie erfolgt. Daher kommt eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation, die eine anschließende Behandlungsoption darstellen kann, nicht als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie in Betracht. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.