

# 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**

Vom 17. März 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. März 2016 (BAnz AT 12.04.2016 B3), wie folgt zu ändern:

### **I. Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Pomalidomid in der Fassung des Beschlusses vom 20. Februar 2014 (BAnz AT 12.03.2014 B2) werden aufgehoben.
2. Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pomalidomid wie folgt ergänzt:

## **Pomalidomid**

Beschluss vom: 17. März 2016

In Kraft getreten am: 17. März 2016

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet:**

Pomalidomid (IMNOVID<sup>®</sup>) ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten und 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.

<b>1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b>
--------------------------------------------------------------------------------------------

Pomalidomid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, wenn der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

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

- eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes.

### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes:**

- 1) *Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt:*

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

- 2) *Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) nicht die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt:*

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

	<b>Interventionsgruppe</b> Pomalidomid + Dexamethason		<b>Kontrollgruppe</b> Dexamethason (hochdosiert)		Intervention vs. Kontrolle
	N <sup>2</sup>	Wochen (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N <sup>2</sup>	Wochen (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben					
1. Datenschnitt vom 07.09.2012 <sup>3</sup>	302	n.e. [48,1; n.e.] 76 (25,2)	153	34 [23,4; 39,9] 58 (37,9)	0,53 [0,37; 0,74] < 0,001 -
2. Datenschnitt vom 01.03.2013 <sup>4</sup>	302	54 [45,3; 66,4] 147 (48,7)	153	34,9 [29,9; 39,1] 86 (56,2)	0,70 [0,54; 0,92] 0,009 AD: 19,1 Wochen
3. Datenschnitt vom 01.09.2013 <sup>5,6</sup>	302	56,9 [47,7; 67,1] 176 (58,3)	153	35,3 [29,9; 39,9] 101 (66,0)	0,72 [0,56; 0,92] 0,009 AD: 21,6 Wochen
<b>Morbidität</b>					
Progressionsfreies Überleben (PFS), IRAC-Bewertung <sup>7</sup>					
1. Datenschnitt vom 07.09.2012 <sup>3,6</sup>	302	15,7 [13,0; 20,1] 164 (54,3)	153	8,0 [7,0; 9,0] 103 (67,3)	0,45 [0,35; 0,59] < 0,001 AD: 7,7 Wochen

<sup>1</sup> Zielpopulation der Studie CC-4047-MM-003 aus dem Addendum des IQWiG zur Dossierbewertung A15-42.

<sup>2</sup> ITT-Population: alle randomisierten Patienten.

<sup>3</sup> Mediane Nachbeobachtungszeit: 4,2 Monate; Crossover-Rate: 29%.

<sup>4</sup> Mediane Nachbeobachtungszeit: 10,0 Monate; Crossover-Rate: 53%.

<sup>5</sup> Mediane Nachbeobachtungszeit: 15,4 Monate; Crossover-Rate: 56%.

<sup>6</sup> Angaben aus Modul 5 des pharmazeutischen Unternehmers.

<sup>7</sup> Verblindete Erhebung durch ein Independent Response Adjudication Committee (IRAC).

	Interventionsgruppe Pomalidomid + Dexamethason		Kontrollgruppe Dexamethason (hochdosiert)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Tage (Median) Patienten mit Ereignis n (%)	N	Tage (Median) Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>Morbidität<sup>8,9</sup></b>					
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30)					
Fatigue	289	57,0 166 (57,4)	144	57,0 71 (49,3)	0,77 [0,58; 1,02] 0,052
Übelkeit / Erbrechen	289	197,0 103 (35,6)	144	197,0 30 (20,8)	1,13 [0,75; 1,71] 0,547
Schmerzen	289	92,0 136 (47,1)	144	67,0 56 (38,9)	0,75 [0,55; 1,03] 0,070
Dyspnoe	289	76,0 154 (53,3)	144	84,0 50 (34,7)	1,17 [0,85; 1,61] 0,330
Schlafstörungen	289	169,0 114 (39,4)	144	57,0 64 (44,4)	0,48 [0,35; 0,65] < 0,001
Appetitlosigkeit	289	197,0 108 (37,4)	144	131,0 40 (27,8)	0,79 [0,55; 1,14] 0,200
Obstipation	289	86,0 134 (46,4)	144	265,0 30 (20,8)	1,85 [1,24; 2,75] 0,002
Diarrhoe	289	255,0 85 (29,4)	144	141,0 30 (20,8)	0,72 [0,47; 1,10] 0,122
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-MY20)					
Krankheits- symptome	289	115,0 135 (46,7)	144	86,0 55 (38,2)	0,76 [0,55; 1,04] 0,080
Neben- wirkungen der Behandlung	289	89,0 143 (49,5)	144	71,0 63 (43,8)	0,72 [0,53; 0,97] 0,026

<sup>8</sup> Die Datenerhebung wurde zum Zeitpunkt des Progresses oder bei Behandlungsabbruch eingestellt.

<sup>9</sup> Ergebnisse vom 2. Datenschnitt vom 01.03.2013.

	Interventionsgruppe Pomalidomid + Dexamethason		Kontrollgruppe Dexamethason (hochdosiert)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Tage (Median) Patienten mit Ereignis n (%)	N	Tage (Median) Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>8,9</sup></b>					
Zeit bis zur Verschlechterung im EORTC QLQ-C30					
Allg. Gesund- heitszustand / Lebensqualität	289	65,0 158 (54,7)	144	57,0 64 (44,4)	0,80 [0,60; 1,07] 0,117
Körperliche Funktion	289	113,0 141 (48,8)	144	58,0 61 (42,4)	0,63 [0,47; 0,86] 0,002
Rollenfunktion	289	85,0 154 (53,3)	144	57,0 69 (47,9)	0,64 [0,48; 0,86] 0,002
Emotionale Funktion	289	145,0 122 (42,2)	144	64,0 59 (41,0)	0,57 [0,41; 0,79] < 0,001
Soziale Funktion	289	85,0 149 (51,6)	144	57,0 63 (43,8)	0,80 [0,59; 1,08] 0,123
Kognitive Funktion	289	85,0 155 (53,6)	144	58,0 64 (44,4)	0,78 [0,58; 1,05] 0,091
Zeit bis zur Verschlechterung im EORTC QLQ-MY20					
Zukunfts- perspektiven	289	127,0 121 (41,9)	144	66,0 54 (37,5)	0,66 [0,47; 0,91] 0,009
Körperbild	289	203,0 103 (35,6)	144	109,0 47 (32,6)	0,68 [0,48; 0,96] 0,027

	Interventionsgruppe Pomalidomid + Dexamethason		Kontrollgruppe Dexamethason (hochdosiert)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b> <sup>9,10</sup>					
UE	300	297 (99,0)	150	149 (99,3)	
SUE	300	183 (61,0)	150	80 (53,3)	1,14 [0,96; 1,36] 0,126
UE mit CTCAE Grad 3 und 4	300	259 (86,3)	150	127 (84,7)	1,02 [0,94; 1,11] 0,736
Therapieabbrüche aufgrund von UE	300	31 (10,3)	150	16 (10,7)	0,97 [0,55; 1,71] 0,949

<sup>10</sup> Die UE wurden bis 28 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation in die Analyse eingeschlossen. Im Falle eines Crossovers der Patienten wurden die UE maximal bis zum letzten Tag vor dem Behandlungswechsel in die Analyse eingeschlossen.

	Interventionsgruppe Pomalidomid + Dexamethason		Kontrollgruppe Dexamethason (hochdosiert)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
<b>Nebenwirkungen</b> Fehler! Textmarke nicht definiert., <sup>10</sup>				
Häufige UE mit CTCAE-Grad 3 bis 4 (≥ 5% in mindestens einem Studienarm)				
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	300	203 (67,7)	150	85 (56,7)
Neutropenie	300	145 (48,3)	150	24 (16,0)
Anämie	300	98 (32,7)	150	58 (38,7)
Thrombozytopenie	300	66 (22,0)	150	39 (26,0)
Febrile Neutropenie	300	28 (9,3)	150	0 (0)
Leukopenie	300	27 (9,0)	150	5 (3,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	300	90 (30,0)	150	36 (24,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	300	62 (20,7)	150	37 (24,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	300	58 (19,3)	150	33 (22,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	300	49 (16,3)	150	30 (20,0)
Untersuchungen	300	40 (13,3)	150	12 (8,0)
Erkrankungen des Nervensystems	300	30 (10,0)	150	18 (12,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	300	36 (12,0)	150	13 (8,7)
Psychiatrische Erkrankungen	300	17 (5,7)	150	15 (10,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	300	24 (8,0)	150	10 (6,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	300	22 (7,3)	150	8 (5,3)
Herzkrankungen	300	17 (5,7)	150	10 (6,7)

Verwendete Abkürzungen: AD: Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; KI = Konfidenzintervall; MY20 = Multiple Myeloma Module 20; n = Anzahl der Patienten mit Ereignis; N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt; n.e. = nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire-C30; (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

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

Ca. 2 300 Patienten

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imnovid® (Wirkstoff: Pomalidomid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Februar 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002682/WC500147717.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002682/WC500147717.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pomalidomid muss durch in der Therapie von Patienten mit multiplem Myelom erfahren Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Pomalidomid darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Der verschreibende Arzt muss weibliche und männliche Patienten über das zu erwartende teratogene Risiko und die strengen Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen, wie sie im Schwangerschaftsverhütungsprogramm beschrieben sind, aufklären und mit Materialien gemäß dem national implementierten Patientenkartensystem ausstatten.

Die Behandlung mit Pomalidomid soll bei Fortschreiten der Erkrankung abgebrochen werden.



#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten<sup>11</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Pomalidomid	127 813,53 €
Dexamethason	292,32 €
Gesamtkosten	128 105,85 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patientenindividuelle Therapie <sup>12</sup>	
Dexamethason	876,95 €
Melphalan	897,62 €
Prednison	191,76 €
Gesamtkosten	1 089,38 €
Cyclophosphamid	655,24 €
Prednison	250,76 €
Gesamtkosten	906,00 €
Bortezomib	24 261,44 - 48 522,88 €
Dexamethason	112,43 - 200,78 €
Gesamtkosten	24 373,87 - 48 723,66 €
Lenalidomid	96 968,95 €
Dexamethason	472,21 €
Gesamtkosten	97 441,16 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

Bezeichnung der Therapie	Kosten pro Einheit	Anzahl pro Zyklus	Anzahl pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patientenindividuelle Therapie				
Cyclophosphamid	81 €	1	17	1 377 €
Bortezomib	81 €	4	16 - 32	1 296 - 2 592 €

<sup>11</sup> Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2016.

<sup>12</sup> Aufgrund der zahlreichen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe und möglicher Kombinationspartner werden hier beispielhaft die Kosten einiger möglicher Therapieschemata dargestellt.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 17. März 2016 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken