

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

23. Januar 2020

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

**Elotuzumab
(neues Anwendungsgebiet)**

**veröffentlicht am 2. Januar 2020
Vorgangsnummer 2019-10-01-D-490
IQWiG Bericht Nr. 857**

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

Dieses Verfahren betrifft ein neues Anwendungsgebiet von Elotuzumab (Empliciti®) bei Patienten mit Multiplem Myelom. Elotuzumab war bisher zugelassen in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei Patienten mit progredientem Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben und auf die vergangene Therapielinie nicht mehr angesprochen haben. Die Indikation wurde jetzt erweitert auf Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid und einen Proteasom-Inhibitor (Bortezomib, Carfilzomib, Ixazomib), erhalten haben. Elotuzumab wird gemäß der Zulassungserweiterung in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason gegeben. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Bortezomib + Dexamethason	beträchtlich	Hinweis	gering	Hinweis
Lenalidomid + Dexamethason				
Pomalidomid + Dexamethason				
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason				
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason				
Carfilzomib + Dexamethason				
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason				
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason				

Unsere Anmerkungen sind:

- Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Dies entspricht der Heterogenität der Patientenpopulation und der Behandlungsrealität in Deutschland. Eine Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes beinhaltet auch Pomalidomid + Dexamethason.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist die internationalen, multizentrischen, randomisierte, offene Phase-II-Studie ELOQUENT-3 zum Vergleich der Kombination von Elotuzumab/Pomalidomid/Dexamethason gegenüber Pomalidomid/Dexamethason.
- Die Kombinationstherapie mit Elotuzumab führt zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit. Patienten mit ≥ 4 Vortherapien profitierten in gleichem Umfang von der Hinzunahme des Antikörpers wie Patienten mit 2-3 Vortherapien.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen wird durch die Kombination mit Elotuzumab nicht gesteigert.
- Die Lebensqualität ist im Elotuzumab- und im Kontrollarm etwa gleich.

Elotuzumab/Pomalidomid/Dexamethason ist eine sehr wirksame Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom nach mindestens zwei Vortherapien. Sie erweitert das Spektrum der Therapieoptionen nach Vortherapie mit Lenalidomid und Proteasom-Inhibitoren.

2. Einleitung

Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, renaler Funktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und beinhaltet jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen und Zytogenetik zur Identifikation von Hochrisiko-Patienten. Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet werden. Diese Leitlinien enthalten Empfehlungen zur Erstlinientherapie bei jüngeren und älteren Patienten, zur Erhaltungstherapie sowie zur Behandlung von Patienten mit rezidivierender bzw. refraktärer Erkrankung. Die Prognose von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert [1].

Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 41% (Männer) bzw. 40% (Frauen) angegeben, die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt bei 48% (Männer) bzw. 45% (Frauen). Die relative 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 31% (Männer) bzw. 30% (Frauen).

3. Stand des Wissens

Die Einleitung einer Therapie ist bei symptomatischem Multiplem Myelom nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) indiziert. Bestandteil der Definition sind die sogenannten CRAB-Kriterien, erweitert durch zyto-/histologische, radiologische und serologische Parameter [1, 2].

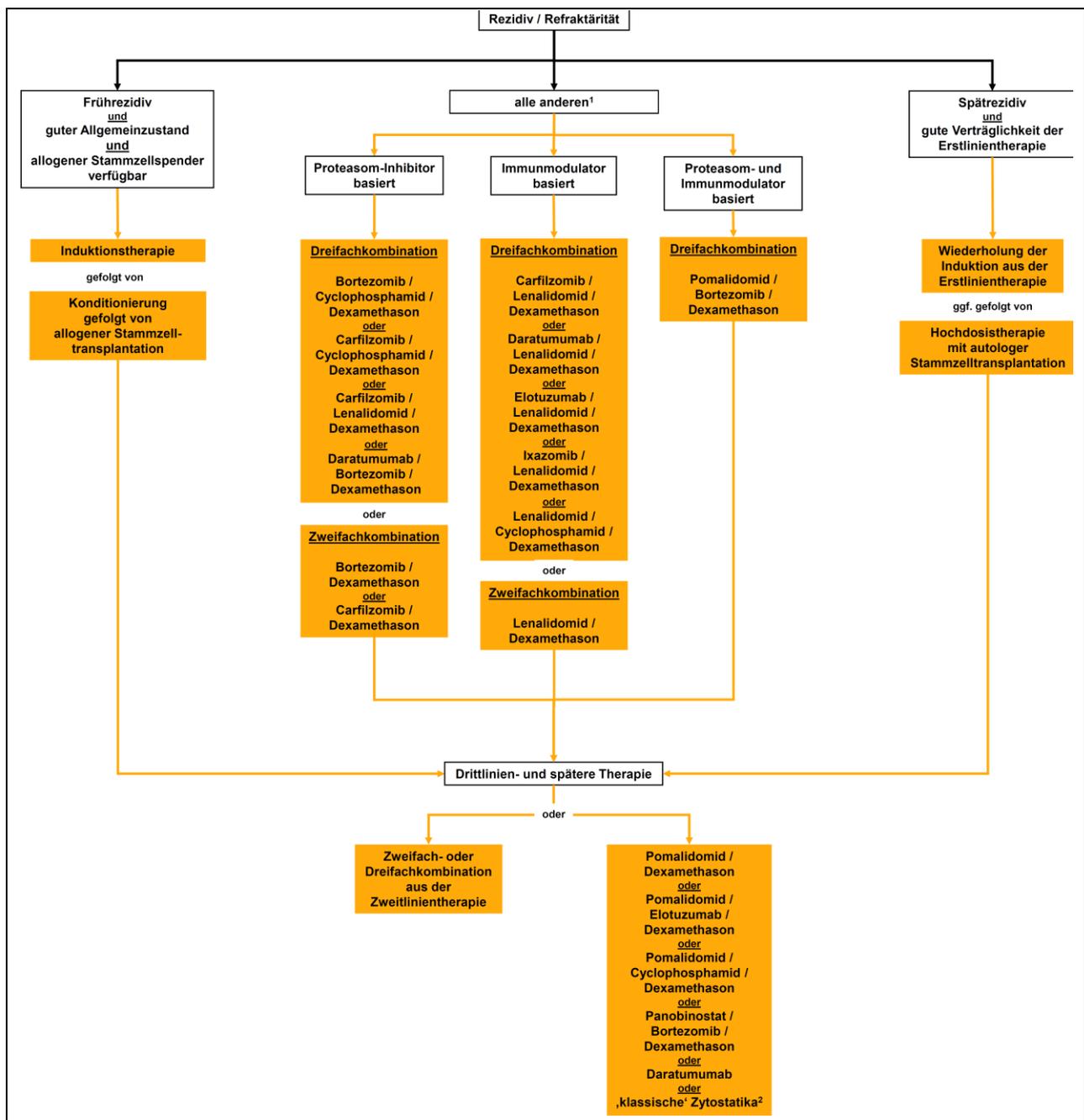
Erstes Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Langfristiges Ziel ist die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.

Das Patientenkollektiv in der Zweit- und Drittlinientherapie ist noch inhomogener aufgrund der zusätzlichen Erfahrungen aus der Erstlinientherapie. und dem ständigen Wandel bzw. der ständigen Modifikation der Erstlinientherapie. Die Rezidivpopulation reicht somit von Patienten, die möglicherweise aufgrund eines langjährigen und eher spät rezidivierenden Verlaufes andere Vortherapien und wenige neue Substanzen erhalten haben, bis hin zu Patienten, die im Bereich von Monaten vor Eintritt der Rezidivtherapie bereits mit den neuen zugelassenen Standardtherapien behandelt wurden. Diese Heterogenität spiegelt sich in gleicher Weise in den Studienpopulationen wider, wobei beachtet werden muss, in jüngeren Studien mehr Patienten mit Kombinationen aus neuen Substanzen und insbesondere eine frühe und lange Lenalidomid-Exposition aufweisen.

So sehr sich die Prognose der Myelompatienten durch die Neuzulassungen und das damit erweiterte Behandlungsspektrum verbessert hat, so eingeschränkt bleibt die Prognose der Patienten, die die wesentlichen Therapiekombinationen bereits erhalten haben. Patienten, die einen Proteasomeninhibitor, einen Immunmodulator und einen monoklonalen Anti-CD38 Antikörper erhalten haben und auf den Antikörper refraktär waren, weisen ein medianes Gesamtüberleben von 11,2 Monaten. Patienten mit Refraktärität auf drei der genannten Substanzen haben ein medianes OS von nur 9,2 Monaten [3]. Die ESMO Guidelines haben bereits 2017 die primäre Erweiterung der Therapie aus Pomalidomid + Dexamethason nach mindestens 2 Vortherapielinien zu einem Triplet empfohlen [4]. Bislang gab es jedoch hierfür keinen zugelassenen Therapiestandard. Mit der zunehmenden Verwendung des monoklonalen Anti CD38 Antikörpers Daratumumab in der ersten Therapielinie und im 1. Rezidiv ist die Verfügbarkeit einer Kombinationstherapie mit einem weiteren monoklonalen Antikörper von zunehmender Relevanz.

Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der vorhergehenden Therapie, nach Verträglichkeit bzw. Komorbiditäten. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der vorherigen Therapie kann bei der Zweit- oder Drittlinientherapie zwischen Arzneimitteln aus der derselben oder einer anderen Substanzklasse gewählt werden. Bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ist ein Wechsel der Substanzklasse indiziert. Die neuen Arzneimittel sowie die möglichen Kombinationen sind sehr vielfältig und erlauben auch eine Sequenztherapie. Diese wird an das Krankheitsbild, die Vortherapie(n) und Komorbiditäten angepasst. Ein Algorithmus für die Therapie im Rezidiv oder bei Refraktärität ist in [Abbildung 1](#) dargestellt [1]. Wenn immer möglich, sollten Patienten im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.

Abbildung 1: Therapie - Algorithmus im Rezidiv oder bei Refraktärität [1]



¹ symptomatisch; ² w&w - watch and wait: abwartendes Verhalten; ³ die Wirksamkeit von Bortezomib/Dexamethason ist niedriger als die Wirksamkeit der Dreifachkombinationen; ⁴ bei Patienten mit Risikofaktoren;

Da nur wenige der neueren Schemata direkt miteinander verglichen wurden, werden diese gleichberechtigt empfohlen.

Elotuzumab ist ein 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 Autoimmunerkrankungen.

Tabelle 2: Elotuzumab ab der Zweitlinientherapie von Patienten mit Multiplem Myelom, nach Vortherapie mit Lenalidomid und einem Proteasom-Inhibitor

Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥VGPR ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)
San Miguel, 2013 [5]	MM-003 nach ≥ 2 Vortherapien	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
Richardson, 2019 [6]	OPTIMISMM, MM-007 nach ≥ 1 Vortherapie	Bortezomib + Dexamethason (Vd)	Bortezomib + Dexamethason + Pomalidomid (PVd)	559	45,7 vs 81,5 ⁶ 1,62 ⁷ p < 0,001	6,9 vs 11,7 0,58 p < 0,001	30,5 vs 40,5 0,91 n. s. ⁸
Dimopoulos, 2018 [7] Dossier	MM-003 nach ≥ 2 Vortherapien	Pomalidomid + Dexamethason	Pomalidomid + Dexamethason + Elotuzumab	117	26 vs 52 p = 0,0051	4,7 vs 10,2 0,499 ⁷ p = 0,0011	17,4 vs n.e. ⁹ 0,54 p = 0,0342

¹ N – Anzahl Patienten; ² VGPR – Very Good Partial Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebensrate nach 18 Monaten, in %; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. s. – nicht signifikant; ⁹ n. e. – Median nicht erreicht;

Aufgrund der Daten der ELOQUENT3-Studie wurde Elotuzumab im November 2018 von der FDA und im August 2019 von der EMA für die Kombinationstherapie mit Pomalidomid zugelassen. Elotuzumab war bereits im Jahr 2016 in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für Patienten mit rezidiviertem Multiplem Myelom nach mindestens einer Vorbehandlung für die EU zugelassen worden.

4. Dossier und Bewertung von Elotuzumab

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine Vielzahl von Kombinationstherapien festgelegt. Das Patientenkollektiv in der Zweit- und Drittlinientherapie ist noch inhomogener aufgrund der zusätzlichen Erfahrungen aus den vorherigen Therapien. Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der vorherigen Erstlinientherapie und der Verträglichkeit. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der Erstlinientherapie kann bei den folgenden Therapien zwischen Arzneimitteln aus der derselben oder einer anderen Substanzklasse gewählt werden. Bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ist ein Wechsel der Substanzklasse indiziert.

Analog zu vorherigen Verfahren erscheint eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet [1].

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-II-Studie ELOQUENT-3. In dieser Studie wurde Elotuzumab/Pomalidomid/Dexamethason mit Pomalidomid/Dexamethason verglichen. Dexamethason wurde einmal wöchentlich in einer Dosierung von 40 mg pro Woche gegeben, entspricht der sog. niedrigen Dexamethason-Dosierung beim Multiplen Myelom. Patienten im Alter >75 Jahre erhielten 20 mg Dexamethason/Woche. Der Kontrollarm entspricht der zugelassenen Therapieindikation für Pomalidomid und Dexamethason.

Eingeschlossen wurden Patienten, die mindestens zwei vorherige Therapien erhalten, darunter mindestens zwei abgeschlossene Zyklen Lenalidomid, und einen Proteasom-Inhibitor, allein oder in Kombination. Der Median der Vortherapien lag bei 3 (2-8). Das mediane Alter lag bei 67 Jahren (36- 81 Jahre). Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Der Datenschnitt für die Auswertung zur frühen Nutzenbewertung erfolgte im November 2018, Datenschnitt für die erste Publikation der Ergebnisse war Februar 2018.

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. Die Gesamtüberlebenszeit war sekundärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für das Dossier zeigte sich eine signifikante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einem Hazard Ratio von 0,54. Der Median der Gesamtüberlebenszeit war im Elotuzumab-Arm noch nicht erreicht. Die Auswertung der Überlebensrate nach 12 Monaten zeigt einen Wert von **79,4%** im Elotuzumab-Arm vs **67,8%** im Kontrollarm.

Der Anteil wirksamer Folgetherapien lag mit 61,4% im Kontrollarm etwas höher als im Elotuzumab-Arm mit 55,0%.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben

Die progressionsfreie Überlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Sie wurde durch die Kombination mit Elotuzumab signifikant verlängert. Der Hazard Ratio zum 2. Datenschnitt liegt bei 0,499. Die Zeit bis zur Krankheitsprogress wurde im Median um 5,5 Monate verlängert.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Rate mindestens partieller Remissionen (PR) lag bei **52%** vs **26%**, die Rate mindestens sehr guter partieller Remissionen (\geq VGPR) bei **20,0%** vs **8,8%**,

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des Myelom-spezifischen Fragebogens MDASI-MM und der allgemeinen visuellen Analogskala EQ-5D VAS erfasst. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse traten häufiger in den beiden Studienarmen etwa gleich häufig auf, 57 vs 60%. Keine der schweren Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 trat häufiger im Elotuzumab-Arm als im Kontrollarm auf. Die Rate von Therapieabbrüchen lag bei 18% im Elotuzumab-Arm gegenüber 24% im Kontrollarm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Die wesentlichen medizinischen Fragen werden korrekt erfasst.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Elotuzumab gehört zu einer eigenen Substanzklasse. Die Hinzunahme von Elotuzumab zur Kombinationstherapie Pomalidomid/Dexamethason führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Überlebenszeit, des progressionsfreien Überlebens und der Remissionsrate. Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse wird durch die Kombination mit Elotuzumab nicht gesteigert.

Die Ergebnisse sind eindeutig, allerdings ist die Zahl der in die Zulassungsstudie eingeschlossenen Patienten nicht hoch. In den beiden Studienarmen waren die Risikofaktoren ausgeglichen.

6. Literatur

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol 15:e538-548, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70442-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70442-5)
3. Gandhi UH, Cornell RF, Lakhman A et al.: Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. Leukemia 33:2266-2275, 2019. DOI: [10.1038/s41375-019-0435-7](https://doi.org/10.1038/s41375-019-0435-7)
4. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 28(suppl 4):iv52-iv61, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx096](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx096)
5. 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)
6. Richardson PG, Oriol A, Beksac M et al.: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 20:781-794, 2019. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30152-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30152-4)
7. Dimopoulos M, Dytfield D, Grosicki S et al.: Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med 379:1811-1822, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1805762](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805762)

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) Prof. Dr. Dr. h.c. Christof Scheid (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln Bonn) und Frau Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) erstellt.

Mit freundlichen Grüßen

für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand