

## **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V**

Datum	22. September 2016
Stellungnahme zu	Elotuzumab (multiples Myelom) Nr. 426, A16-32, Version: 1.0, Stand 29.08.2016
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a> )

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das multiple Myelom (MM) zählt zu den reifen B-Zell-Neoplasien (1) und ist durch eine monoklonale Plasmazellvermehrung gekennzeichnet. Die klonalen Plasmazellen bilden Immunglobuline, die in der Mehrheit der Fälle als klonale Paraproteine im Serum oder Urin nachweisbar sind (2). Einer Schätzung des Robert Koch-Instituts zufolge werden im Jahr 2016 in Deutschland 3800 Männer und 3000 Frauen am MM erkranken (3). Das MM ist für 1 % der Krebserkrankungen in Deutschland verantwortlich (2). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 72 (Männer) bzw. 74 (Frauen) Jahren. Mit einer relativen Fünf-Jahres-Überlebensrate von 45 % bei Frauen und 48 % bei Männern hat das MM eine insgesamt eher ungünstige Prognose (3).</p> <p>Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit von Alter, Allgemeinzustand, Komorbidität sowie Eignung für eine autologe (oder evtl. allogene) Blutstammzelltransplantation. Für die medikamentöse Erstlinienbehandlung stehen verschiedene Therapieprotokolle zur Verfügung (2;4).</p> <p>Bei refraktärer Erkrankung, Progress oder Rezidiv kommen unterschiedliche Kombinationstherapien infrage. Hierzu zählen vor allem Lenalidomid oder Bortezomib, jeweils in Kombination mit Dexamethason und/oder (pegyliertem) Doxorubicin (4). Seit August 2013 steht ebenfalls Pomalidomid zur Verfügung, sowie seit November 2015 Carfilzomib.</p> <p>Elotuzumab ist ein humanisierter IgG1 monoklonaler Antikörper, der gerichtet ist gegen das „Signaling Lymphocytic Activation Molecule F7“ (SLAMF7), einen Glykoproteinrezeptor, der auf der Oberfläche von Myelomzellen, aber auch von normalen Plasmazellen, Natural-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Killer(NK)-Zellen und einer Subgruppe anderer Immunzellen exprimiert wird. Der Wirkmechanismus des monoklonalen Antikörpers beruht sowohl auf einer antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität als auch auf einer Aktivierung von NK-Zellen (5).</p> <p>Elotuzumab wurde in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des MM bei Erwachsenen zugelassen, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.</p> <p>Dexamethason soll hierbei wie folgt dosiert werden:</p> <p>An Tagen, an welchen Elotuzumab verabreicht wird (Zyklus 1 und 2 an Tag 1, 8, 15, 22 und ab Zyklus 3 an Tag 1 und 15), soll Dexamethason einmal täglich 28 mg oral zwischen 3 und 24 Stunden vor der Elotuzumab-Infusion eingenommen werden.</p> <p>Zusätzlich sollen 8 mg Dexamethason als Prämedikation intravenös zwischen 45 und 90 Minuten vor jeder Elotuzumab-Infusion verabreicht werden.</p> <p>Ab Zyklus 3 soll Dexamethason an Tagen, an welchen Elotuzumab nicht verabreicht wird (Tag 8 und 22), in einer Dosierung von 40 mg oral eingenommen werden (6).</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
IQWiG Dossier- bewertung, S. 3	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat folgende ZVT festgelegt:</p> <table border="1" data-bbox="297 735 1227 927"> <thead> <tr> <th data-bbox="297 735 472 775">Fragestellung</th> <th data-bbox="472 735 846 775">Anwendungsgebiet</th> <th data-bbox="846 735 1227 775">ZVT <sup>a,b</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="297 775 472 927">1</td> <td data-bbox="472 775 846 927">in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben</td> <td data-bbox="846 775 1227 927">Bortezomib als Monotherapie oder Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder <b>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte ZVT. In den Fällen, in denen der pharmazeutische Unternehmer (pU) aufgrund der Festlegung der ZVT durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>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 ZVT in Betracht.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der vom G-BA festgelegten ZVT zu.</p> <p>Prinzipiell als ZVT in Betracht kommen (heute) auch beispielsweise die Kombination Carfilzomib mit Lenalidomid und Dexamethason und die autologe Blutstammzelltransplantation gefolgt von einer Hochdosis-Chemotherapie, sofern Patienten für diese intensive Therapie geeignet sind und diese intensive Therapie zuvor noch nicht erhalten haben (etwa 50 % der Patienten in der ELOQUENT-2-Studie) (7).</p>	Fragestellung	Anwendungsgebiet	ZVT <sup>a,b</sup>	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 <b>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</b>	
Fragestellung	Anwendungsgebiet	ZVT <sup>a,b</sup>						
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 <b>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</b>						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 4, 7–13	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hat Ergebnisse aus der zulassungsrelevanten Studie ELOQUENT 2 vorgelegt (7).</p> <p>Das IQWiG akzeptiert diese Studie nicht für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung, da die Dexamethason-Dosierung im Lenalidomid(L)+ Dexamethason(d)-Arm (Ld: Lenalidomid + low dose Dexamethason) nicht zulassungskonform erfolgt ist.</p> <p>Laut Fachinformation von Lenalidomid soll folgendes Schema angewendet werden: „Die empfohlene Dosis Dexamethason beträgt 40 mg oral einmal täglich an den Tagen 1–4, 9–12 und 17–20 eines jeden 28-Tage-Zyklus für die ersten 4 Zyklen der Therapie, und anschließend 40 mg einmal täglich an den Tagen 1–4 eines jeden weiteren 28-Tage-Zyklus.“ (8).</p> <p>Dies entspricht einer Dexamethason-Dosierung, die in der Literatur entweder als „high-“ oder „intermediate-dose“ (HD) beschrieben wird (9;10).</p> <p>Es besteht aber auch die Option einer Behandlung mit einer niedrigeren Dosis Dexamethason, welche als „low-dose“ (LD) bezeichnet wird, und welche Standard bei der Erstlinientherapie des MM ist, da sie der HD in der Wirksamkeit nicht unterlegen zu sein scheint, aber zu weniger Toxizität und verbessertem Überleben führt (9). Auf diese Ergebnisse hatte die AkdÄ bereits 2013 und 2015/16 im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Pomalidomid hingewiesen (11;12).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																															
IQWiG Dossierbe- wertung, S. 8, Tabelle 5	<p>Gegenüberstellung der Dexamethason-Dosierung gemäß Zulassung von Lenalidomid (8) und der Dexamethason-Dosierung im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2:</p> <table border="1" data-bbox="309 659 1196 1026"> <thead> <tr> <th data-bbox="309 659 568 687">Dexamethason-Dosierung</th> <th colspan="3" data-bbox="568 659 887 687">Zyklus<sup>a</sup> 1–4</th> <th colspan="3" data-bbox="887 659 1196 687">Ab Zyklus<sup>a</sup> 5</th> </tr> <tr> <td data-bbox="309 687 568 719">Gemäß Zulassung [5]<sup>b</sup></td> <th colspan="6" data-bbox="568 687 1196 719">Zyklustag</th> </tr> <tr> <td data-bbox="309 719 568 751"></td> <th data-bbox="568 719 663 751">1–4</th> <th data-bbox="663 719 779 751">9–12</th> <th data-bbox="779 719 887 751">17–20</th> <th data-bbox="887 719 1003 751">1–4</th> <th data-bbox="1003 719 1120 751">9–12</th> <th data-bbox="1120 719 1196 751">17–20</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="309 751 568 783">Tagesdosis (mg)</td> <td data-bbox="568 751 663 783">40</td> <td data-bbox="663 751 779 783">40</td> <td data-bbox="779 751 887 783">40</td> <td data-bbox="887 751 1003 783">40</td> <td data-bbox="1003 751 1120 783">–</td> <td data-bbox="1120 751 1196 783">–</td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 783 568 815">Gesamtdosis je Zyklus<sup>a</sup> (mg)</td> <td colspan="3" data-bbox="568 783 887 815">480 (pulsierte Gabe)</td> <td colspan="3" data-bbox="887 783 1196 815">160 (pulsierte Gabe)</td> </tr> <tr> <th data-bbox="309 815 568 847">Im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2</th> <th colspan="6" data-bbox="568 815 1196 847">Zyklustag</th> </tr> <tr> <td data-bbox="309 847 568 879"></td> <th data-bbox="568 847 663 879">1</th> <th data-bbox="663 847 779 879">8</th> <th data-bbox="779 847 887 879">15</th> <th data-bbox="887 847 1003 879">22</th> <th data-bbox="1003 847 1120 879">1</th> <th data-bbox="1120 847 1196 879">8</th> </tr> <tr> <td data-bbox="309 879 568 911">Tagesdosis (mg)</td> <td data-bbox="568 879 663 911">40</td> <td data-bbox="663 879 779 911">40</td> <td data-bbox="779 879 887 911">40</td> <td data-bbox="887 879 1003 911">40</td> <td data-bbox="1003 879 1120 911">40</td> <td data-bbox="1120 879 1196 911">40</td> </tr> <tr> <td data-bbox="309 911 568 943">Gesamtdosis je Zyklus<sup>a</sup> (mg)</td> <td colspan="3" data-bbox="568 911 887 943">160 (nicht pulsierte Gabe)</td> <td colspan="3" data-bbox="887 911 1196 943">160 (nicht pulsierte Gabe)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="309 943 1196 1026">                     a: 28-Tage-Zyklus                      b: in Kombination mit Lenalidomid bei Patienten mit multiplem Myelom mit mindestens einer Vortherapie                      –: keine Dexamethason-Gabe                 </p> <p data-bbox="293 1054 1254 1185">Auch Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM (rrMM) mit der niedrigeren Dosierung von Dexamethason zu behandeln, wird seit längerem diskutiert und auch bereits bei ausgewählten Patienten für die Behandlung außerhalb von klinischen Studien empfohlen (13).</p> <p data-bbox="293 1206 1254 1370">Der pU führt die Studie von Rajkumar et al. (9) als Argument für die in ELOQUENT 2 gewählte Dosis Dexamethason an. Das IQWiG widerspricht jedoch diesem Argument, da die Patienten in der Studie von Rajkumar et al. nicht vorbehandelt waren und sogar noch mehr Dexamethason erhielten, als in der Zulassung angegeben (Rajkumar et al.: 480</p>	Dexamethason-Dosierung	Zyklus <sup>a</sup> 1–4			Ab Zyklus <sup>a</sup> 5			Gemäß Zulassung [5] <sup>b</sup>	Zyklustag							1–4	9–12	17–20	1–4	9–12	17–20	Tagesdosis (mg)	40	40	40	40	–	–	Gesamtdosis je Zyklus <sup>a</sup> (mg)	480 (pulsierte Gabe)			160 (pulsierte Gabe)			Im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2	Zyklustag							1	8	15	22	1	8	Tagesdosis (mg)	40	40	40	40	40	40	Gesamtdosis je Zyklus <sup>a</sup> (mg)	160 (nicht pulsierte Gabe)			160 (nicht pulsierte Gabe)			
Dexamethason-Dosierung	Zyklus <sup>a</sup> 1–4			Ab Zyklus <sup>a</sup> 5																																																													
Gemäß Zulassung [5] <sup>b</sup>	Zyklustag																																																																
	1–4	9–12	17–20	1–4	9–12	17–20																																																											
Tagesdosis (mg)	40	40	40	40	–	–																																																											
Gesamtdosis je Zyklus <sup>a</sup> (mg)	480 (pulsierte Gabe)			160 (pulsierte Gabe)																																																													
Im Vergleichsarm der Studie ELOQUENT 2	Zyklustag																																																																
	1	8	15	22	1	8																																																											
Tagesdosis (mg)	40	40	40	40	40	40																																																											
Gesamtdosis je Zyklus <sup>a</sup> (mg)	160 (nicht pulsierte Gabe)			160 (nicht pulsierte Gabe)																																																													

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>mg + 480 mg vs. Zulassung Lenalidomid (8) [s. Tabelle oben]: 480 mg + 160 mg).</p> <p>Die Argumente des IQWiG sind korrekt, aber es wurde bisher auch nicht überzeugend gezeigt, dass Patienten mit einer niedrigeren Dexamethason-Dosis untertherapiert wären – weder in der Studie von Rajkumar et al. (9) noch bei Vergleich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben (OS) zwischen anderen Studien mit unterschiedlicher Dexamethason-Dosierung bei rrMM, wie beispielweise ELOQUENT 2 oder der Studie von Weber et. al. (14).</p> <p>Dies wird auch bestätigt durch Daten einer kürzlich publizierten, allerdings retrospektiven Studie, in welcher Patienten in der Zweitlinie mit LD ein vergleichbares Überleben zu Patienten mit HD hatten, aber weniger Toxizität erlitten (10).</p> <p>Eine weitere, kürzlich publizierte Phase-II-Studie, die die Kombination aus Elotuzumab plus Bortezomib plus Dexamethason (EBd) mit Bortezomib und Dexamethason (Bd) bei Patienten mit rrMM verglich, verwendete sogar niedrigere Dexamethason-Dosen im Vergleichsarm: 160 mg Dexamethason für Zyklen 1–8 und 120 mg Dexamethason ab dem 9. Zyklus (15).</p> <p>Ein weiterer Punkt ist die durch Einsetzen von LD im Vergleichsarm ähnliche Dexamethason-Dosierung in beiden Therapiearmen und somit bessere Beurteilbarkeit des tatsächlichen Effektes von Elotuzumab als Add-on.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AkdÄ schließt sich deshalb der Einschätzung des IQWiG nicht an. Aus Sicht der AkdÄ ist die gewählte niedrigere Dexamethason-Dosis im Vergleichsarm, auch wenn nicht zulassungskonform, für die Behandlung von Patienten mit rrMM durchaus eine akzeptable Option.</p>	
	<p><b><u>Kritik an der Studie ELOQUENT 2</u></b></p> <p>Bei der Studie ELOQUENT 2 handelt es sich um eine noch nicht abgeschlossene, offene, multinationale, multizentrische (168 Zentren), randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie.</p> <p>Infolge des unverblindeten Studiendesigns besteht ein erhebliches Verzerrungspotenzial für alle hier angesprochenen Endpunkte außer der Gesamtmortalität (16).</p> <p>Die koprimären Endpunkte waren progressionsfreies Überleben (PFS) und objektive Ansprechrate (ORR). Diese werden vom IQWiG nicht als patientenrelevante Endpunkte angesehen, jedoch scheint das PFS beim MM ein valider Surrogatparameter für das OS zu sein (17).</p> <p>Der patientenrelevante Endpunkt OS war lediglich ein sekundärer Endpunkt.</p> <p>Die Operationalisierung der Sicherheitsdaten durch den pU erfolgte als „Verträglichkeit“ mittels der Analyse der Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Diese Methodologie ist nicht ausreichend für die Bewertung der Sicherheit in klinischen Studien, vor allem</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für Wirkstoffe, bei denen viele Nebenwirkungen erst später auftreten (z. B. immunvermittelte Nebenwirkungen). Daher wäre eine „competing risks“ Methodologie bei den Analysen der Zeit bis zum Ereignis unter zusätzlicher Analyse der kumulativen Inzidenzen der Nebenwirkungen zu fordern (18).</p> <p>Die Beurteilbarkeit der im Dossier vorgelegten Sicherheitsdaten wird dadurch eingeschränkt.</p> <p>Eine Beurteilung potenzieller Biomarker erfolgte in der Studie ELO-QUENT 2 nicht. Als Biomarker geeignet sind möglicherweise die Polymorphismen des FcγRIIIa-Rezeptors auf NK-Zellen. Patienten, welche homozygot für das hochaffine Allel von FcγRIIIa waren und Eloxatumab bekamen, zeigten ein längeres PFS als Patienten, die homozygot für das niedrigaffine Allel waren (15).</p>	
Dossier pU, Modul 4A, S. 78, 91, 103, 130, 135, 138, 140	<p><b><u>Endpunkte</u></b></p> <p><b>Progression/Ansprechen</b></p> <p>Das PFS und das ORR waren koprimäre Endpunkte.</p> <p>Das mediane PFS war 18,5 Monate im Eloxatumab-Lenalidomid/Dexamethason-Arm (E-Ld-Arm) vs. 14,42 Monate im Ld-Arm (Hazard Ratio (HR) 0,72; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,6–0,86; p = 0,0004).</p> <p>Das ORR war 78,5 % im E-Ld-Arm vs. 65,5 % im Ld-Arm (Odds Ratio 1,94 (95 % CI 1,36–2,77); p = 0,0002).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Mortalität</b></p> <p>Der patientenrelevante sekundäre Endpunkt OS zeigte einen Überlebensvorteil im E-Ld von 4,1 Monaten (im Median 43,66 Monate vs. 39,56 Monate im Vergleichsarm mit Ld, HR 0,77; 95 % CI 0,61–0,97; p = 0,026). Dies entspricht aus Sicht der AkdÄ einem geringen Zusatznutzen bezüglich OS für E-Ld.</p> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)/Symptomatik</b></p> <p>Die Daten zur HRQoL wurden ebenfalls unverblindet erhoben. Dies führt zu einem erheblichen Verzerrungspotenzial.</p> <p>Es wurden mehrere Fragebögen verwendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• BPI-SF: keine statistisch signifikanten Unterschiede</li> <li>• EORTC QLQ-C30: „Für die krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 zeigt sich nur im Item „Finanzielle Schwierigkeiten“ ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen E-Ld und Ld. Der Unterschied ist jedoch nicht klinisch relevant“</li> <li>• EORTC QLQ-MY20: keine statistisch signifikanten Unterschiede.</li> </ul> <p><b>Sicherheit</b></p> <p>Die vorgelegten Sicherheitsdaten sind wegen der gewählten Operationalisierung (s. o.) nicht ausreichend verwertbar. Ein höherer Schaden von E-Ld kann nicht ausgeschlossen werden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die folgenden Auswertungen entstammen dem Dossier des pU.</p> <p><u>Jegliche unerwünschte Ereignisse (UE)</u></p> <p>„In beiden Behandlungsgruppen berichten 99 % der Patienten im Laufe der Studie über das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses. Bei der Betrachtung der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses wird mit einem HR von 1,27 (95 % CI 1,09–1,49) ein signifikantes (<math>p = 0,0009</math>) Ergebnis zuungunsten von Elotuzumab festgestellt. Die absolute Differenz der medianen Zeit bis zum Eintreten des ersten UE beträgt 0,13 Monate, mit medianen Zeiten von 0,07 und 0,2 Monaten für E-Ld und Ld, respektive.“</p> <p><u>Unerwünschte Ereignisse Grad 3-4 [schwere UE]</u></p> <p>„Ein oder mehrere UE Grad 3–4 berichten 86,5 % der Patienten in der E-Ld-Gruppe bzw. 76 % der Patienten in der Ld-Gruppe. Bei der Betrachtung der Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses Grad 3–4 wird mit einem HR von 1,20 (95 % CI 1,00–1,43) ein signifikantes (<math>p = 0,0421</math>) Ergebnis zuungunsten von Elotuzumab festgestellt. Die absolute Differenz der medianen Zeit bis zum Eintreten des ersten UE Grad 3–4 beträgt 0,63 Monate.“</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</u></p> <p>„Ein oder mehrere SUE berichten 65,4 % der Patienten in der E-Ld-Gruppe bzw. 56,5 % der Patienten in der Ld-Gruppe. Die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE ist zwischen den Behandlungsgruppen nicht</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>signifikant unterschiedlich (HR = 1,12 (95 % CI 0,91–1,36); p-Wert = 0,2758). Die absolute Differenz der medianen Zeit bis zum Eintreten des ersten SUE beträgt 2,39 Monate.“</p> <p><u>UE die zum Therapieabbruch führen</u></p> <p>„UE, die zum Therapieabbruch führten, traten in der E-Ld-Gruppe (26,1 %) und der Ld-Gruppe (26,8 %) vergleichbar häufig auf. Die mediane Zeit bis zum Auftreten des UE, das zum Abbruch führte, war zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht erreicht. Das mittels Überlebenszeitanalyse ermittelte Effektmaß (HR = 0,84 (95 % CI 0,62–1,14) p-Wert = 0,2543) zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.“</p> <p>Es besteht somit ein Anhaltspunkt für mehr schwerwiegende und schwere UE unter E-Ld als unter Ld, mit gleichzeitig kürzerem Intervall bis zum Auftreten der Nebenwirkungen und daher die Wahrscheinlichkeit eines höheren Schadens durch Elotuzumab.</p>	
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Für einen Vergleich zwischen E-Ld und der zugelassenen Kombination Lenalidomid mit HD liegen keine Daten vor.</p> <p>Nach Einschätzung der AkdÄ muss jedoch davon ausgegangen werden, dass Lenalidomid und HD (auch beim rrMM) keine bessere Wirksamkeit gegenüber Lenalidomid und LD aufweist – und wahrscheinlich toxischer ist. Gegenüber dem vom IQWiG geforderten Komparator Lenalidomid</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und HD ist der Zusatznutzen unklar. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass dieser aufgrund der Toxizität von HD sogar noch höher ausfallen könnte.</p> <p>In der Zusammenschau der Ergebnisse besteht einerseits ein geringer Überlebensvorteil für Elotuzumab und andererseits muss von einem höheren Schaden durch Elotuzumab ausgegangen werden aufgrund des Fehlens einer Verbesserung der Symptomatik und HRQoL der Patienten im E-Ld-Arm, sowie der unklaren Sicherheitssituation, wobei von der Wahrscheinlichkeit eines höheren Schadens durch Elotuzumab ausgegangen werden kann.</p> <p>Im mit der vorliegenden Studie ELOQUENT 2 durchgeführten Vergleich gegen Ld, der zwar nicht zulassungskonform ist, aber die klinische Realität widerspiegelt, resultiert aus Sicht der AkdÄ ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber dem Komparator Ld.</p> <p>Für den aus der Studie ELOQUENT 2 vorliegenden Vergleich zwischen E-Ld und Ld besteht ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bezüglich des sekundären Endpunktes OS, der allerdings durch den fehlenden Vorteil bei der Symptomatik/HRQoL und den Anhaltspunkt für schlechtere Verträglichkeit von Elotuzumab abgeschwächt wird.</p> <p>Angesichts des hohen Verzerrungspotenzials bei offenem Studiendesign sowie der Unsicherheit aufgrund der ungenügenden Operationalisierung der Sicherheitsdaten kann der Zusatznutzen nicht abschließend beurteilt werden. Dies wird erst möglich sein durch die Vorlage der abschließen-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den Daten der Studie.</p> <p>Deshalb schlägt die AkdÄ vor, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festzulegen und diesen Beschluss auf zwei Jahre zu befristen.</p> <p>Es sollte dabei beachtet werden, dass ein aktueller Evidenzbericht des Institute for Clinical and Economic Review die Kosteneffektivität der neueren kombinierten Therapiestrategien zur Behandlung von Patienten mit rrMM, insbesondere unter Verwendung monoklonaler Antikörper, angesichts der Arzneimittelkosten kritisch beurteilt (19).</p>	
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Für die Behandlung des multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, besteht aus Sicht der AkdÄ ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber Lenalidomid und niedrig-dosiertem Dexamethason. Es wird empfohlen den Beschluss auf zwei Jahre zu befristen und weitere Daten nach abschließender Auswertung der Studiendaten zu bewerten.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al.: The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127: 2375-2390.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Multiples Myelom - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: September 2013.
3. Robert Koch-Institut (RKI): Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2011/2012 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg.): [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2015.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2015.pdf?__blob=publicationFile). 10. Ausgabe; Berlin, Stand: 2015.
4. Moreau P, San MJ, Ludwig H et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi133-vi137.
5. European Medicines Agency (EMA): Empliciti® - Elotuzumab: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003967/WC500206674.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003967/WC500206674.pdf). EMA/129497/2015, Procedure No. EMEA/H/C/003967/0000. Stand: 28. Januar 2016.
6. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGa: Fachinformation "Empliciti® 300 mg/400 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Mai 2016.
7. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A et al.: Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 2015; 373: 621-631.
8. Celgene Europe Ltd.: Fachinformation "Revlimid® 2,5 mg Hartkapseln, Revlimid® 5 mg Hartkapseln, Revlimid® 7,5 mg Hartkapseln, Revlimid® 10 mg Hartkapseln, Revlimid® 15 mg Hartkapseln, Revlimid® 20 mg Hartkapseln, Revlimid® 25 mg Hartkapseln, ". Stand: August 2016.
9. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS et al.: Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 29-37.
10. Zagouri F, Roussou M, Kastiris E et al.: Lenalidomide with low- or intermediate-dose dexamethasone in patients with relapsed or refractory myeloma. *Leuk Lymphoma* 2016; 57: 1776-1780.

11. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Pomalidomid - 2. Dezember 2013. Berlin; Stand: 20. Dezember 2013.
12. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Pomalidomid Nr. 351, A15-42, Version: 1.0, Stand: 23. Dezember 2015. Berlin, 25. Januar 2016.
13. Dimopoulos MA, Palumbo A, Attal M et al.: Optimizing the use of lenalidomide in relapsed or refractory multiple myeloma: consensus statement. *Leukemia* 2011; 25: 749-760.
14. Weber DM, Chen C, Niesvizky R et al.: Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007; 357: 2133-2142.
15. Jakubowiak A, Offidani M, Pegourie B et al.: Randomized phase 2 study: elotuzumab plus bortezomib/dexamethasone vs bortezomib/dexamethasone for relapsed/refractory MM. *Blood* 2016; 127: 2833-2840.
16. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304: 793-794.
17. Felix J, Aragao F, Almeida JM et al.: Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer* 2013; 13: 122.
18. Rauch G, Kieser M, Ulrich S et al.: Competing time-to-event endpoints in cardiology trials: a simulation study to illustrate the importance of an adequate statistical analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 74-80.
19. Institute for clinical and economic review (ICER): Treatment Options for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks. Evidence Report. Boston. Stand: 5. Mai 2016.