

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 gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 20.09.2019 übermittelt.

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: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Elotuzumab

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	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
<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. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

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

Die Studie ELOQUENT-3 ist eine laufende 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 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.

Es wird aufgrund des Therapiealgorithmus in den Leitlinien davon ausgegangen, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Hochdosischemotherapie 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 (2-3 vs. ≥ 4) und Stadium nach internationalem Staging System (ISS-Stadium) zu Studienbeginn (I-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.

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

Für die Studie liegen 2 Datenschnitte vor. Ein erster Datenschnitt vom 21.02.2018 erfolgte predefiniert nach Erreichen einer vorgegebenen Anzahl von Progressionsereignissen. Der 2. Datenschnitt wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im Rahmen des Zulassungsprozesses angefordert, um aktuelle Daten zum Gesamtüberleben zu erhalten, und erfolgte am 29.11.2018. Der 2. Datenschnitt ist die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung.

Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene

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 Fragebögen 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 in Übereinstimmung mit dem pU 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 ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Morbidität – Gesundheitszustand

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.

Morbidität – Symptomatik

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

Symptomschwere

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

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 Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Schwere UEs (CTCAE Grad 3-4)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE Grad 3-4) 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 Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Abbrüche 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 Zusatznutzen 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 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. Der positive Effekt bei den Nebenwirkungen zeigt sich nur bei Patientinnen und Patienten, die vor Einschluss in die Studie 2 oder 3 Therapielinien erhalten haben.

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, einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Elotuzumab + Pomalidomid + Dexamethason gegenüber Pomalidomid + Dexamethason.

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

Tabelle 3: 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 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 	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>		

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