

IQWiG-Berichte – Nr. 351

**Pomalidomid –
Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Dossierbewertung

Auftrag: A15-42
Version: 1.0
Stand: 23.12.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Pomalidomid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

30.09.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-42

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Ingo Schmidt-Wolf, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO), Universitätsklinikum Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Gregor Moritz
- Christiane Balg
- Wolfram Groß
- Thomas Kaiser
- Marco Knellingen
- Sarah Mostardt
- Ulrike Seay

Schlagwörter: Pomalidomid, Multiples Myelom, Nutzenbewertung

Keywords: Pomalidomide, Multiple Myeloma, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abkürzungsverzeichnis	vii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	6
2.3 Fragestellung 1: Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind	7
2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	7
2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	9
2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	9
2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien	10
2.4 Fragestellung 2: Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind	10
2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....	10
2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen	10
2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	10
2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien	11
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung	11
2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	13
2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	13
2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A).....	15
2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	15
2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	16
2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	16
2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	16
2.6.2.3.2 Studienpool	17
2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	17

2.6.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	18
2.6.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	18
2.6.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	18
2.6.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	18
2.6.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	18
2.6.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
2.6.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	19
2.6.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	19
2.6.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	19
2.6.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	19
2.6.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	20
3	Kosten der Therapie	21
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	21
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	21
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	21
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	21
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	23
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	23
3.2.1	Behandlungsdauer	24
3.2.2	Verbrauch	26
3.2.3	Kosten.....	27
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	27
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	28
3.2.6	Versorgungsanteile	30
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	30
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	31
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	31

4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	31
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	32
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36
5	Literatur	39
	Anhang A – Charakteristika der vom pU in den direkten Vergleich eingeschlossenen Studie	44
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	46

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA.....	3
Tabelle 3: Pomalidomid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	5
Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA.....	6
Tabelle 5: Pomalidomid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	11
Tabelle 6: Pomalidomid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	31
Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	32
Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	33
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Dexamethason vs. Dexamethason	44
Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen in der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Dexamethason vs. Dexamethason.....	45

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSC	best supportive care
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IMWG	International Myeloma Working Group
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SMM	Smoldering multiple myeloma
TLN	Tumorregister Lymphatische Neoplasien

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pomalidomid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Pomalidomid ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen von Pomalidomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen € überstieg. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.09.2015 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website

des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.6	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pomalidomid gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 30.09.2015 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen 2 Patientengruppen unterschieden. Die sich daraus ergebenden Fragestellungen sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben		
1	Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind	Patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b
2	Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind	BSC ^{b, c}
<p>a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>b: in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel</p> <p>c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: best supportive care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Abweichend vom G-BA benennt der pU hochdosiertes Dexamethason als alleinige Vergleichstherapie für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind. Für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind, folgt der pU hingegen der Festlegung des G-BA und wählt best supportive care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Ergebnisse

Fragestellung 1: Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind

Für Fragestellung 1 (Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind) legt der pU eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie (MM-003) vor. Diese Studie ist nicht für die Ableitung des Zusatznutzens von Pomalidomid geeignet.

Die Studie MM-003 ist eine vom pU gesponserte, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Zulassungsstudie. In der Studie wurde Pomalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason mit hochdosiertem Dexamethason verglichen. Die Studie ist zur Ableitung des Zusatznutzens von Pomalidomid ungeeignet, da das im Vergleichsarm allen Patienten verabreichte einheitliche Regime aus hochdosiertem Dexamethason keiner adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. Dies ist im vorliegenden Anwendungsgebiet (Patienten die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind) eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes. Der pU legt in seinem Dossier nicht dar, dass die Therapie mit hochdosiertem Dexamethason für die Patienten der Studienpopulation als eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie anzusehen ist.

Darüber hinaus wurde im Vergleichsarm der Studie MM-003 Dexamethason nicht zulassungskonform angewendet. Die Verabreichung erfolgte insbesondere in einer deutlich höheren als in der Fachinformation empfohlenen Dosierung.

Somit lagen für die Bewertung des Zusatznutzens von Pomalidomid bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben und die für eine zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes geeignet sind, keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von Pomalidomid ist damit nicht belegt.

Fragestellung 2: Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind

Für die Fragestellung 2 hat der pU keine relevante Studie vorgelegt. Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pomalidomid bei erwachsenen Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben und die für eine zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes nicht geeignet sind, lagen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen von Pomalidomid ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pomalidomid.

Tabelle 3: Pomalidomid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben			
1	Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind	Patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes ^c	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind	best supportive care ^{c, d}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>b: 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>c: in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel</p> <p>d: Als best supportive care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten zur Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

Der G-BA hat in seiner Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwischen 2 Patientengruppen unterschieden. Die sich daraus ergebenden Fragestellungen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie
Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben		
1	Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind	Patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes ^b
2	Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind	BSC ^{b, c}
<p>a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>b: in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel</p> <p>c: Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: best supportive care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Zur einfacheren Darstellung und besseren Lesbarkeit werden im Bericht die folgenden Bezeichnungen für die beiden Anwendungsgebiete verwendet:

- Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind (Fragestellung 1)
- Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind (Fragestellung 2)

Der G-BA hat für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind, eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes, in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel, als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Abweichend vom G-BA benennt der pU hochdosiertes Dexamethason als alleinige Vergleichstherapie. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.6.1).

Für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind, folgt der pU der Festlegung des G-BA und wählt best supportive care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die vorliegende Bewertung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA durchgeführt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Fragestellung 1: Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind

2.3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pomalidomid (Stand zum 06.07.2015)
- bibliografische Recherche zu Pomalidomid (letzte Suche am 06.07.2015)
- Suche in Studienregistern zu Pomalidomid (letzte Suche am 06.07.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pomalidomid (letzte Suche am 21.10.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

Studienpool des pU für den direkten Vergleich

Mit den genannten Schritten zur Informationsbeschaffung identifizierte der pU für Fragestellung 1 eine randomisierte, aktiv kontrollierte Studie, die Studie CC-4047-MM-003 (im Folgenden MM-003 genannt [3]). Diese Studie ist nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Pomalidomid bei Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind, abzuleiten. Dies wird im Folgenden begründet.

Die Studie MM-003 ist eine vom pU gesponserte, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Zulassungsstudie. In der Studie wurde Pomalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason mit hochdosiertem Dexamethason verglichen.

Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiple Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien (darunter Lenalidomid und Bortezomib) erhalten hatten und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. Die in der Studie untersuchte Patientenpopulation entspricht damit der gemäß Fachinformation zugelassenen Zielpopulation von Pomalidomid [4]. Die im Interventionsarm verabreichte Medikation entspricht ebenfalls den Vorgaben der Fachinformation von Pomalidomid [4]. Im Vergleichsarm wurde jedoch allen Patienten hochdosiertes Dexamethason nach einem festen Regime verabreicht. Zu keinem Zeitpunkt durften während des Behandlungsverlaufes zusätzlich zur Studienmedikation weitere antineoplastisch wirksame Substanzen verabreicht werden. Die Patienten beider Behandlungsarme erhielten

bei Bedarf Medikationen zur Linderung von Symptomen und gegen Begleiterkrankungen. Die Behandlung mit der Studienmedikation wurde fortgesetzt bis zur Progression der Erkrankung, Abbruch aufgrund inakzeptabler Nebenwirkungen, Tod oder Widerruf der Einwilligungserklärung.

Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (die Charakteristika der Studie sind in Anhang A, Tabelle 9 und Tabelle 10 dargestellt).

Keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Studie MM-003 wurde für die vorliegende Nutzenbewertung nicht herangezogen, da das im Vergleichsarm allen Patienten verabreichte einheitliche Regime aus hochdosiertem Dexamethason keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Dies ist im vorliegenden Anwendungsgebiet (Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind) eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes. Der pU legt in seinem Dossier nicht dar, dass die Therapie mit hochdosiertem Dexamethason für die Patienten der Studienpopulation als eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie anzusehen ist. Dies muss aber unter Berücksichtigung patientenindividueller Faktoren wie Vortherapien und Ansprechen nachvollziehbar dargelegt werden. Der pU begründet nicht, warum hochdosiertes Dexamethason als Einzelsubstanz für die Patienten der Studienpopulation mindestens gleichermaßen oder besser geeignet ist, als andere zugelassene zielgerichtete Therapien im Anwendungsgebiet.

Weder in nationalen Leitlinien wie z. B. der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), noch in internationalen Leitlinien findet sich zudem ein Hinweis darauf, dass beim rezidierten und refraktären multiplen Myelom eine Monotherapie mit hochdosiertem Dexamethason als zielgerichtete Therapieoption überhaupt in Erwägung zu ziehen ist [5-9]. Vielmehr wird eine Vielzahl möglicher anderer Therapieregime genannt [5-9]. Vor diesem Hintergrund ist es, unabhängig von der konkreten Eignung für die Population der Studie MM-003, insgesamt fraglich, ob hochdosiertes Dexamethason überhaupt als eine regelhafte zielgerichtete Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen werden kann.

Verabreichung von Dexamethason nicht gemäß Fachinformation

Dexamethason wurde im Vergleichsarm der Studie MM-003 in einer deutlich höheren als in der Fachinformation empfohlenen Dosierung verabreicht. Gemäß den Vorgaben der Fachinformation soll Dexamethason in der Palliativtherapie maligner Tumoren initial in einer Dosierung zwischen 8 und 16 mg pro Tag, bei länger dauernder Therapie in einer Dosierung zwischen 4 und 12 mg pro Tag verabreicht werden. Die Höhe der Dosierung ist dabei stets in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten auf die Therapie auszurichten [10]. Nahezu alle Patienten aus dem Vergleichsarm von Studie MM-003 waren bereits mit Dexamethason vorbehandelt und die zu verabreichende Tageshöchstdosis an Dexamethason war daher auf maximal 12 mg zu beschränken. Dies entspricht bei einem 28-Tage Zyklus 336 mg Dexamethason insgesamt. Das in der Studie MM-003 verabreichte Therapieregime

weicht erheblich von diesen Vorgaben ab. Die verabreichte Dosis Dexamethason betrug 40 mg (bei Patienten ≤ 75 Jahre, ca. 92 % der Patienten der Studie MM-003) bzw. 20 mg (bei Patienten > 75 Jahre) oral an Tag 1–4, 9–12 und 17–20 eines 28-Tage-Zyklus (siehe auch Tabelle 10) und lag damit weit oberhalb der Tageshöchstdosis gemäß Fachinformation, selbst bei einer Initialtherapie. Individuelle Dosisanpassungen in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten auf die Therapie waren nicht vorgesehen. Auch die Gesamtmenge über einen Zyklus von 28 Tagen liegt mit 480 mg Dexamethason deutlich oberhalb der empfohlenen Maximaldosis. In der Literatur gibt es Hinweise, dass bei einer Behandlung mit derartig hochdosiertem Dexamethason mit erheblichen Toxizitäten zu rechnen ist [11].

Darüber hinaus findet sich in der Fachinformation zu Dexamethason der Hinweis, dass bei einer im Anschluss an die Initialtherapie für erforderlich gehaltenen Langzeittherapie auf Prednison/Prednisolon umgestellt werden sollte, da es hierbei zu einer geringeren Nebennierenrindensuppression kommt [10]. Da fast alle Patienten der Studie MM-003 schon mit Dexamethason vorbehandelt waren, hätten die Patienten im Vergleichsarm der Studie eventuell schon zu Studienbeginn mit Prednison/Prednisolon behandelt werden müssen, zumindest hätte es aber die Möglichkeit geben müssen, die Patienten im Verlauf der Studie auf eine Therapie mit Prednison/Prednisolon umzustellen. Der G-BA hat bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie explizit auf die Beachtung des Zulassungsstatus der jeweiligen Arzneimittel hingewiesen (siehe Tabelle 4). Somit kann die Studie MM-003 auch wegen der nicht zulassungskonformen Anwendung von Dexamethason nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Zusammenfassung

Zusammenfassend ist die Studie MM-003 wegen der inadäquaten Umsetzung einer patientenindividuellen zielgerichteten Therapie nach Maßgabe des Arztes sowie der nicht zulassungskonformen Anwendung von Dexamethason nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Pomalidomid geeignet. Damit liegen für Fragestellung 1 keine relevanten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Pomalidomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

2.3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pomalidomid bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die für eine zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes geeignet sind, liegen keine geeigneten Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.3.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben und die für eine

zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes geeignet sind, keine geeigneten Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Pomalidomid für diese Patienten nicht belegt.

2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Pomalidomid vorgelegt hat.

2.4 Fragestellung 2: Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind

2.4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Pomalidomid (Stand zum 06.07.2015)
- bibliografische Recherche zu Pomalidomid (letzte Suche am 06.07.2015)
- Suche in Studienregistern zu Pomalidomid (letzte Suche am 06.07.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Pomalidomid (letzte Suche am 21.10.2015)

Der pU identifizierte keine relevante Studie. Auch durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.

2.4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Pomalidomid bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die für eine zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes nicht geeignet sind, liegen keine Daten vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

2.4.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Da der pU für erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben und die für eine zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes nicht geeignet sind, keine Daten vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Pomalidomid für diese Patienten nicht belegt.

2.4.4 Liste der eingeschlossenen Studien

Die Angaben in diesem Abschnitt entfallen, da der pU keine Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Pomalidomid vorgelegt hat.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Pomalidomid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Pomalidomid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben			
1	Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind	Patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes ^c	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind	best supportive care ^{c, d}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>b: 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>c: in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel</p> <p>d: Als best supportive care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Pomalidomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, weder für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes geeignet sind (Fragestellung 1), noch für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind (Fragestellung 2), belegt.

Die Gesamtbewertung weicht von der des pU ab, der für Pomalidomid für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes geeignet sind, einen Beleg für einen

erheblichen Zusatznutzen für Patienten beansprucht. Für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind, beansprucht er einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.6.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, wobei davon ausgegangen wurde, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt:

- Für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind: patientenindividuell zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel (Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung).
- Für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind: BSC
Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung).

Fragestellung 1: Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind

Bei der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 1 (Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind) schließt sich der pU zunächst der Festlegung des G-BA an. Im Folgenden führt er jedoch aus, Pomalidomid sei ein Solist im vorliegenden Anwendungsgebiet und als Standardtherapie zu betrachten, für die keine zweckmäßige Vergleichstherapie existiere. Um aber dennoch den Zusatznutzen von Pomalidomid nachweisen zu können, habe er eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Diese habe gezeigt, dass für Fragestellung 1 (Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind) die bestmögliche und stärkste Evidenz für einen direkten Vergleich von Pomalidomid versus Dexamethason als Monotherapie vorliege. Als Beleg zitiert der pU eine Reihe von Quellen [3,12-15]. Für andere im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoffe sei hingegen keine Evidenz aus direkt vergleichenden Studien identifiziert worden. Deswegen werde Dexamethason als Vergleichstherapie herangezogen.

Bei der vom pU zitierten Literatur handelt es sich zum einen um eine nicht randomisierte Studie [12], auf die sich auch eine weitere der zitierten Quellen bezieht [15]. Bei 2 weiteren der vom pU genannten Publikationen [13,14] handelt es sich um Expertenempfehlungen, für die jeweils keine systematische Literaturbewertung erkennbar ist. Bei einer weiteren Quelle [3] handelt es sich um eine Publikation der vom pU für das vorliegende Anwendungsgebiet vorgelegten Studie MM-003.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Der G-BA hat für Fragestellung 1 (Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind) eine patientenindividuelle zielgerichtete

Therapie nach Maßgabe des Arztes festgelegt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet stehen eine Reihe zugelassener Wirkstoffe (Lenalidomid [16], Bortezomib [17], Cyclophosphamid [18], Prednison [19], Prednisolon [20], pegyliertes liposomales Doxorubicin [21], Dexamethason [10], Doxorubicin [22], Vincristin [23], Melphalan [24], Interferon alfa-2b [25] und Carmustin [26]) zur Verfügung. Es ist davon auszugehen, dass die bestehenden Therapieoptionen für den einzelnen Patienten nicht als gleichwertig und austauschbar angesehen werden können. Vielmehr muss für jeden Patienten geprüft werden, welche dieser Therapien für ihn die richtige ist. Dies ist durch die Einschränkung der Vergleichstherapie auf Dexamethason, wie sie der pU vornimmt, aber nicht gewährleistet. Die Argumentation des pU, dass die bestmögliche Evidenz für einen direkten Vergleich von Pomalidomid mit einer der Therapien für den Wirkstoff Dexamethason vorliege, ist dabei nicht entscheidend.

Fragestellung 2: Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind

Für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind (Fragestellung 2), folgt der pU dem G-BA und benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. Im Folgenden führt der pU aus, dass eine Behandlung mit Pomalidomid eine zielgerichtete Therapie sei. Dagegen entspräche BSC einer Behandlungssituation, in der ein Einsatz von Pomalidomid nicht mehr zu erwarten sei. Der pU argumentiert, dass nahezu alle Patienten auch in der Endphase der Erkrankung eine zielgerichtete Therapie erhalten könnten. Zum Beleg zitiert der pU eine Reihe von Quellen [6,9,14,27]. Patienten, die für eine BSC infrage kämen, befänden sich im terminalen Stadium der Erkrankung und seien somit von einer Behandlung mit Pomalidomid ausgeschlossen. Darüber hinaus erläutert der pU, dass keine anerkannte BSC-Definition bestehe. Es bestehe kein Konsens, ob unter einer BSC eine rein symptomatische Behandlung zu verstehen sei oder ob auch eine aktive antineoplastische und damit zielgerichtete Therapie ein Teil von BSC sein könne.

Jedoch solle der Zusatznutzen von Pomalidomid auch gegenüber BSC dargelegt werden. Da keine RCT mit BSC als Monotherapie vorlägen, sei ein direkter oder indirekter Vergleich mit Pomalidomid nicht möglich. Weil es sich nur um sehr wenige Patienten handle, würden diese gemeinsam mit Fragestellung 1 (Patienten die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind) betrachtet, jedoch auf Basis historischer Daten, Literaturquellen und Schlussfolgerungen aus der vom pU für Fragestellung 1 eingeschlossenen Studie MM-003.

Die Argumentation des pU hinsichtlich der von ihm zitierten Quellen ist nicht nachvollziehbar. Bei 2 der Quellen [6,14] handelt es sich um Expertenempfehlungen, für die jeweils keine systematische Literaturbewertung erkennbar ist. In der Leitlinie des British Journal of Hematology [27] wird die gegen den Krebs gerichtete Behandlung im Kontext einer reinen Linderung der Symptome, also genau im Sinne der vorliegenden Fragestellung (Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind), diskutiert. In der 4. Quelle, der Publikation der International Myeloma Working Group (IMWG), wird empfohlen, in einer palliativen Situation, in der das Therapieziel die Linderung von myelom-assoziierten Symptomen ist, niedrige Dosen von Wirkstoffen wie Cyclophosphamid, Kortikosteroiden oder Thalidomid im Sinne einer BSC einzusetzen [9].

Zusammenfassend erfolgte die vorliegende Nutzenbewertung für Fragestellung 2 gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA (BSC). Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Dies kann auch eine antineoplastische Maßnahme umfassen, sofern diese mit dem Ziel einer Behandlung der Symptome vorgenommen und nicht als therapeutischer Ansatz mit der Intention der Krankheitskontrolle eingesetzt wird.

2.6.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.6.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienaushwahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist es, den Zusatznutzen von Pomalidomid bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, zu untersuchen. Die Bewertung soll anhand patientenrelevanter Endpunkte erfolgen.

Der pU differenziert bei der Formulierung seiner Fragestellung nicht zwischen Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind (Fragestellung 1) und Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind (Fragestellung 2).

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden Fragestellung 1 (Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind) und Fragestellung 2 (Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind) getrennt voneinander bearbeitet. Den Ein- und Ausschlusskriterien des pUs wird bis auf die folgenden Punkte gefolgt.

Vergleichstherapie

Für Fragestellung 1 (Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind) benennt der pU ausschließlich hochdosiertes Dexamethason als Vergleichstherapie und folgt damit nicht der Festlegung des G-BA (siehe auch Abschnitt 2.6.1).

Für Fragestellung 2 (Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind) führt der pU einen Vergleich gegenüber BSC auf Basis historischer Daten, Literaturquellen und Schlussfolgerungen aus der Studie MM-003 durch. Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt (siehe auch Abschnitt 2.6.2.3.2).

2.6.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Pomalidomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie keine geeigneten Daten vorliegen (siehe Abschnitte 2.3 und 2.4), wird die Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse nicht kommentiert.

2.6.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.6.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es liegen keine Anzeichen vor, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Pomalidomid identifiziert.

Weitere Untersuchungen

Der pU beschreibt in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3.1 dass er keine weiteren Untersuchungen in seine Bewertung einbezogen habe. Dem entgegen beabsichtigt der pU jedoch, den Zusatznutzen für Pomalidomid für Fragestellung 2 (Patienten die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind) auf Basis historischer Daten und Literaturquellen abzuleiten. Im Dossier des pU finden sich allerdings keine ausreichend nachvollziehbaren Angaben einer Informationsbeschaffung nach derartigen Quellen.

2.6.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Fragestellung 1: Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind

Der pU identifiziert die direkt vergleichende Studie MM-003. Die Studie ist aus den in Abschnitt 2.3 beschriebenen Gründen nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Pomalidomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA abzuleiten.

Fragestellung 2: Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind

Der pU identifiziert keine relevanten Studien für Fragestellung 2. Der pU führt aus, der Nachweis des Zusatznutzens erfolge daher auf Basis historischer Daten, Literaturquellen und Schlussfolgerungen aus den Daten der Studie MM-003.

Dem Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Die Studie MM-003 erlaubt keine Aussagen zum Vergleich von Pomalidomid mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Der pU macht keine Angaben zur Recherche und zum Selektionsprozess für Studien mit historischen Daten und zu Literaturquellen. Darüber hinaus präsentiert er keinen Studienpool für Studien mit historischen Daten und Literaturquellen. Somit liegen für Fragestellung 2 (Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind) keine relevanten Daten vor.

2.6.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es liegen keine relevanten Studien zur Bewertung des Zusatznutzens von Pomalidomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA vor. Die Ausführungen des pU zu den Ergebnissen werden daher nicht kommentiert. Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass die vom pU vorgelegten Daten zur Studie MM-003 keine relevanten neuen Erkenntnisse im Vergleich zum ersten Dossier bei Markteinführung von Pomalidomid liefern [28-30]. Nach

einem Krankheitsprogress hatten die Patienten des Kontroll-Arms die Möglichkeit in den Pomalidomid-Arm der Studie zu wechseln. Bei der mit dem ersten Dossier vorgelegten Interimsanalyse aus September 2012 hatten bereits 29 % der Patienten aus dem Kontroll- in den Pomalidomid-Arm gewechselt, diese war daher bereits hoch verzerrt. Die für die vorliegende Nutzenbewertung vom pU neu vorgelegten Daten basieren auf Auswertungen zum März 2013 und zum September 2013. Zu diesen Zeitpunkten hatten jeweils bereits 53 % bzw. 56 % der Patienten aus dem Kontroll- in den Pomalidomid-Arm gewechselt, sie sind damit noch weniger aussagekräftig.

2.6.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pomalidomid herangezogen.

2.6.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pomalidomid herangezogen.

2.6.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU gibt an, keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pomalidomid herangezogen zu haben.

2.6.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.6.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Fragestellung 1: Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf die von ihm eingeschlossene Studie MM-003. Die vorgelegten Daten sind jedoch für die Bewertung des Zusatznutzens von Pomalidomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie insgesamt nicht geeignet (siehe Abschnitt 2.3).

Fragestellung 2: Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind

Der pU bezieht sich in seinen Ausführungen zur Aussagekraft der Nachweise auf historische Daten, Literaturquellen und Schlussfolgerungen aus den Daten der Studie MM-003. Der pU hat jedoch keine systematische Recherche nach derartigen Quellen dargestellt und für Fragestellung 2 (Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind) keinen Studienpool präsentiert und keine Daten vorgelegt (siehe Abschnitt 2.6.2.3.2).

2.6.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Die Bewertung des pU zum Zusatznutzen von Pomalidomid bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, beruht auf der Studie MM-003. Der pU leitet für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes geeignet sind (Fragestellung 1), einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ab.

Für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind (Fragestellung 2), beansprucht er einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Diesen Anspruch begründet der pU nicht nur mit Ergebnissen aus der Studie MM-003, sondern auch mit historischen Vergleiche und sonstigen Literaturquellen.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Die vom pU für Fragestellung 1 (Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes geeignet sind) vorgelegten Daten sind aus den zuvor genannten Gründen für die Beantwortung der Fragestellung 1 nicht relevant. Die Begründung ist dem Abschnitt 2.3 zu entnehmen. Für Fragestellung 2 (Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind) legt der pU keine Daten vor (siehe Abschnitt 2.6.2.3.2).

2.6.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.6.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pomalidomid eingesetzt.

2.6.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Der pU gibt an, keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Pomalidomid herangezogen zu haben.

2.6.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.6.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU präsentiert im Rahmen der Nutzenbewertung Ergebnisse zu Surrogatendpunkten und beschreibt in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) warum aus seiner Sicht aus diesen Endpunkten Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden können. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte entfiel, da keine geeigneten Daten für die Nutzenbewertung vorlagen.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Pomalidomid als erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben [4].

Aufgrund des Beschlusses des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird die GKV-Zielpopulation unterteilt in Patienten,

- für die eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes geeignet ist.
- für die eine zielgerichtete Therapie nach Maßgabe nicht geeignet ist.

Insgesamt sind die Erkrankung und ihre Therapie plausibel und ausführlich dargestellt.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass durch Pomalidomid sich das Gesamtüberleben der Zielpopulation erheblich verbessert bei kaum Nebenwirkungen.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU gibt an, dass für die Größe der Zielpopulation von Pomalidomid keine publizierten Daten zur Verfügung stehen. Daher leitet er die Zielpopulation für das Jahr 2015 anhand eines 5-Jahres-Modells in mehreren Schritten her. In jedem Schritt werden Daten für eine Unter- und eine Obergrenze ermittelt.

- 1) Im ersten Schritt wurde die Gesamtzahl der Patienten mit multiplem Myelom für 2015 geschätzt. Die Basis stellen die altersspezifischen Erkrankungsraten [31] für die ICD-10 C90 und die Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes [32] dar. Hiermit wurden die monatlichen Inzidenzen für 2011 bis 2015 ermittelt.
- 2) Ausgehend von Daten des Krebsregisters Saarland für die Jahre 2007-2012 geht der pU von einem Anteil der Erkrankung multiples Myelom an allen Erkrankungen der Diagnosegruppe ICD-10 Code C90 von 97 % aus [33-38].
- 3) Patienten mit Smouldering multiplem Myelom (SMM) sind nicht Teil der Zielpopulation, da diese nicht behandelt werden. Der pU ermittelt einen Anteil von 8 [39] bis 15 % [40]

von Patienten mit SMM mittels einer Literaturrecherche. Er definiert einen Mittelwert von 11,5 % für die Ober- und 15 % für die Untergrenze.

- 4) Die Basispopulation verringert sich im Weiteren um die in dem betrachteten 5 Jahres-Zeitraum verstorbenen Patienten. Das jährliche Sterberisiko wird anhand der Differenz der absoluten Überlebensraten vom RKI für 2 aufeinanderfolgende Jahre ermittelt [41].
- 5) Die Basispopulation reduziert sich zudem um die Patienten, die keine Vorbehandlung mit Bortezomib und Lenalidomid erhalten haben. Hierzu gilt es, den prozentualen Anteil der Patienten, die beim Eintritt in die Therapielinie bereits eine Vorbehandlung mit Bortezomib und Lenalidomid erhalten haben, sowie die mittlere Therapiedauer je Therapielinie zu ermitteln. Die Daten entnimmt der pU einer Auswertung des Tumorregisters Lymphatische Neoplasien (TLN) der iOMEDICO AG [42]. Das TLN enthält Daten von 491 Patienten mit der Diagnose eines multiplen Myeloms [42]. Die obere und untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls bilden jeweils das Low- und High-Szenario ab.
- 6) Der pU geht von einem GKV-Anteil von 86,7 % aus.

Somit ergibt sich eine GKV-Zielpopulation von 803 bis 2289 Patienten.

Der pU führt im Weiteren eine Ergebnisvalidierung mittels der vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) veröffentlichten Anzahl der Verordnungen von Lenalidomid durch [43,44]. Hieraus schätzt er eine Population von 2251 Patienten für das Jahr 2015. Eine weitere Unterteilung der Zielpopulation wie vom G-BA vorgesehen erfolgt durch den pU nicht.

Unterschiede zu den ermittelten Patientenzahlen in der vorherigen Dossierbewertung zu Pomalidomid [45] ergeben sich aus der Verwendung aktuellerer Daten des RKI bezüglich der Inzidenz und der Überlebensraten des multiplen Myeloms [31,41] sowie zum GKV-Anteil. Zudem zieht der pU zur Ergebnisvalidierung aktuellere Daten des BfArM heran [43,44].

Bewertung des Vorgehens des pU

Wie der pU angibt, liegen keine öffentlichen Daten zur Zielpopulation vor, die nach Fachinformation für Pomalidomid infrage kommen.

Insgesamt sind die Herleitung und die Berechnung der GKV-Patienten in der Zielpopulation transparent beschrieben und nachvollziehbar dargestellt. Folgende Aspekte in dem 5-Jahres-Modell des pU werden jedoch kritisch gesehen:

Zu 1): Die Grundpopulation des Modells stellt die Summe der monatlichen Inzidenz über 5 Jahre dar. Der pU vernachlässigt aber die Patienten, die im ersten Jahr des 5-Jahres-Modells (2011) schon erkrankt sind. Damit wird die Basispopulation im Modell unterschätzt.

Zu 5): Anzumerken ist, dass relevante Parameter des Modells, die aus dem TLN gewonnen wurden, wie die durchschnittliche Therapiedauer in den Therapielinien sowie der Anteil der mit Bortezomib und Lenalidomid vorbehandelten Patienten, sich auf einen Datenstand aus 2012 beziehen und somit aktualisiert werden müssen. Es bleibt unklar, ob die vom pU angesetzten Werte die aktuelle Versorgungssituation widerspiegeln.

Trotz der genannten Punkte kann die Größe der Zielpopulation dennoch als plausibel angesehen werden, da die Unsicherheit der einzelnen Parameter im Rahmen von Spannen abgebildet wurde.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Prävalenz und Inzidenz in den nächsten Jahren jeweils um 1,1 % pro Jahr zunimmt. Diese Zunahme sei ausschließlich auf demographische Veränderungen zurückzuführen. Diese Annahme ist in Bezug auf die Entwicklung der Inzidenz plausibel. Aufgrund einer Verbesserung der Überlebensraten bleibt jedoch unsicher, wie sich die Prävalenz in Zukunft entwickeln wird.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA sieht für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, folgenden zweckmäßige Vergleichstherapie vor:

In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel,

- eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes
- für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind: BSC.

Der pU stellt die Kosten für eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes für folgende Arzneimitteln dar:

- Dexamethason (Monotherapie)
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
- Bortezomib (Monotherapie)
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
- Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal)
- Doxorubicin (Monotherapie)
- Vincristin (Monotherapie)
- Cyclophosphamid in Kombination mit Prednisolon
- Melphalan in Kombination mit Prednisolon (4- und 6-wöchiger Zyklus)
- Interferon alfa-2b

Da die Fachinformation keine expliziten Angaben zur Hochdosistherapie von Dexamethason im Anwendungsgebiet enthält [10] und der pU keine individuellen Faktoren wie Vortherapien und Ansprechen bei der Festlegung der Dosis berücksichtigt, erfolgt keine Bewertung von Dexamethason (Monotherapie).

Der pU kombiniert Cyclophosphamid mit Prednisolon anstelle von der Fachinformation empfohlen mit Prednison [18].

Interferon alfa-2b wird laut Fachinformation bei multiplem Myelom angewendet als „Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50 % ige Reduktion des Myelomproteins) [25].“ Damit ist Interferon alfa-2b Teil eines Therapiekonzeptes, dessen Kosten der pU nur mit Interferon alfa-2b darstellt. Im Folgenden werden daher nur die Kosten allein für Interferon alfa-2b bewertet.

Die Bewertung der vom pU dargestellten Therapieregime für eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes erfolgt unabhängig davon, welche Bedeutung sie gegenwärtig haben.

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU stellt für diese Therapie keine Kosten dar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Bei der Behandlungsdauer von Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason geht der pU von einer kontinuierlichen Therapie aus. Pomalidomid wird laut Fachinformation einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Zyklus verabreicht [4]. Laut pU resultieren 13 vollständig abgeschlossene Zyklen pro Jahr. Dexamethason wird laut Fachinformation von

Pomalidomid an 4 Tagen innerhalb des 28-tägigen Zyklus gegeben, mit einer Dosierung von 40 mg (Patienten \leq 75 Jahre) bzw. 20 mg (Patienten $>$ 75 Jahre) [4].

Bei der Behandlungsdauer von Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason geht der pU ebenfalls von einer kontinuierlichen Therapie aus. Lenalidomid wird laut Fachinformation einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Zyklus verabreicht [16]. Es resultieren laut pU 13 vollständig abgeschlossene Zyklen pro Jahr. Dexamethason wird laut Fachinformation von Lenalidomid an 12 Tagen (Zyklus 1 bis 4) bzw. an 4 Tagen (ab Zyklus 5) innerhalb des 28-tägigen Zyklus gegeben [16].

Bortezomib wird sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Dexamethason oder Doxorubicin (pegyliert liposomal) an 4 Tagen eines 21-tägigen Zyklus verabreicht. Dexamethason wird an 8 Tagen innerhalb des 21-tägigen Zyklus verabreicht. Doxorubicin (pegyliert liposomal) wird an einem Tag innerhalb des 21-tägigen Zyklus verabreicht. Diese Angaben des pU entsprechen der Fachinformation von Bortezomib [17]. Der pU ermittelt eine maximale Behandlungsdauer von 10 Zyklen für Bortezomib als Monotherapie, 8 Zyklen für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason und 17,4 Zyklen (pro Jahr bei einer kontinuierlichen Therapie) für Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal). Diese maximale Anzahl an Zyklen sind laut Fachinformation jedoch nur für bestimmte Patienten vorgesehen [21]. Um alle Patienten zu erfassen, ergeben sich folgende Behandlungsdauern laut Fachinformation: 8 bis 10 Zyklen für Bortezomib (Monotherapie), 4 bis 8 Zyklen für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason und 8 Zyklen bis zu 17 vollständige Zyklen pro Jahr bei einer kontinuierlichen Therapie für Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal) [17].

Zur Ermittlung der Behandlungsdauer von Doxorubicin (Monotherapie) nimmt der pU Bezug auf die Dosierungsangaben in der Fachinformation von Doxorubicin [22]. Diese empfiehlt als Einzeldosis eine Gabe von 60 bis 75 mg/m² Doxorubicin, die intravenös in 21-tägigen Intervallen verabreicht wird. Gleichzeitig ist eine maximale kumulative Gesamtdosis von 450 bis 550 mg/m² Körperoberfläche angegeben. Der pU ermittelt eine Behandlungsdauer von 7,3 bzw. 7,5 Zyklen (3-wöchig), indem er die maximale bzw. minimale Gesamtdosis durch die maximale bzw. minimale Einzeldosis teilt. Wird jedoch zusätzlich die maximale Gesamtdosis mit der minimalen Einzeldosis bzw. die minimale Gesamtdosis mit der maximalen Einzeldosis kombiniert betrachtet, so beträgt die Behandlungsdauer 6 bis 9 vollständige Zyklen bei einer Zykluslänge von 21 Tagen.

Bei der Behandlungsdauer von Vincristin (Monotherapie) geht der pU von einer kontinuierlichen Gabe aus. Gleichzeitig ist laut Fachinformation bei „der Monotherapie die Dosis in Abständen von einer Woche zu verabreichen [23].“

Bei der Behandlungsdauer von Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison geht der pU ebenfalls von einer kontinuierlichen Therapie aus. Die Fachinformation empfiehlt eine Gabe von Cyclophosphamid i. v. an Tag 1 (in Kombination mit Prednison), bei einer Wiederholung

alle 3 Wochen [18]. Der pU ermittelt 18 Behandlungstage bei 17,4 Zyklen pro Jahr. Anstelle der von der Fachinformation empfohlenen Kombination mit Prednison verwendet der pU die Kombination mit Prednisolon. Für die Behandlungsdauer verweist er auf die Fachinformation von Prednisolon, die im Rahmen eines speziellen Behandlungsschemas bei multiplem Myelom die Gabe von Prednisolon mit 2 mg/kg Körpergewicht an Tag 1 bis 4 empfiehlt [20]. Der pU überträgt diese Empfehlung auf die Kombination mit Cyclophosphamid und errechnet auf Basis von 17,4 Zyklen 72 Behandlungstage pro Jahr mit Prednisolon. Werden allerdings ausschließlich vollständig abgeschlossene Zyklen innerhalb eines Jahres berücksichtigt, ergeben sich 17 Behandlungstage mit Cyclophosphamid. Die vorgegebene Kombination mit Prednison und dessen Fachinformation enthält dieselbe Empfehlung bezüglich der Anwendungshäufigkeit und Dosierung bei multiplem Myelom für ein spezielles Behandlungsschema wie Prednisolon [20]. Folgt man dem pU bezüglich der Übertragbarkeit auf die Kombination mit Cyclophosphamid und legt gleichzeitig abgeschlossene Zyklen zugrunde, ergeben sich 68 Behandlungstage mit Prednison.

Für Melphalan in Kombination mit Prednisolon geht der pU von einer kontinuierlichen Therapie aus. Zur Ermittlung der Behandlungsdauer von Melphalan legt der pU die Fachinformation der intravenösen Form des Wirkstoffes zugrunde [24]. Diese empfiehlt eine Gabe von Melphalan i. v. an Tag 1 eines 4- bis 6-wöchigen Behandlungszyklus (in Kombination mit Prednisolon). Der pU stellt die weiteren Berechnungen für einen 4- und einen 6-wöchigen Behandlungszyklus dar. Dabei ermittelt er für einen 4-wöchigen Behandlungszyklus 13 Zyklen pro Jahr (mit 13 Behandlungstagen) und für den 6-wöchigen Behandlungszyklus 8,7 Zyklen pro Jahr (mit 9 Behandlungstagen). Für die Behandlungsdauer von Prednisolon verweist er auf die Fachinformation von Prednisolon, die im Rahmen eines speziellen Behandlungsschemas bei multiplem Myelom die Gabe von Prednisolon mit 2 mg/kg Körpergewicht an Tag 1 bis 4 empfiehlt [20]. Er errechnet 52 (4-wöchiger Behandlungszyklus) bzw. 36 (6-wöchiger Behandlungszyklus) Behandlungstage mit Prednisolon. Werden allerdings ausschließlich vollständig abgeschlossene Zyklen innerhalb eines Jahres berücksichtigt, ergeben sich 13 (4-wöchiger Behandlungszyklus) bzw. 8 Behandlungstage (6-wöchiger Behandlungszyklus) mit Melphalan und 52 bzw. 32 Behandlungstage mit Prednisolon.

Interferon alfa-2b wird laut Fachinformation in der Erhaltungstherapie 3-mal wöchentlich (jeden 2. Tag) verabreicht [25]. Der pU geht von 156 Behandlungstagen pro Jahr aus.

3.2.2 Verbrauch

Für Pomalidomid und Lenalidomid errechnet der pU den Verbrauch auf Basis der von den Fachinformationen empfohlenen Initialdosen (4 mg bzw. 25 mg) [4,16].

Der Verbrauch von Bortezomib, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Doxorubicin, Vincristin, Cyclophosphamid, Melphalan und Interferon alfa-2b richtet sich nach der Körperoberfläche, welche der pU anhand der Dubois-Formel und den aktuellen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 berechnet [46]. Dieses Vorgehen ist plausibel.

Der Verbrauch von Prednisolon richtet sich nach dem Körpergewicht, welches der pU den aktuellen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 entnimmt [46]. Dabei berechnet er einen Jahresverbrauch und ermittelt für diesen den Verbrauch an Tabletten mit einer Wirkstoffstärke von 20 mg. Für die Einzeldosis von ca. 153 mg Prednisolon stehen jedoch Tabletten mit entsprechender Wirkstoffstärke zur Verfügung.

Für den Verbrauch von Vincristin berücksichtigt der pU die Angabe der Fachinformation von 1,4 mg/m² einmal wöchentlich, jedoch nicht die angegebene maximale Einzeldosis von 2 mg [23]. Daher ist der Verbrauch zu hoch angesetzt.

Für die Verabreichung von 20 mg Dexamethason berücksichtigt der pU Tabletten mit einer Wirkstoffstärke von 8 mg, die eine Teilung erfordern. Es stehen jedoch ebenfalls Tabletten mit einer Wirkstoffstärke von 4 mg zur Verfügung. Für den jährlichen Ressourcenverbrauch von Dexamethason bei einer Dosierung von 40 mg für Patienten ≤ 75 Jahre bzw. 20 mg für Patienten > 75 Jahre berechnet der pU einen altersgewichteten jährlichen Ressourcenverbrauch gemäß einer Altersverteilung prävalenter Patienten, anstelle einer Darstellung einer Spanne.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten der Arzneimittel geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2015 wieder. Dabei werden sämtliche Festbeträge und Rabatte berücksichtigt.

Für Vincristin 2 mg berechnet der pU Kosten mithilfe von Einzelpackungen zu 2 mg. Es stehen jedoch wirtschaftlichere Packungsgrößen mit 10 mal 2 mg Wirkstoff zur Verfügung.

Für Cyclophosphamid berechnet der pU Kosten mithilfe von Einzelpackungen zu 1 g. Es steht jedoch eine wirtschaftlichere Packungsgröße mit 6 mal 1 g Wirkstoff zur Verfügung.

Für die Kostenberechnung von Interferon alfa-2b legt der pU eine Packung mit 8 Pens zu je 30 Millionen Einheiten Wirkstoff zugrunde. Er erläutert, dass bei diesem Pen die Haltbarkeit von 4 Wochen nach Öffnen gewährleistet ist. Bei einer Einzeldosis von ca. 5,7 Millionen Einheiten Wirkstoff und einer 3 maligen Verabreichung pro Woche, ist jedoch auch bei dem wirtschaftlicheren Pen mit 60 Millionen Einheiten die Haltbarkeit von 4 Wochen gegeben.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU berücksichtigt Grundpauschalen für von den Fachinformationen empfohlene fachärztliche Untersuchungen. Für Pomalidomid und Lenalidomid berechnet er Kosten für von der Fachinformation geforderte medizinisch überwachte Schwangerschaftstests für betroffene Patientinnen. Für Cyclophosphamid setzt er Kosten für eine Antiemese an. Laut Fachinformation sind „die geltenden Richtlinien für den Einsatz von Antiemetika zur Vorbeugung und Linderung von Übelkeit und Erbrechen [18]“ zu beachten. Diese Richtlinien kommen auch für andere Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage, auch wenn diese nicht ausdrücklich in den Fachinformationen erwähnt sind. Weiterhin wird für

Bortezomib ein Röntgenthorax vor Behandlungsbeginn empfohlen. Die anfallenden Kosten führt der pU nicht auf.

Der pU berücksichtigt nicht die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitung nach Hilfstaxe.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason mit 128 178,59 € davon entfallen 128 049,63 € auf die Arzneimittelkosten für Pomalidomid und Dexamethason. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind in ihrer Größenordnung plausibel. Die Kostenpositionen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind vollständig dargestellt.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason mit 97 570,12 € davon entfallen 97 441,16 € auf die Arzneimittelkosten für Lenalidomid und Dexamethason. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind in ihrer Größenordnung plausibel, auch wenn die anfänglich häufigere Gabe von Dexamethason nicht berücksichtigt, sondern von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen wird. Die Kostenpositionen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind vollständig dargestellt.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Bortezomib (Monotherapie) mit 61 133,20 € davon entfallen 60 653,60 € auf die Arzneimittelkosten für Bortezomib. Bei Berücksichtigung der oben erläuterten Behandlungsspanne von 8 bis 10 Zyklen ergeben sich Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Bortezomib in Höhe von 48 522,88 bis 60 653,60 €. Die Kostenpositionen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind größtenteils vollständig dargestellt. Der pU berücksichtigt nicht die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitung nach Hilfstaxe.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason mit 49 139,23 € davon entfallen 48 702,77 € auf die Arzneimittelkosten für Bortezomib und Dexamethason. Bei Berücksichtigung der oben erläuterten Behandlungsspanne von 4 bis 8 Zyklen ergeben sich Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Bortezomib und Dexamethason in Höhe von 24 391,98 bis 48 756,17 €. Die Kostenpositionen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind größtenteils vollständig dargestellt. Der pU berücksichtigt nicht die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitung nach Hilfstaxe.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal) mit 145 328,48 € davon entfallen 143 882,78 € auf die Arzneimittelkosten für Bortezomib und Doxorubicin (pegyliert liposomal). Bei Berücksichtigung der oben erläuterten Behandlungsspanne von 8 Zyklen bis zu 17 vollständige Zyklen pro Jahr bei einer kontinuierlichen Therapie ergeben sich Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Bortezomib und Doxorubicin (pegyliert liposomal) in Höhe von 65 295,76 bis 138 753,49 €. Die Kostenpositionen für zusätzlich

notwendige GKV-Leistungen sind größtenteils vollständig dargestellt. Der pU berücksichtigt nicht die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitung nach Hilfstaxe.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Doxorubicin mit 2842,55 bis 3262,51 € davon entfallen 2268,56 bis 2688,42 € auf die Arzneimittelkosten für Doxorubicin. Bei Berücksichtigung der oben erläuterten Behandlungsspanne von 6 bis 9 Zyklen liegt die obere Spanne der Arzneimittelkosten für Doxorubicin bei 2916,71 € die untere Spanne ist korrekt. Die Kostenpositionen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind vollständig dargestellt. Der pU berücksichtigt nicht die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitung nach Hilfstaxe.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Vincristin mit 3277,04 € davon entfallen 2915,64 € auf die Arzneimittelkosten für Vincristin. Eine Neuberechnung ermittelt Arzneimittelkosten für Vincristin pro Patient und Jahr von 1442,22 € Dabei ist sowohl die maximale Einzeldosis von 2 mg als auch eine wirtschaftlichere Packungsgröße berücksichtigt. Die Kostenpositionen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind vollständig dargestellt. Der pU berücksichtigt nicht die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitung nach Hilfstaxe.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Cyclophosphamid in Kombination mit Prednisolon mit 1951,56 € davon entfallen 1073,05 € auf die Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid und Prednisolon. Eine Neuberechnung ermittelt Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von 915,67 € für diese Kombinationstherapie. Dabei ist sowohl eine wirtschaftlichere Packungsgröße mit Cyclophosphamid 6-mal 1 g als auch die erforderliche Gabe von Prednison berücksichtigt. Die Kostenpositionen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind vollständig dargestellt. Der pU berücksichtigt nicht die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitung nach Hilfstaxe.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Melphalan in Kombination mit Prednisolon bei einem 4-wöchigen Behandlungszyklus mit 1733,73 € davon entfallen 1360,78 € auf die Arzneimittelkosten für Melphalan und Prednisolon. Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind in ihrer Größenordnung plausibel. Bei einem 6-wöchigen Behandlungszyklus beziffert der pU die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 1249,06 € davon entfallen 941,13 € auf die Arzneimittelkosten Melphalan und Prednisolon. Eine Neuberechnung ermittelt Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von 849,12 € für diese Kombinationstherapie. Dabei sind sowohl ausschließlich vollständig abgeschlossene Behandlungszyklen als auch die Gabe von Prednisolon mit der erforderlichen Wirkstoffstärke der Tabletten berücksichtigt. Die Kostenpositionen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind vollständig dargestellt. Der pU berücksichtigt nicht die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitung nach Hilfstaxe.

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Interferon alfa-2b mit 11 453,07 € davon entfallen 11 368,18 € auf die Arzneimittelkosten für Interferon alfa-2b. Bei

Berücksichtigung des wirtschaftlicheren Pens mit 60 Millionen Einheiten Wirkstoff ergeben sich Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Interferon alfa-2b in Höhe von 10 508,15 €. Der pU stellt die Kosten für eine initiale Induktions-Chemotherapie nicht dar. Die Kostenpositionen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind vollständig dargestellt.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU vermutet, dass die tatsächlich zu erwartenden Versorgungsanteile aus verschiedenen Gründen um ca. 60 % geringer als die im Dossier geschätzten Patientenzahlen sein werden, da Patienten beispielsweise keine oder eine andere Behandlung erhalten oder stationär behandelt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Jahrestherapiekosten für Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason sind in ihrer Größenordnung plausibel. Für die Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie ergeben sich größtenteils abweichende Kosten. Diese sind im Wesentlichen durch differierende Behandlungsdauern und wirtschaftlichere Packungsgrößen bedingt.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Pomalidomid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben [4].

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 6 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 6: Pomalidomid – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben			
1	Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind	Patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes ^c	Zusatznutzen nicht belegt
2	Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind	best supportive care ^{c, d}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt.</p> <p>b: 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>c: in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel</p> <p>d: Als best supportive care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Pomalidomid	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	803 bis 2289	Die Größe der GKV-Zielpopulation ist in ihrer Größenordnung plausibel.
	Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind ^b	k. A.	
	Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind	k. A.	
<p>a: Angaben des pU b: Diese Population umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebietes abzüglich der Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angabe; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben	128 178,59	Die Angaben des pU sind in ihrer Größenordnung plausibel.
Dexamethason	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben ^b	813,87	Für Dexamethason (Monotherapie) keine Bewertung siehe, dazu Erläuterungen im Text.
Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason		97 570,12	Die Angaben des pU sind in ihrer Größenordnung plausibel.
Bortezomib		61 133,20	Eine Neuberechnung ermittelt Arzneimittelkosten für Bortezomib in Höhe von 48 522,88 bis 60 653,60 € (laut pU: 60 653,60 €). Die Kostenpositionen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind größtenteils vollständig dargestellt. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitung nach Hilfstaxe sind nicht berücksichtigt.
Bortezomib in Kombination mit Dexamethason		49 139,23	Eine Neuberechnung ermittelt Arzneimittelkosten für Bortezomib und Dexamethason in Höhe von 24 391,98 € bis 48 756,17 € (laut pU: 48 702,77 €). Die Kostenpositionen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind größtenteils vollständig dargestellt. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitung nach Hilfstaxe sind nicht berücksichtigt.

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient
(Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal)	Erwachsene mit rezidiertem oder refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben ^b	145 328,48	Eine Neuberechnung ermittelt Arzneimittelkosten für Bortezomib und Doxorubicin (pegyliert liposomal) in Höhe von 65 295,76 bis 138 753,49 €(laut pU: 143 881,98 €). Die Kostenpositionen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind größtenteils vollständig dargestellt. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitung nach Hilfstaxe sind nicht berücksichtigt.
Doxorubicin		2842,55 bis 3262,51	Eine Neuberechnung ermittelt Arzneimittelkosten für Doxorubicin in Höhe von 2268,56 bis 2916,71 €(laut pU: 2268,56 €bis 2688,42 €). Die Kostenpositionen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind größtenteils vollständig dargestellt. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitung nach Hilfstaxe sind nicht berücksichtigt.
Vincristin		3277,04	Eine Neuberechnung ermittelt Arzneimittelkosten für Vincristin in Höhe von 1442,22 €(laut pU: 2915,64 €). Die Kostenpositionen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind größtenteils vollständig dargestellt. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitung nach Hilfstaxe sind nicht berücksichtigt.
Cyclophosphamid in Kombination mit Prednisolon		1951,56	Eine Neuberechnung ermittelt Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid und Prednison in Höhe von 915,67 €(laut pU: 1073,05 €in der Kombination mit Prednisolon). Die Kostenpositionen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind größtenteils vollständig dargestellt. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitung nach Hilfstaxe sind nicht berücksichtigt.

(Fortsetzung)

Tabelle 8: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient
(Fortsetzung)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Melphalan in Kombination mit Prednisolon	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben ^b	1249,06 bis 1733,73	Eine Neuberechnung ermittelt Arzneimittelkosten für Melphalan in Höhe von 849,12 € als unteren Wert der Spanne (laut pU: 941,13 €). Der obere Wert der Spanne in Höhe von 1360,78 € ist in der Größenordnung plausibel. Die Kostenpositionen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind größtenteils vollständig dargestellt. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitung nach Hilfstaxe sind nicht berücksichtigt.
Interferon alfa-2b		11 453,07	Eine Neuberechnung ermittelt Arzneimittelkosten für Interferon alfa-2b in Höhe von 10 508,15 € (laut pU: 11 368,18 €). Die Kostenpositionen für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind vollständig dargestellt. Der pU stellt die Kosten für eine initiale Induktions-Chemotherapie nicht dar.
BSC	Erwachsene mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben und die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind	k. A.	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a: Angaben des pU b: Diese Population umfasst alle Patienten des zugelassenen Anwendungsgebietes abzüglich der Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind. BSC: best supportive care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A. keine Angaben des pU; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

„Celgene gewährleistet, dass ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem vorhanden ist, welches gemäß den Verpflichtungen, die sich aus dem Pharmakovigilanzplan ergeben, eine fortlaufende Überwachung und Kontrolle des Arzneimittels sicherstellt. Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Folgende Punkte sind zu beachten:

- *Einhalten aller Bedingungen/Durchführung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms*
- *Abgabe von Informationsmaterialien an die Angehörigen der Heilberufe; die finalen Texte/Inhalte sind mit den zuständigen Behörden abzustimmen*
- *Implementierung eines national kontrollierten Distributionssystems*
- *Einleitung und Überwachung der Therapie unter Aufsicht von Ärzten, die in der Behandlung des Multiplen Myeloms erfahren sind*
- *Aufklärung der Patienten über das teratogene Risiko und die erforderlichen Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen*
- *Aufklärung der Patienten,*
 - *Pomalidomid niemals an andere Personen weiterzugeben und nicht verbrauchte Kapseln am Ende der Therapie an ihren Apotheker zurückzugeben*
 - *während und sieben Tage nach Beendigung der Therapie kein Blut, keinen Samen bzw. Sperma zu spenden.*
- *Absetzen bei Fortschreiten der Erkrankung*
- *Verschreibung auf Sonderrezept (T-Rezept) und Einhaltung der hierfür vorgeschriebenen Modalitäten*
- *Dokumentation von Erwerb und Abgabe in Apotheken*
- *Kein Inverkehrbringen durch Versandhandel*

Gegenanzeigen

- *Schwangerschaft*

- *Gebärfähige Frauen (Ausnahme: Einhaltung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms)*
- *Männliche Patienten, die die erforderlichen Empfängnisverhütungsmaßnahmen nicht einhalten können oder wollen*
- *Überempfindlichkeit gegen Pomalidomid oder einen der sonstigen Bestandteile*
- *Schwerwiegende allergische Reaktionen in Zusammenhang mit der Gabe von Thalidomid oder Lenalidomid*

Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

- *Entscheidung über Unterbrechung des Stillens oder der Arzneimittelgabe unter Berücksichtigung der Bedeutung des Arzneimittels*
- *Überwachung der Patienten*
 - *mit eingeschränkter Nierenfunktion oder eingeschränkter Leberfunktion*
 - *auf hämatologische Nebenwirkungen; Erstellung des kompletten Blutbildes zu Therapiebeginn, in den ersten acht Wochen wöchentlich und im Anschluss monatlich; gegebenenfalls unterstützende Gabe von Blutprodukten und/oder Wachstumsfaktoren*
 - *mit Risikofaktoren für Thromboembolien; Minimierung aller beeinflussbarer Risikofaktoren. Eine Therapie mit Antikoagulantien wird empfohlen. Erythropoetische Mittel sollten mit Vorsicht angewendet werden*
 - *mit hoher Tumorlast vor Therapiebeginn (Tumorlyse-Syndrom)*
- *Vorsicht bei Behandlung von Patienten mit vorbestehender peripherer Neuropathie \geq Grad 2 oder signifikanter kardialer Dysfunktion*
- *Untersuchung der Patienten vor und während der Therapie mit Pomalidomid auf sekundäre Primärmalignome; gegebenenfalls Einleitung einer Therapie*

Wechselwirkungen

- *Engmaschige Überwachung der Patienten auf Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe starker CYP1A2-Inhibitoren*
- *Engmaschige Überwachung der Warfarinkonzentration*

Dosisanpassungen

- *Gegebenenfalls sind bei Auftreten unerwünschter Ereignisse Dosisanpassungen von Pomalidomid oder Dexamethason vorzunehmen*

Weitere Hinweise

- *Einnahme unverteilt, jeden Tag etwa zur gleichen Zeit; vergessene Dosen sind nicht nach-zuholen*
- *Vermeiden von Situationen, in denen Schwindel oder Verwirrtheit problematisch sein könnten“*

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. San Miguel J, Weisel K, Song K, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H et al. Patient outcomes by prior therapies and depth of response: analysis of MM-003, a phase 3 study comparing pomalidomide + low-dose dexamethasone (POM + LoDEX) vs high-dose dexamethasone (HiDEX) in relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM). *Blood* 2013; 122(21): 686.
4. Celgene. Imnovid Hartkapseln: Fachinformation [online]. 05.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
5. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Ashcroft J, Yong K et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014 [online]. 2014 [Zugriff: 19.11.2015]. URL: http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCS_H.pdf.
6. Kortüm M, Driessen C, Einsele H, Goldschmidt H, Gunsilius E, Kröger N et al. Multiples Myelom [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. September 2013. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>.
7. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24(Suppl 6): vi133-vi137.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma; version 2.2016 [online]. 22.09.2015 [Zugriff: 19.11.2015]. URL: www.nccn.org.
9. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF, Larocca A, Niesvizky R, Morgan G et al. International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014; 32(6): 587-600.
10. AbZ-Pharma. Dexa-CT 4 mg / 8 mg Tabletten: Fachinformation [online]. 07.2015 [Zugriff: 01.12.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

11. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME 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(1): 29-37.
12. Alexanian R, Barlogie B, Dixon D. High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. *Ann Intern Med* 1986; 105(1): 8-11.
13. Fischer N, Lang NK, Dietzfelbinger H, Wendtner CM, Abedinpour F. Primärtherapie nicht transplantabler Patienten. In: Straka C, Dietzfelbinger H (Ed). *Multiples Myelom*. München: Zuckschwerdt; 2012. S. 107-115.
14. Mehta J, Cavo M, Singhal S. How I treat elderly patients with myeloma. *Blood* 2010; 116(13): 2215-2223.
15. Raab MS, Goldschmidt H. Aktuelle Entwicklungen in der Therapie des multiplen Myeloms. *Arzneimitteltherapie* 2010; 28(10): 305-316.
16. Celgene. Revlimid Hartkapseln: Fachinformation [online]. 06.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
17. Janssen. Velcade 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 01.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
18. Baxter Oncology. Cyclophosphamid Trockensubstanz 500 mg/1 g/2 g Baxter Oncology: Fachinformation [online]. 01.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
19. Merck. Decortin Tabletten: Fachinformation [online]. 07.2015 [Zugriff: 28.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
20. Merck. Decortin H Tabletten: Fachinformation [online]. 10.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
21. Janssen. Caelyx 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 04.2015. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
22. Teva. Doxorubicinhydrochlorid Teva 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Fachinformation [online]. 03.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
23. Teva. Vincristinsulfat-TEVA 1 mg / ml Injektionslösung: Fachinformation [online]. 11.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
24. Aspen. Alkeran 50 mg i. v: Fachinformation [online]. 07.2014. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
25. MSD. IntronA 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen: Fachinformation [online]. 11.2013. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
26. Bristol-Myers Squibb. Carmubris: Fachinformation [online]. 07.2010 [Zugriff: 24.11.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de/>.

27. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, D'Sa S, Littlewood T, Low E et al. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. Br J Haematol 2011; 154(1): 76-103.

28. Celgene. Pomalidomid (Imnovid): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Imnovid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 30.08.2013 [Zugriff: 11.12.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-363/2013-08-30_Modul4A_Pomalidomid.pdf.

29. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum 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; Pomalidomid [online]. 20.02.2014 [Zugriff: 11.12.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2693/2014-02-20_AM-RL-XII_Pomalidomid_2013-09-01-D-075_TrG.pdf.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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; Pomalidomid [online]. 20.02.2014 [Zugriff: 11.12.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1931/2014-02-20_AM-RL-XII_Pomalidomid_2013-09-01-D-075_BAnz.pdf.

31. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Inzidenz, Rohe Rate pro 100.000 Einwohner in Deutschland; Altersgruppen (0 - 85+); Diagnose (Plasmozytom (C90)); Geschlecht (männlich, weiblich); Jahre (1999 - 2011) [online]. 25.03.2015 [Zugriff: 01.09.2015]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

32. Statistisches Bundesamt. Geburten in Deutschland [online]. 01.2012. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsbewegung/g/BroschuereGeburtenDeutschland0120007129004.pdf?__blob=publicationFile.

33. Gesundheitsberichterstattung Saarland. Datenbankabfrage: multiples Myelom u. immunproliferative Neub. (ICD-Nr. 203); Fallzahlen; von 0 bis 85+; beide Geschlechter; multiple Tumoren berücksichtigt; Erkrankungsjahr 2007 [online]. In: Epidemiologischen Krebsregister Saarland. [Zugriff: 09.03.2015]. URL: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html>.

34. Gesundheitsberichterstattung Saarland. Datenbankabfrage: multiples Myelom u. immunproliferative Neub. (ICD-Nr. 203); Fallzahlen; von 0 bis 85+; beide Geschlechter; multiple Tumoren berücksichtigt; Erkrankungsjahr 2008 [online]. In: Epidemiologischen Krebsregister Saarland. [Zugriff: 09.03.2015]. URL: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html>.

35. Gesundheitsberichterstattung Saarland. Datenbankabfrage: multiples Myelom u. immunproliferative Neub. (ICD-Nr. 203); Fallzahlen; von 0 bis 85+; beide Geschlechter; multiple Tumoren berücksichtigt; Erkrankungsjahr 2009 [online]. In: Epidemiologischen Krebsregister Saarland. [Zugriff: 09.03.2015]. URL: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html>.
36. Gesundheitsberichterstattung Saarland. Datenbankabfrage: multiples Myelom u. immunproliferative Neub. (ICD-Nr. 203); Fallzahlen; von 0 bis 85+; beide Geschlechter; multiple Tumoren berücksichtigt; Erkrankungsjahr 2010 [online]. In: Epidemiologischen Krebsregister Saarland. [Zugriff: 09.03.2015]. URL: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html>.
37. Gesundheitsberichterstattung Saarland. Datenbankabfrage: multiples Myelom u. immunproliferative Neub. (ICD-Nr. 203); Fallzahlen; von 0 bis 85+; beide Geschlechter; multiple Tumoren berücksichtigt; Erkrankungsjahr 2011 [online]. In: Epidemiologischen Krebsregister Saarland. [Zugriff: 09.03.2015]. URL: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html>.
38. Gesundheitsberichterstattung Saarland. Datenbankabfrage: multiples Myelom u. immunproliferative Neub. (ICD-Nr. 203); Fallzahlen; von 0 bis 85+; beide Geschlechter; multiple Tumoren berücksichtigt; Erkrankungsjahr 2012 [online]. In: Epidemiologischen Krebsregister Saarland. [Zugriff: 09.03.2015]. URL: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html>.
39. Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356(25): 2582-2590.
40. Dimopoulos MA, Moulopoulos LA, Maniatis A, Alexanian R. Solitary plasmacytoma of bone and asymptomatic multiple myeloma. *Blood* 2000; 96(6): 2037-2044.
41. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage: Überleben, Absolute Rate in Prozent in Deutschland; Altersgruppen (Rohe Rate - 15 und Älter); Diagnose (Plasmozytom (C90)); Geschlecht (männlich, weiblich); Intervall-Länge in Jahren (1, 2, 3, 4, 5); Jahre (2009-2010) [online]. 25.03.2015 [Zugriff: 10.09.2015]. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
42. iOMEDICO. Tumorregister Lymphatische Neoplasien: Patienten mit multiplem Myelom; therapielinien-spezifische Sonderanalyse [unveröffentlicht]. 2013.
43. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Bericht T-Register: 1. Halbjahr 2014 (01.01.2014 – 30.06.2014) [unveröffentlicht]. 2014.
44. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Bericht T-Register: 2. Halbjahr 2014 (01.07.2014 – 31.12.2014) [unveröffentlicht]. 2015.

45. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pomalidomid: Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G13-03 [online]. 14.11.2013 [Zugriff: 03.12.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 195). URL: https://www.iqwig.de/download/G13-03_Pomalidomid_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf.
46. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung 2013 [online]. 05.11.2015 [Zugriff: 01.12.2015]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.

Anhang A – Charakteristika der vom pU in den direkten Vergleich eingeschlossenen Studie

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Dexamethason vs. Dexamethason

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CC-4047-MM-003	RCT, offen, parallel	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplem Myelom, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien (darunter Lenalidomid und Bortezomib) erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben; ECOG-PS ≤ 2	Pomalidomid + niedrigdosiertes Dexamethason (N = 302) hochdosiertes Dexamethason (N = 153)	Screening: innerhalb von 28 Tagen vor Randomisierung Behandlungsphase: bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, nicht tolerierbarer Toxizität oder Widerruf der Einwilligungserklärung Beobachtungsphase: bis zum Tod oder bis maximal 5 Jahre nach Randomisation	93 Zentren in Australien, Europa, Nordamerika und Russland 03/2011–laufend Datenschnitt für Primäranalyse: 09/2012 Weitere Datenschnitte: 03/2013 09/2013	primär: Progressionsfreies Überleben sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UE
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 10: Charakterisierung der Interventionen in der vom pU eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Pomalidomid + Dexamethason vs. Dexamethason

Studie	Intervention	Vergleich
CC-4047-MM-003	Pomalidomid 4 mg oral an Tag 1-21 + Dexamethason 40 mg (\leq 75 Jahre) bzw. 20 mg ($>$ 75 Jahre) oral an Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus Dosisreduktionen von Pomalidomid oder Dexamethason im Falle von unerwünschten Ereignissen	Dexamethason 40 mg (\leq 75 Jahre) bzw. 20 mg ($>$ 75 Jahre) oral an Tag 1–4, 9–12 und 17–20 eines 28-Tage-Zyklus Dosisreduktionen im Falle von unerwünschten Ereignissen
Begleitbehandlung <ul style="list-style-type: none"> ▪ Begleitmedikationen zur Unterstützung des Wohlbefindens der Patienten nach Ermessen des behandelnden Arztes ▪ Bisphosphonate bei Patienten mit myelom-assoziierten Knochenerkrankungen ▪ Hämatopoetische Wachstumsfaktoren, Thrombozyten- oder Erythrozytentransfusionen ▪ Niedrig dosiertes Aspirin, niedermolekulares Heparin oder andere gleichwertige Antithrombotika oder Antikoagulantien^a ▪ Strahlentherapie zur Behandlung von pathologischen Bruchstellen oder Schmerzen in Folge von Frakturen Nicht erlaubte Begleitbehandlungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Andere Medikamente, die sich noch in der klinischen Prüfung befinden ▪ Antineoplastisch wirksame Substanzen ▪ Chronische Steroidbehandlung ▪ Immunsuppressiva 		
a: für alle Patienten der Interventionsgruppe sowie alle Studienteilnehmer, die eine Vorgeschichte von tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie hatten CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und ggf. zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?