

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom)

Vom 5. Dezember 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Dezember 2019 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 19. September 2019 (BAnz AT 16.12.2019 B6), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Pomalidomid gemäß dem Beschluss vom 17. März 2016 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Pomalidomid

Beschluss vom: 5. Dezember 2019

In Kraft getreten am: 5. Dezember 2019

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 13. Mai 2019):

Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Erwachsene Patienten mit multiplen Myelom die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason
oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason
oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason
oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene Patienten mit multiplen Myelom die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben

Studie MM-007: Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason **vs.** Bortezomib + Dexamethason

Mortalität

Endpunkt	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Gesamtüberleben					
	281	40,5 [29,8; n. b.] 116 (41,3)	278	30,5 [24,6; 35,9] 126 (45,3)	0,91 [0,70; 1,18] 0,476

Morbidität

Endpunkt	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Progressionsfreies Überleben (PFS)²					
	281	11,70 [9,69; 14,59] 188 (66,9)	278	6,87 [5,62; 8,25] 198 (71,2)	0,58 [0,47; 0,71] < 0,001 AD = 4,83 Monate
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen)					
Fatigue	240	1,6 [1,4; 2,1] 204 (85,0)	209	1,7 [1,4; 2,1] 156 (74,6)	1,13 [0,92; 1,40] 0,241
Übelkeit und Erbrechen	240	10,6 [7,2; 14,8] 111 (46,3)	209	13,9 [11,0; n. b.] 76 (36,4)	1,05 [0,78; 1,41] 0,733

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-50) und dem Addendum (A19-91) sofern nicht anders indiziert.

² Pomalidomid: Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, Modul 4A vom 6. Juni 2019

Endpunkt	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Schmerz	240	3,6 [2,9; 5,7] 157 (65,4)	209	3,4 [2,8; 5,1] 120 (57,4)	0,97 [0,76; 1,23] 0,782
Dyspnoe	240	3,5 [2,8; 4,2] 156 (65,0)	209	3,5 [2,9; 4,9] 111 (53,1)	1,14 [0,89; 1,45] 0,310
Schlaflosigkeit	240	4,5 [3,3; 6,1] 144 (60,0)	209	3,5 [2,8; 5,6] 113 (54,1)	0,94 [0,73; 1,20] 0,598
Appetitlosigkeit	239	4,8 [3,8; 6,0] 144 (60,3)	209	6,5 [4,5; 9,3] 94 (45,0)	1,21 [0,93; 1,58] 0,152
Verstopfung	240	2,9 [2,2; 4,3] 154 (64,2)	209	3,7 [2,8; 5,4] 108 (51,7)	1,32 [1,03; 1,69] 0,030 AD = 0,8 Monate
Diarrhö	239	9,2 [6,0; 12,8] 118 (49,4)	209	6,8 [4,5; 9,9] 90 (43,1)	0,96 [0,72; 1,26] 0,752
Symptomatik (EORTC-QLQ-MY20-Symptomskalen)					
Krankheitssymptome	238	7,9 [5,5; 10,2] 123 (51,7)	207	11,0 [5,4; 15,2] 88 (42,5)	1,08 [0,82; 1,42] 0,598
Nebenwirkungen	238	3,0 [2,4; 3,6] 175 (73,5)	207	3,0 [2,7; 3,6] 129 (62,3)	1,07 [0,85; 1,35] 0,548

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen					
globaler Gesundheits- status	240	3,1 [2,3; 4,0] 159 (66,3)	209	3,4 [2,7; 4,2] 124 (59,3)	1,17 [0,92; 1,48] 0,206
physische Funktion	240	3,3 [2,8; 4,3] 163 (67,9)	209	3,6 [3,0; 4,8] 117 (56,0)	1,12 [0,88; 1,42] 0,365
Rollenfunktion	240	2,8 [2,2; 3,0] 183 (76,3)	209	2,6 [2,1; 3,1] 141 (67,5)	1,00 [0,80; 1,25] 0,987
kognitive Funktion	240	3,6 [2,8; 5,1] 156 (65,0)	209	4,9 [3,2; 8,6] 104 (49,8)	1,22 [0,95; 1,57] 0,117
emotionale Funktion	240	4,5 [3,5; 5,5] 156 (65,0)	209	5,1 [4,0; 7,8] 108 (51,7)	1,12 [0,87; 1,43] 0,371
soziale Funktion	240	2,8 [2,3; 3,5] 178 (74,2)	209	2,8 [2,1; 3,9] 131 (62,7)	1,12 [0,90; 1,41] 0,313
EORTC-QLQ-MY20-Funktionsskalen					
Zukunftsperspektiven	238	4,9 [3,1; 7,2] 143 (60,1)	207	4,4 [3,5; 7,0] 108 (52,2)	0,98 [0,76; 1,26] 0,861
Körperbild	238	5,0 [3,9; 8,1] 131 (55,0)	207	6,9 [4,2; 9,9] 101 (48,8)	0,98 [0,75; 1,27] 0,854

Nebenwirkungen

Endpunkt	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ration (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	278	0,2 [0,1; 0,2] 278 (100,0)	270	0,3 [0,1; 0,3] 264 (97,8)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	278	6,3 [4,3; 10,5] 169 (60,8)	270	19,1 [6,1; n. b.] 116 (43,0)	1,28 [1,01; 1,63] 0,039 AD = 12,8 Monate
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	278	0,8 [0,7; 1,2] 258 (92,8)	270	1,7 [1,1; 2,2] 193 (71,5)	1,56 [1,30; 1,88] < 0,001 AD = 0,9 Monate
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	278	37,3 [31,3; n. b.] 83 (29,9)	270	n. e. 52 (19,3)	1,27 [0,90; 1,80] 0,173
Spezifische unerwünschte Ereignisse^b					
periphere Neuropathie (SMQ, UE)	278	4,4 [3,6; 5,9] 154 (55,4)	270	5,8 [4,4; n. b.] 117 (43,3)	1,21 [0,95; 1,54] 0,115
venöses thromboembolisches Ereignis (SMQ, UE)	278	n. e. 32 (11,5)	270	n. e. 7 (2,6)	3,27 [1,44; 7,44] 0,005
Neutropenie (PT, schwere UEs)	278	18,0 [14,3; 25,6] 126 (45,3)	270	n. e. 24 (8,9)	5,27 [3,40; 8,17] < 0,001
Katarakt (PT, UE)	278	48,6 [n. b.; n. b.] 18 (6,5)	270	n. e. 2 (0,7)	5,61 [1,28; 24,63] 0,022
Obstipation (PT, UE)	278	36,8 [36,8; 53,2] 105 (37,8)	270	n. e. 66 (24,4)	1,53 [1,12; 2,08] 0,007

Stomatitis (PT, UE)	278	n. e. 17 (6,1)	270	n. e. 1 (0,4)	15,70 [2,09; 117,9] 0,007
Ödem peripher (PT, UE)	278	38,8 [24,1; n. b.] 99 (35,6)	270	n. e. 54 (20,0)	1,63 [1,17; 2,27] 0,004
Fieber (PT, UE)	278	45,4 [n. b.; n. b.] 72 (25,9)	270	n. e. 33 (12,2)	1,73 [1,14; 2,62] 0,010
Muskelschwäche (PT, UE)	278	n. e. 39 (14,0)	270	n. e. 13 (4,8)	2,58 [1,37; 4,84] 0,003
Tremor (PT, UE)	278	n. e. 31 (11,2)	270	n. e. 8 (3,0)	3,56 [1,64; 7,75] 0,001
Lungenembolie (PT, UE)	278	n. e. 11 (4,0)	270	n. e. 1 (0,4)	8,22 [1,05; 64,04] 0,044
Ausschlag (PT, UE)	278	n. e. 29 (10,4)	270	n. e. 9 (3,3)	2,55 [1,20; 5,42] 0,015
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3])	278	4,2 [1,8; 12,9] 163 (58,6)	270	n. e. [14,8; n. b.] 112 (41,5)	1,48 [1,16; 1,88] 0,002
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	278	n. e. [18,3; n. b.] 98 (35,3)	270	n. e. [31,3; n. b.] 50 (18,5)	1,61 [1,14; 2,26] 0,007

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

^b Auswahl nach der Methodik des IQWiG; Auswahl anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus

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

ca. 3060 bis 3450 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: 16. Oktober 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_de.pdf

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

Pomalidomid darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Der verschreibende Arzt muss den Patienten über das zu erwartende teratogene Risiko und die strengen Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen, wie sie im Schwangerschaftsverhütungsprogramm beschrieben sind, aufklären und die Patienten mit der entsprechenden Patienteninformationsbroschüre, einer Patientenkarte (Therapiepass) und/oder ähnlichen Materialien gemäß dem national implementierten Patientenkartensystem ausstatten. Das Schulungsmaterial für das medizinische Fachpersonal enthält Anweisungen zu Prophylaxe und Umgang mit den durch Pomalidomid potentiell hervorgerufenen Nebenwirkungen, insbesondere thromboembolische Ereignisse, Zytopenien und Infektionen.

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten³:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Pomalidomid	103.077,23 €
Bortezomib	56.312,50 €
Dexamethason	233,56 €
Gesamt	159.623,29 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	

³ Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Carfilzomib	90.821,60 €
Lenalidomid	100.191,65 €
Dexamethason	193,37 €
Gesamt	191.206,62 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Carfilzomib	171.085,02 €
Dexamethason	242,90 €
Gesamt	171.327,92 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Bortezomib	18.020,00 € - 36.040,00 €
Dexamethason	103,96 € - 168,76 €
Gesamt	18.123,96 € - 36.208,76 €
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>	
Bortezomib	36.040,00 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	19.924,08 €
Gesamt	55.964,08 €
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>	
Lenalidomid	100.191,65 €
Dexamethason	312,36 €
Gesamt	100.504,01 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Elotuzumab	88.207,80 €
Lenalidomid	100.191,65 €
Dexamethason	185,61 €
Gesamt	188.585,06 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	237,78 € - 238,65 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Daratumumab	139.870,82 €
Lenalidomid	100.191,65 €
Dexamethason	193,37 €
Gesamt	240.255,84 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	295,76 € - 296,40 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Daratumumab	127.708,14 €
Bortezomib	36.040,00 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Dexamethason	168,76 €
Gesamt	163.916,90 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	295,76 € - 296,40 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. November 2019)

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	Zyklus 1-8: 4 Ab Zyklus 9: 2	50	4.050 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	16 - 32	1.296 € - 2.592 €
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1. - 12. Zyklus 6 ab 13. Zyklus 4	76	6.156 €
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Woche 1 - 8: 1 x wöchentlich Woche 9 - 24: alle 2 Wochen ab Woche 25: alle 4 Wochen	23	1.633 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	8	648 €
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit	71 €	1. - 2. Zyklus 4 ab 3.	30	2.130 €

	monoklonalen Antikörpern		Zyklus 2		
--	-----------------------------	--	----------	--	--

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 5. Dezember 2019 in Kraft.

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

Berlin, den 5. Dezember 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken