

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elotuzumab

Vom 1. Dezember 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Dezember 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am TT. MM JJJJ (BAnz AT TT. MM JJJJ Bx), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Elotuzumab wie folgt ergänzt:**

Elotuzumab

Beschluss vom: 1. Dezember 2016
 In Kraft getreten am: 1. Dezember 2016
 BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11.05.2016):

Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1 der Fachinformation).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ist:

– Bortezomib als Monotherapie

oder

– Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin

oder

– Bortezomib in Kombination mit Dexamethason

oder

– Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie ELOQUENT 2:
 Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason vs. Lenalidomid + Dexamethason¹

Endpunkt	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Intervention vs. Kontrolle
	Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason	Lenalidomid + Dexamethason	

¹ Daten, sofern nicht anders angegeben, aus dem Addendum des IQWiG A16-66, Version 1.0, Stand: 09.11.2016 zur Dossierbewertung (A16-32), Version 1.0, Stand: 29.08.2016

	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz
Mortalität (1. Datenschnitt 29.10.2015)							
Gesamtüberleben	321	43,7 [40,3; n. e.] 136 (42,4)		325	39,6 [33,3; n. e.] 159 (48,9)		0,77 [0,61; 0,97]; 0,026 + 4,1 Monate
Morbidität (1. Datenschnitt 29.10.2014)							
Progressionsfreies Überleben ² , EBMT ³ -Kriterien							
	321	18,50 [16,46; 21,42] 192 (59,8)		325	14,32 [11,99; 15,97] 231 (71,1)		0,68 [0,56; 0,83] 0,0001 + 4,2 Monate
Endpunkt	Interventionsgruppe Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason			Kontrollgruppe Lenalidomid + Dexamethason			Intervention vs. Kontrolle
	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienende MW ^d (SE)	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienende MW ^d (SE)	MD [95 %-KI] ^d p-Wert
Krankheitsbedingte Schmerzen (BPI-SF) ^e							
Schmerzintensität insgesamt ⁴	289	2,6 (2,1)	-0,0 (0,1)	290	2,9 (2,5)	0 (0,1)	-0,02 [-0,25; 0,21]; 0,875
Schmerzbeeinträchtigung insgesamt	289	2,5 (2,4)	0,4 (0,1)	290	2,8 (2,7)	0,3 (0,1)	0,03 [-0,24; 0,29]; 0,845
Endpunkt	Interventionsgruppe Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason			Kontrollgruppe Lenalidomid + Dexamethason			Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz
Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Verschlechterung um 10 Punkte)							

² Daten aus dem Dossier Elotuzumab Modul 4 A

³ European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation

⁴ Da keine ausreichende Begründung für den Schwellenwert von 3 in der Auswertung für die Zeit bis zur Verschlechterung des stärksten Schmerzes vorliegt, wurde ausschließlich die Analyse des gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) dargestellt.

Endpunkt	Interventionsgruppe Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		Kontrollgruppe Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz
Fatigue	321	1,9 [1,6; 2,3] 220 (68,5)	325	1,8 [1,5; 2,3] 219 (67,4)	0,89 [0,74; 1,08]; 0,238
Übelkeit / Erbrechen	321	6,0 [5,1; 7,8] 178 (55,5)	325	6,0 [4,0; 7,9] 173 (53,2)	0,95 [0,77; 1,17]; 0,630
Schmerzen	321	3,31 [2,4; 4,2] 215 (67,0)	325	2,0 [1,5; 3,0] 201 (61,8)	0,85 [0,70; 1,03]; 0,090
Dyspnoe	321	4,2 [3,3; 6,0] 195 (60,7)	325	3,4 [2,4; 4,2] 186 (57,2)	0,88 [0,72; 1,07]; 0,203
Schlaflosigkeit	321	2,8 [2,0; 4,2] 205 (63,9)	325	3,7 [2,6; 5,3] 186 (57,2)	1,04 [0,85; 1,27]; 0,719
Appetitlosigkeit	321	3,3 [2,5; 4,7] 205 (63,9)	325	4,1 [3,3; 5,8] 187 (57,5)	1,09 [0,89; 1,33]; 0,415
Obstipation	321	2,4 [2,1; 3,4] 197 (61,4)	325	2,4 [2,0; 3,3] 190 (58,5)	0,98 [0,80; 1,19]; 0,816
Diarrhö	321	5,0 [4,1; 5,6] 200 (62,3)	325	4,2 [3,5; 5,1] 189 (58,2)	0,98 [0,81; 1,20]; 0,874
Symptomatik (EORTC QLQ-MY20, Verschlechterung um 10 Punkte)					
Krankheits- symptome	321	2,3 [1,6; 3,0] 209 (65,1)	325	1,8 [1,5; 2,8] 206 (63,4)	0,92 [0,76; 1,12]; 0,401
Nebenwirkungen der Behandlung	321	1,5 [1,4; 1,6] 233 (72,6)	325	1,4 [1,4; 1,5] 234 (72,0)	0,99 [0,82; 1,19]; 0,893
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (1. Datenschnitt 29.10.2014)					
EORTC-QLQ-C30 Funktionsskalen (Verschlechterung um 10 Punkte)					
Allgemeiner Gesundheits- zustand	321	1,5 [1,4; 1,9] 226 (70,4)	325	1,5 [1,4; 1,9] 229 (70,5)	0,91 [0,76; 1,10]; 0,325
Körperliche Funktion	321	1,5 [1,4; 1,8] 232 (72,3)	325	1,7 [1,4; 2,3] 210 (64,6)	1,08 [0,90; 1,30]; 0,424
Rollenfunktion	321	2,3 [1,7; 3,3] 216 (67,3)	325	2,0 [1,6; 2,4] 202 (62,2)	0,95 [0,78; 1,15]; 0,599

Endpunkt	Interventionsgruppe Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		Kontrollgruppe Lenalidomid + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] ^a p-Wert ^b Absolute Differenz
Emotionale Funktion	321	1,8 [1,5; 2,3] 223 (69,5)	325	2,1 [1,6; 2,5] 201 (61,8)	1,03 [0,85; 1,25]; 0,751
Soziale Funktion	321	2,5 [1,8; 3,2] 206 (64,2)	325	2,3 [1,7; 2,6] 212 (65,2)	0,89 [0,74; 1,08]; 0,248
Kognitive Funktion	321	2,3 [1,7; 3,2] 210 (65,4)	325	3,2 [2,4; 3,5] 204 (62,8)	1,04 [0,86; 1,26]; 0,676
EORTC-QLQ-MY20 (Verschlechterung um 10 Punkte)					
Zukunfts- perspektiven	321	3,3 [2,3; 5,4] 185 (57,6)	325	4,7 [3,3; 7,3] 169 (52,0)	1,10 [0,90; 1,36]; 0,361
Körperbild	321	5,4 [4,2; 6,7] 175 (54,5)	325	4,2 [3,2; 5,4] 175 (53,8)	0,87 [0,71; 1,08]; 0,205
Nebenwirkungen (2. Datenschnitt 10.08.2015^f)					
UE	318	0,1 [0,1; 0,1] 316 (99,4)	317	0,2 [0,1; 0,2] 314 (99,1)	–
SUE	318	11,0 [9,0; 13,0] 223 (70,1)	317	13,4 [10,2; 18,6] 190 (59,9)	1,06 [0,87; 1,29]; 0,572
Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)	318	2,4 [1,6; 3,3] 282 (88,7)	317	3,1 [1,9; 4,2] 248 (78,2)	1,22 [1,02; 1,45]; 0,026
Abbruch wegen UE ^g	318	k. A.	317	k. A.	k. A.
Endpunkt	Interventionsgruppe Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		Kontrollgruppe Lenalidomid + Dexamethason		
	N	Patienten mit Ereignis ^h n (%)	N	Patienten mit Ereignis ^h n (%)	
Nebenwirkungen (Datenschnitt 18.03.2015)					
Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4; ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm)					
Gesamt	318	248 (78,0)	317	212 (66,9)	
Erkrankungen des Blutes und des	318	138 (43,4)	317	144 (45,4)	

Endpunkt	Interventionsgruppe Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		Kontrollgruppe Lenalidomid + Dexamethason	
	N	Patienten mit Ereignis ^h n (%)	N	Patienten mit Ereignis ^h n (%)
Lymphsystems				
Anämie	318	49 (15,4)	317	52 (16,4)
Neutropenie	318	81 (25,5)	317	105 (33,1)
Thrombozytopenie	318	40 (12,6)	317	36 (11,4)
Lymphopenie	318	28 (8,8)	317	13 (4,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	318	100 (31,4)	317	78 (24,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	318	67 (21,1)	317	52 (16,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	318	67 (21,1)	317	51 (16,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	318	46 (14,5)	317	40 (12,6)
Untersuchungen	318	36 (11,3)	317	33 (10,4)
Erkrankungen des Nervensystems	318	36 (11,3)	317	29 (9,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	318	34 (10,7)	317	25 (7,9)
Gastrointestinale Störungen	318	33 (10,4)	317	30 (9,5)
Gefäßerkrankungen	318	33 (10,4)	317	25 (7,9)
Augenerkrankungen	318	30 (9,4)	317	18 (5,7)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	318	27 (8,5)	317	17 (5,4)
Psychiatrische Erkrankungen	318	19 (6,0)	317	14 (4,4)
Herzkrankungen	318	15 (4,7)	317	22 (6,9)

a: Für Mortalität und Nebenwirkungen: Cox-Proportional Hazards-Modell adjustiert bezüglich β 2-Mikroglobulin, Anzahl Vortherapien und Vortherapie mit IMiD laut IVRS. Für Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: Cox-Proportional Hazards-Modell adjustiert bezüglich Ausgangswert.

b: stratifizierter Log-rank-Test

c: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

d: Gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM) mit Behandlung, Erhebungszeitpunkt und Wert zu Studienbeginn als feste Effekte

e: Eine negative Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung und somit bedeutet ein negativer Effektschätzer einen Vorteil für Elotuzumab.

f: diskrepante Angabe zum Zeitpunkt des Datenschnitts für Nebenwirkungen zwischen Nachlieferung

Endpunkt	Interventionsgruppe Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason		Kontrollgruppe Lenalidomid + Dexamethason	
	N	Patienten mit Ereignis ^h n (%)	N	Patienten mit Ereignis ^h n (%)

und Modul 4

g: Angaben zum Abbruch aller Therapiekomponenten nicht vorhanden. Mindestens eine Therapiekomponente haben 96 (30,2 %) Patienten in der Interventionsgruppe bzw. 94 (29,7 %) Patienten in der Kontrollgruppe abgebrochen. Mediane Zeit (Monate) bis zum Abbruch mindestens einer Therapiekomponente [95 %-KI]: n. e. [38,0; n. e.] in der Interventionsgruppe bzw. n. e. [30,8; n. e.] in der Kontrollgruppe; HR: 0,81 [0,61; 1,08]; 0,158

h: Ereignisse, die während der Behandlung + 60 Tage Nachbeobachtung aufgetreten sind

Verwendete Abkürzungen:

BPI-SF: Brief Pain Inventory Short Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core Module 30; EORTC QLQ-MY20: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Multiple Myeloma Module; IMiD: Immunmodulatorische Substanzen; IVRS: Interactive Voice Response System; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 4700 – 7000

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Empliciti® (Wirkstoff: Elotuzumab) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 30. September 2016):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003967/WC500206673.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Elotuzumab muss durch einen auf dem Gebiet der Onkologie und in der Therapie von Patienten mit Multiplen Myelom erfahrenen Facharzt erfolgen (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie).

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Elotuzumab	112 546,8 € (1. Jahr) 97 540,56 € (ab 2. Jahr)
Lenalidomid	96 968,95 €
Dexamethason	241,72 € (1. Jahr) 248,47 € (ab 2. Jahr)
gesamt	209 757,47 € (1. Jahr) 194 757,98 € (ab 2. Jahr)
zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	174,61 - 194,69 € (1. Jahr) 151,32 - 168,73 € (ab 2. Jahr)
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Bortezomib	48 522,88 €
Bortezomib	48 522,88 €
Doxorubicin (pegyliert liposomal)	19 392,64 €
gesamt	67 915,52 €
Bortezomib	24 261,44 € - 48 522,88 €
Dexamethason	112,43 € - 200,78 €
gesamt	24 373,87 – 48 723,66 €
Lenalidomid	96 968,95 €
Dexamethason	472,21 €
gesamt	97 441,16 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2016)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Jahrestherapiekosten pro Patient
Prämedikation: Dexamethason (iv)	52,68 € (1. Jahr) 45,66 € (ab 2. Jahr)
Prämedikation: Diphenhydramin (iv)	37,17 - 55,76 € (1. Jahr) 32,21 - 48,32 € (ab 2. Jahr)
Prämedikation: Ranitidin (iv)	78,36 € (1. Jahr) 67,91 € (ab 2. Jahr)

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Jahrestherapiekosten pro Patient
Prämedikation: Paracetamol (oral)	6,40 - 7,89 € (1. Jahr) 5,54 - 6,84 € (ab 2. Jahr)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Patient pro Jahr
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung bei parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern	2 130 € (1. Jahr) 1 846 € (ab 2. Jahr)
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung bei zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitungen	1 296 - 2 592 €
Doxorubicin (pegyliert liposomal)	Zuschlag für die Herstellung bei zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitungen	648 €

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Dezember 2016 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. Dezember 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken