

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 multiplen 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 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		

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.