

Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8

10623 Berlin

Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin
Tel.: 030 27876089-0
Fax: 030 27876089-18
info@dgho.de

22. September 2016

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA gemäß § 35a SGB V

Elotuzumab

veröffentlicht am 1. September 2016

Vorgangsnummer 2016-06-01-D-232

IQWiG Bericht Nr. 426

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Elotuzumab (Empliciti®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung des Anti-SLAMF7-Antikörpers Elotuzumab (Empliciti®) beim rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom ist ein weiteres Verfahren bei dieser morbiditätssträchtigen, bei den meisten Patienten nicht heilbaren hämatologischen Neoplasie. Elotuzumab hat keinen Orphan-Drug-Status. Der pharmazeutische Unternehmer sieht den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der Bericht des IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an. Unsere Anmerkungen sind:

- Für die Beurteilung des Zusatznutzens liegen Daten einer offenen, multizentrischen, randomisierten Studie zum Vergleich der Dreifachkombination Elotuzumab/Lenalidomid/hochdosiertes Dexamethason versus der Zweifachkombination Lenalidomid/niedrigdosiertes Dexamethason vor.
- Die Hinzunahme von Elotuzumab führt bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Der positive Effekt von Elotuzumab auf die Überlebenszeit wird durch die höhere Rate wirksamer Folgetherapien im Kontroll-Arm möglicherweise unterschätzt.
- Die Hinzunahme von Elotuzumab führt zu einer Steigerung der Remissionsrate und des progressionsfreien Überlebens.
- Die Nebenwirkungsrate im Elotuzumab-Arm war höher als im Kontrollarm, häufigste zusätzliche Nebenwirkungen waren Infektionen und schwere Lymphozytopenie. Die Abbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen war in beiden Studienarmen gleich.
- Die Daten zur Lebensqualität zeigen keine Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen.

Die Hinzunahme von Elotuzumab zur Kombination Lenalidomid/Dexamethason ist eine neue, wirksame und gut verträgliche Therapieoption bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplem Myelom. Im Vordergrund für den Patienten steht die Verlängerung der Überlebenszeit. Elotuzumab ist indiziert bei Patienten, bei denen eine Lenalidomid/Dexamethason-Therapie geplant ist.

2. Einleitung

Das Multiple Myelom ist eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung. Das klinische Bild wird bestimmt durch die vermehrte Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline, durch die Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark und durch Destruktion der Knochen [1].

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 3.000 Männer und etwa 2.700 Frauen neu an einem Multiplem Myelom (ICD10-C90). Das Multiple Myelom ist nach Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen die dritthäufigste hämatologische Neoplasie und für ca. 1% aller Krebserkrankungen in Deutschland verantwortlich. Es besteht eine altersabhängige, geschlechtsspezifische und ethnische Variabilität. Die Erkrankungshäufigkeit steigt ab dem Alter von 50 Jahren signifikant an, Erkrankungen vor dem 35. Lebensjahr sind selten. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 71 Jahre bei Männern und 73 Jahre bei Frauen.

3. Stand des Wissens

Eine Therapie ist bei Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom gemäß den Kriterien der *International Myeloma Working Group (IMWG)* indiziert [2]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen [1]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität. Das Ziel der Heilung wird in fortgeschrittenen Krankheitsstadien bisher nur bei wenigen Patienten durch eine Transplantation allogener Stammzellen oder die Kombinationen neuer Substanzen mit Hochdosistherapie, gefolgt von autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation, erreicht.

Die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich vor gut 10 Jahren durch die Einführung des Proteasom-Inhibitors Bortezomib und der beiden immunmodulatorischen Substanzen Thalidomid und

Lenalidomid grundlegend gewandelt. In den letzten 3 Jahren hat die EMA 5 weitere zielgerichtete Substanzen zugelassen: Carfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab, Panobinostat und Pomalidomid. Darüber hinaus hat das CHMP am 15. September 2016 eine ‚positive opinion‘ zu Ixazomib abgegeben.

Viele Fragen zur Dosierung, zu Zeitpunkt und Dauer, vor allem zur Auswahl der besten Kombinationen und zur Sequenztherapie sind noch offen. Publierte Ergebnisse randomisierter Studien bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Neue Arzneimittel bei Patienten mit rezidiviertem/refraktärem Multiplen Myelom

Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥PR ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)
Garderet, 2012 [3]	MMVAR/ IFM2005-04	Thalidomid + Dexamethason	Thalidomid + Dexamethason + Bortezomib	269	21 vs 45 p = 0,001	13,8 vs 19,5 0,59 p = 0,001	65 vs 71 ⁸ n. s. ⁹
San Miguel, 2013 [4] Dossier	MM-003	Dexamethason hoch	Pomalidomid + Dexamethason niedrig	455	10 vs 31 p < 0,001	1,9 vs 4,0 0,50 ⁷ p < 0,001	8,1 vs 13,1 0,72 p = 0,009
San Miguel, 2014 [5]	PANORAMA	Bortezomib + Dexamethason	Bortezomib + Dexamethason + Panobinostat	768	54,6 vs 60,7 n. s.	8,1 vs 12,0 0,63 p < 0,0001	30,4 vs 33,6 n. s.
Stewart, 2014 [6]	ASPIRE	Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason + Carfilzomib	792	66,7 vs 87,1 p < 0,001	17,6 vs 26,3 0,69 p = 0,0001	65,0 vs 73,3 ⁸ 0,69 p = 0,04
Lonial, 2015 [7]	ELOQUENT2	Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason + Elotuzumab	664	65,5 vs 78,5 p = 0,0002	14,3 vs 18,5 0,68 p = 0,0001	39,6 vs 43,7 0,77 p = 0,0257
Dimopoulos, 2016 [8]	ENDEAVOR	Bortezomib + Dexamethason	Carfilzomib + Dexamethason	929	62,6 vs 76,9 p < 0,0001	9,4 vs 18,7 0,53 p < 0,0001	n. s.

¹ N – Anzahl Patienten; ² PR – partielle Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ Überlebensrate nach 24 Monaten; ⁹ n. s. – nicht signifikant;

Elotuzumab ist ein neuer monoklonaler Antikörper. Er richtet sich gegen das Signaling Lymphocytic Activation Molecule F7 (SLAMF7) und führt zur Aktivierung von natürlichen Killerzellen (natural killer cells). SLAMF7 spielt auch eine Rolle in der Pathogenese von Autoimmunerkrankung.

Aufgrund der Daten der ELOQUENT2-Studie wurde Elotuzumab im Dezember 2015 von der FDA in der Kombinationstherapie und im Mai 2016 von der EMA für die Kombinationstherapie zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Elotuzumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat folgende Kombinationen als zweckmäßige Vergleichstherapien festgelegt:

- Bortezomib Monotherapie oder
- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason, entsprechend dem Kontrollarm der Zulassungsstudie

4. 2. Studien

Grundlage der Nutzenbewertung ist ELOQUENT 2, eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie bei 646 Patienten mit rezidiviertem oder refraktären Multiplem Myelom. Vortherapien waren

- | | |
|-------------------------------------|-----|
| - Bortezomib | 70% |
| - Melphalan | 65% |
| - Autologe Stammzelltransplantation | 54% |
| - Thalidomid | 48% |
| - Lenalidomid | 6% |

In der Zulassungsstudie wurden Lenalidomid/niedrigdosiertes Dexamethason gegenüber Lenalidomid/niedrigdosiertes Dexamethason/Elotuzumab verglichen. Switching vom Kontroll- in den Elotuzumab-Arm war im Protokoll nicht vorgesehen. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. Die mediane Überlebenszeit war statistisch signifikant länger im Elotuzumab- verglichen mit dem Kontrollarm (HR 0,77; 43,7 vs 39,6 Monate). Die Überlebenskurven im Dossier lassen erkennen, dass die Elotuzumab-Gruppe im gesamten Verlauf der Therapie und der Nachbeobachtung oberhalb der Kontrollgruppe liegt.

Im Dossier werden detailliert die Folgetherapien aufgelistet. Patienten in der Kontrollgruppe erhielten häufiger eine Folgetherapie (58,2 vs 48,0 Monate), darunter auch mit Arzneimitteln, die zu einer Verlängerung der Überlebenszeit führen können: Bortezomib, Carfilzomib, Lenalidomid, Pomalidomid. Dadurch wird der positive Effekt von Elotuzumab auf die Gesamtüberlebenszeit möglicherweise unterschätzt.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Rajkumar, 2010 [9]	Erstlinie	Dexamethason hoch	Dexamethason niedrig	445	68 vs 79 ⁵ p = 0,008	25,3 vs 19,0 p < 0,026	87 vs 96 p = 0,0002
--------------------	-----------	-------------------	----------------------	-----	------------------------------------	---------------------------	------------------------

¹ N – Anzahl Patienten; ² PR – partielle Remission; ³ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁴ ÜL – Überlebensrate nach 12 Monaten; ⁵ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;

In dieser Studie wurde eine niedriger dosierte Dexamethason-Gabe (Tag 1, 8, 15, 22 eines 28-Tage-Zyklus) mit der bisher üblichen, hochdosierten Dexamethason-Gabe (40 mg über 4 Tage an den Tagen 1-4, 9-12, 17-20 eines 28-Tage-Zyklus) verglichen. Primärer Endpunkt der Studie war die Remissionsrate nach 4 Zyklen, die Studie war auf den Nachweis einer Nicht-Unterlegenheit ausgerichtet.

Überraschenderweise war die Überlebensrate im niedrigdosierten Dexamethason-Arm nach 12 Monaten signifikant höher als im hochdosierten Dexamethason-Arm, was zum Abbruch der Studie führte. Die Remissionsraten im niedrigdosierten Dexamethason-Arm waren signifikant niedriger, das progressionsfreie Überleben signifikant höher. Entscheidende Ursachen der Unterschiede in der Mortalität waren eine niedrigere Frühodesfallrate mit <1 vs 5% und eine niedrigere Rate thrombembolischer Komplikationen. 9% aller Todesfälle im hochdosierten Dexamethason-Arm versus 2% unter niedrigdosiertem Dexamethason. Dazu passen aus einer randomisierten Studie zum Vergleich von Dexamethason vs Prednisolon, jeweils in Kombination mit Thalidomid. Auch hier war die Überlebenszeit im Dexamethason-Arm kürzer, obwohl Ansprechraten und progressionsfreies Überleben sich nicht unterschieden [10]. Die niedrigdosierte Dexamethason-Gabe hat sich in den letzten Jahren in Zentren und Praxen durchgesetzt.

Der Bericht des IQWiG wurde ohne fachärztliche Beratung und ohne Patientenunterstützung erstellt.

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Die Hinzunahme von Elotuzumab zur Kombinationstherapie Lenalidomid+Dexamethason führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Überlebenszeit, des progressionsfreien Überlebens und der Remissionsrate. Aufgrund einer höheren Rate wirksamer Folgetherapien im Kontrollarm wird der Effekt von Elotuzumab auf die Gesamtüberlebenszeit möglicherweise unterschätzt.

Die Anwendung einer von der Zulassung abweichenden Dexamethason-Dosierung in der ELOQUENT2-Studie ist aufgrund publizierter Daten zur erhöhten Frühodesfallrate unter hochdosiertem Dexamethason sinnvoll, und wurde in vielen deutschen Zentren und Praxen übernommen. Eine möglicherweise höhere Überlebensrate unter niedrigdosiertem Dexamethason im Vergleich zu hochdosiertem Dexamethason führt möglicherweise zu einer weiteren Unterschätzung des positiven Einflusses von Elotuzumab auf die Gesamtüberlebenszeit. Allerdings waren die Frühodesfallrate und die Rate tödlicher thrombembolischer Komplikationen in der Zulassungsstudie zu Elotuzumab nicht erhöht.

Die Nebenwirkungsrate unter Elotuzumab ist etwas erhöht. Elotuzumab hat keinen signifikant positiven oder negativen Effekt auf Parameter der allgemeinen und der krankheitsbezogenen Lebensqualität.

7. Literatur

1. Kortüm M, Einsele H, Driessen C et al.: Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status September 2013. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al.: International uniform response criteria for multiple myeloma. Leukemia 1467-1473, 2006. DOI: 10.1038/sj.leu.2404284
3. Garderet L, Iacobelli S, Moreau P et al.: Superiority of the triple combination of bortezomib-thalidomide-dexamethasone over the dual combination of thalidomide-dexamethasone in patients with

- multiple myeloma progressing or relapsing after autologous transplantation: the MMVAR/IFM 2005-04 Randomized Phase III Trial from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 30:2475-2482, 2012. DOI: [10.1200/JCO.2011.37.4918](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.4918)
4. San Miguel J, Weisel K, Moreau P et al.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1055-1066, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70380-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70380-2)
 5. San Miguel J, Hungria VT, Yoon SS et al.: Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1195-1206, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70440-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70440-1)
 6. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA et al.: Carfilzomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 372:142-152, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1411321](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411321)
 7. Lonial S, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 373:621-631, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1505654](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505654)
 8. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A et al.: Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 17:27-38, 2016. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00464-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00464-7)
 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* 11:29-37, 2010. DOI: [10.1016/S1470-2045\(09\)70284-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70284-0)
 10. Ludwig H, Hajek R, Thotova E: Thalidomide-dexamethasone compared with melphalan-prednisolone in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 113:3435-3442, 2009. DOI: [10.1182/blood-2008-07-169565](https://doi.org/10.1182/blood-2008-07-169565)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Hermann Einsele (Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Würzburg), Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Medizinische Klinik V, Heidelberg), Priv.-Doz. Dr. Christoph Röllig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden) und Frau Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik II, Tübingen) erstellt.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana
Löffner
Mitglied im Vorstand

Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand