

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**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**

Vom 20. Februar 2014

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	9
4. Verfahrensablauf .....	9

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Pomalidomid ist der 1. September 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 1 VerfO am 2. September 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung des rezidierten 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, ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Dezember 2013 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf der Internetseite des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G13-03) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 bis 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Pomalidomid nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

### 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

#### Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie CC-4047-MM-003 vor. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien (darunter Lenalidomid und Bortezomib) erhalten hatten, wurden randomisiert zugeteilt auf eine Interventionsgruppe, in der Pomalidomid mit niedrig-dosiertem Dexamethason gegeben wurde oder eine Kontrollgruppe, in der hoch-dosiertes Dexamethason gegeben wurde. Die Intent-to-Treat (ITT) Population besteht aus 302 Patienten in der Interventionsgruppe und 153 Patienten in der Kontrollgruppe.

Die Behandlung der Patienten entsprechend ihrer Randomisierung war bis zur Krankheitsprogression vorgesehen. Patienten in der Kontrollgruppe hatten die Möglichkeit, bei Krankheitsprogression in eine Begleitstudie zu wechseln und Pomalidomid als Monotherapie zu erhalten. Auf Basis der Ergebnisse der Studie CC-4047-MM-003 zum Datenschnitt am 7. September 2012 (finale Analyse des primären Endpunkts Progressionsfreies Überleben) empfahl das unabhängige Daten-Monitoring-Komitee, die Studie zu beenden und Patienten im Kontrollarm eine Behandlung mit Pomalidomid (als Monotherapie oder in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason) zu ermöglichen.

An die Behandlungsphase der Studie schließt sich eine Nachbeobachtungszeit zur Erfassung des Gesamtüberlebens und der Sicherheit (bis maximal 5 Jahre nach Randomisierung) an. Die Nachbeobachtungszeit der Studie dauert noch an.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Pomalidomid wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, liegt für Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.

#### Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Pomalidomid auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein.

Es handelt sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Überlebensdauer (Endpunkt „Gesamtüberleben“) erreicht wird.

#### Mortalität

In der Studie wurde der Endpunkt „Gesamtüberleben“ als sekundärer Endpunkt erhoben. Zum Zeitpunkt der im Studienprotokoll geplanten Interimsanalyse des Gesamtüberlebens (Datenschnitt: 7. September 2012) lag das mediane Gesamtüberleben nach Kaplan-Meier in der Kontrollgruppe bei 34 Wochen (95% KI [23,4 - 39,9]). Das mediane Gesamtüberleben wurde in der Interventionsgruppe zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts nicht erreicht. Das untere Ende des 95 %-Konfidenzintervalls lag in der Interventionsgruppe bei 48,1 Wochen. Das Ergebnis ist statistisch signifikant (HR=0,53; 95% KI [0,37 - 0,74]). Die Nachbeobachtungszeit der Patienten betrug zu diesem Studienzeitpunkt median 18,1 Wochen. Patienten der Kontrollgruppe hatten bei Krankheitsprogression vor dem 1. Datenschnitt (07.09.2012) die Möglichkeit, durch Wechsel in eine Begleitstudie eine Monotherapie mit Pomalidomid zu erhalten. Die Crossover-Rate zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug 29%. Ab dem Zeitpunkt des 1. Datenschnitts bestand für Patienten des Kontrollarms die Möglichkeit, bei Progress alternativ eine Monotherapie mit Pomalidomid oder die Prüfintervention (Kombination aus Pomalidomid und niedrig-dosiertem Dexamethason) zu erhalten.

Zum Zeitpunkt der im Studienprotokoll geplanten finalen Analyse des Gesamtüberlebens (Datenschnitt: 1. März 2013) lag das mediane Gesamtüberleben in der Interventionsgruppe bei 12,7 Monaten (95% KI [10,4 - 15,5]) versus 8,1 Monaten (95% KI [6,9 - 10,8]) in der

Kontrollgruppe. Das Ergebnis ist statistisch signifikant (HR=0,74; 95% KI [0,56 - 0,97]). Die Nachbeobachtungszeit der Patienten betrug zu diesem Studienzeitpunkt median 10 Monate. Die Crossover-Rate (Patienten der Kontrollgruppe, die bei Krankheitsprogression Pomalidomid als Monotherapie oder in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason erhalten hatten) lag zum Zeitpunkt des Datenschnitts bei 50%. Der Anteil der Patienten mit Mono- bzw. Kombinationstherapie wurde nicht berichtet.

Für das Gesamtüberleben wurden im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens ergänzende Ergebnisse für einen längeren Beobachtungszeitraum vorgelegt. Diese beruhen auf einer nicht im Studienprotokoll geplanten Auswertung des Gesamtüberlebens nach einer medianen Nachbeobachtungszeit der Patienten von 15,4 Monaten (Datenschnitt: 01. September 2013). Das mediane Gesamtüberleben lag in der Interventionsgruppe bei 13,1 Monaten versus 8,1 Monaten in der Kontrollgruppe. Das Ergebnis ist statistisch signifikant (HR=0,74; p-Wert=0,009). Die Crossover-Rate zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug 56%.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind methodische Limitationen der Studie zu berücksichtigen, insbesondere durch die hohe Crossover-Rate von Patienten des Kontrollarms, was zu einer Verzerrung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben führt. Eine Einschätzung der Richtung und des Ausmaßes dieser Verzerrung wird unter anderem dadurch erschwert, dass ein Teil der Patienten im Kontrollarm zu einer Pomalidomid Monotherapie wechselt, während ein anderer Teil zur Therapie des Interventionsarms (Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason) wechselt. Wie im EPAR näher ausgeführt, ergab eine Phase II Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit vom Pomalidomid als Monotherapie bzw. in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason (CC-4047-MM-02) eine längere Gesamtüberlebenszeit für die Kombination mit Dexamethason; für die Pomalidomid Monotherapie wurde der präspezifizierte Wirksamkeitsnachweis nicht erbracht.

In der Betrachtung des Ausmaßes der beobachteten Effekte zur Verlängerung des Gesamtüberlebens, unter Berücksichtigung der Unklarheiten im Hinblick auf die Verzerrung, wird der Zusatznutzen in Bezug auf den Endpunkt "Gesamtüberleben" als beträchtlich eingestuft.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das Progressionsfreie Überleben (PFS), operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod oder zur Krankheitsprogression nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG), war der primäre Endpunkt der Studie. Die Beurteilung der Progression erfolgte verblindet durch eine unabhängige Auswertungsstelle. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des PFS (Datenschnitt: 7. September 2012) lag das mediane Progressionsfreie Überleben bei 15,7 Wochen in der Interventionsgruppe versus 8,0 Wochen in der Kontrollgruppe, was ein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Morbiditätskomponenten des PFS entsprechend der Operationalisierung der Krankheitsprogression nach den IMWG-Kriterien stellen Surrogatendpunkte dar.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Unbeschadet dieser unterschiedlichen Auffassungen ist im vorliegenden Fall das PFS nicht zu berücksichtigen, weil auch nach Vortrag des pharmazeutischen Unternehmers keine klinischen Studien existieren, welche die in den IMWG-Kriterien zur Krankheitsprogression aufgeführten Laborwerte als Surrogate validieren. Auch in der mündlichen Anhörung ist deutlich geworden, dass die in Rede stehenden Laborparameter nach Auffassung von Experten keine direkte Patientenrelevanz haben.

#### *Verbesserung der körperliche Funktionsfähigkeit (ECOG PS)*

Daten zur Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit wurden mithilfe des ECOG-Performance-Status Fragebogens (ECOG-PS) erhoben. Eine Verbesserung des ECOG-PS um mindestens eine Stufe wurde von 16,9 % der Patienten der Interventionsgruppe versus 8,5 % der Patienten der Kontrollgruppe berichtet, was ein statistisch signifikantes Ergebnis darstellt. Aufgrund der unverblindeten Erfassung des ECOG-PS ist das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt jedoch als hoch einzustufen. Zudem ist der ECOG-PS eine Skala, um den Allgemeinzustand und die Prognose des Patienten näherungsweise einzuschätzen und bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen. Als Instrument zur Erfassung und Bewertung von Therapieeffekten wird der ECOG-Performance-Status durch den G-BA als nicht ausreichend valide bewertet. Der Endpunkt „Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit“, operationalisiert über die Verbesserung des ECOG-Performance-Status um mindestens eine Stufe, ist daher für eine Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet. Zudem steht aus dem QLQ-C30 die Domäne "physische Funktionsfähigkeit" als validiertes Patient Reported Outcome zur Verfügung (s. Abschnitt Lebensqualität).

#### *Verbesserung von Knochenschmerzen*

Daten zu Knochenschmerzen wurden mit der entsprechenden einzelnen Frage des krankheitsspezifischen Patientenfragebogens EORTC QLQ-MY20 erfasst. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Da die Verwendung einer einzelnen Frage aus der 6 Fragen umfassenden Domäne „Symptome“ nicht validiert ist, können diese Daten hier nicht verwendet werden. Weder für die Einzelfrage „Knochenschmerzen“ noch für die Domäne „Symptome“ des EORTC QLQ-MY20 ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede. Bei der Bewertung der Ergebnisse zu den Knochenschmerzen sind zudem die methodischen Limitationen der Studie zu berücksichtigen, insbesondere das hohe Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung.

In Bezug auf die Endpunkte der Kategorie „Morbidity“ ist daher ein Zusatznutzen nicht belegt.

#### *Lebensqualität*

Zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität liegen für Pomalidomid Daten des krankheitsspezifischen Patientenfragebogens EORTC QLQ-MY20, des onkologiespezifischen, krankheitsübergreifenden Patientenfragebogens EORTC QLQ-C30 und des generischen Patientenfragebogens EQ-5D vor. Es lagen zu keinem Erhebungszeitpunkt statistisch signifikante Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen vor. Bei den Ergebnissen zur Lebensqualität ergaben sich für die Fragebögen EORTC-MY20 und EQ-5D keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 finden sich lediglich bei 2 von 15 Subskalen statistisch signifikante Unterschiede, die bei der Subskala „Physische Funktion“ zugunsten der Interventionsgruppe und bei der Subskala „Übelkeit und Erbrechen“

zugunsten der Kontrollgruppe ausfallen. Allerdings liegen für den Fragebogen EORTC QLQ-C30 keine validierten klinisch relevanten Mindestunterschiede (Minimal Important Differences, MID) vor. Bei der Bewertung der Ergebnisse zur Lebensqualität sind zudem die methodischen Limitationen der Studie zu berücksichtigen, insbesondere das hohe Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung.

In der Betrachtung der Endpunkte der Kategorie "Lebensqualität" liegt damit kein eindeutiger Effekt zugunsten einer der Studiengruppen vor. Ein Zusatznutzen in Bezug auf die Lebensqualität ist daher nicht belegt.

## Nebenwirkungen

Den erwünschten Effekten von Pomalidomid stehen unerwünschte Ereignisse (UE) gegenüber. Bei den Häufigkeiten der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis, mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, mindestens einem UE mit CTC Schweregrad 3 oder 4, bzw. mindestens einem unerwünschten Ereignis, das zu einem Studienabbruch führt, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Bei den im EPAR als von besonderem Interesse diskutierten UE (Neutropenie, Thrombozytopenie, Infektion, Hämorrhagie, Venöses thromboembolisches Ereignis, Periphere Neuropathie, Sekundäres Primärmalignom) fand sich bei den Neutropenien ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten des Interventionsarms. Bei den weiteren vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten einzelnen UE mit CTC Grad 3 oder 4 zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten des Interventionsarms bei febrilen Neutropenien und Leukopenien, nicht jedoch bei Infektionen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurden für die einzelnen UE ergänzende Time-To-Event Analysen vorgelegt, um den unterschiedlichen Behandlungszeiten zwischen den Studienarmen (Interventionsgruppe: 12 Wochen; Kontrollgruppe: 8 Wochen) Rechnung zu tragen. Diese Auswertungen ergaben für UE der CTC Grade 3 oder 4 signifikante Unterschiede zuungunsten des Interventionsarms bei Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, Neutropenien und febrilen Neutropenien, sowie signifikante Unterschiede zugunsten des Interventionsarms bei Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Hyperglykämien, Insomnie und Myopathien. Insgesamt bestätigen die Time-To-Event Analysen das bereits im Dossier berichtete Nebenwirkungsprofil.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind die methodischen Limitationen der Studie zu berücksichtigen, insbesondere das hohe Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung.

Zudem ist im Hinblick auf den Vergleich mit der Kontrollgruppe anzumerken, dass bei der Behandlung mit hoch-dosiertem Dexamethason mit einer erheblichen Toxizität einschließlich immunsuppressiver Effekte zu rechnen ist, insbesondere in Anbetracht der in der Studie vorgesehenen Behandlungsdauer.

In der Gesamtschau der Nebenwirkungen sind die Häufigkeiten der UE im Allgemeinen zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, bei unterschiedlichen therapiespezifischen Schwerpunkten im Nebenwirkungsprofil.

Insgesamt werden die im Interventionsarm beobachteten Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Insbesondere auch unter Berücksichtigung der vorliegenden Schwere der Erkrankung sowie der mangelnden Therapieoptionen führen diese Nebenwirkungen in der Bewertung des G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.

In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt sich für Pomalidomid eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens, insbesondere eine moderate Verlängerung der Lebensdauer. Eine Einstufung des Zusatznutzens als „erheblich“ ist nicht gerechtfertigt, auch da keine Heilung der Erkrankung, langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht wird.

Aus diesen Erwägungen heraus, auf Basis der Angaben im Dossier und der Ergebnisse der Nutzenbewertung sowie der Stellungnahmen, stellt der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pomalidomid fest.

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

Zielpopulation: ca. 1900 Patienten

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die geschätzte Patientenzahl von ca. 1900 Patienten entspricht dem Basisszenario des im Dossier dargestellten Modells. Eine Zielpopulation für Pomalidomid von ca. 1900 Patienten ist auch kompatibel mit der vom pharmazeutischen Unternehmer durchgeführten Validierung des Modells auf Basis von Daten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte zu In-Label verkauften Packungen von Lenalidomid.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Pomalidomid darf nur durch in der Therapie von Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärzte (Facharzt/Fachärztin für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie) erfolgen.

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.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 1. Januar 2014).

### Kosten der Arzneimittel:

Die empfohlene Dosierung von Pomalidomid beträgt 4 mg täglich an 21 Tagen eines 28-Tage-Zyklus entsprechend der Fachinformation. Die empfohlene Dosierung für Dexamethason, jeweils an den Tagen 1, 8, 15 und 22 des 28-Tage-Zyklus, beträgt 40 mg täglich für Patienten ≤75 Jahre bzw. 20 mg täglich für Patienten >75 Jahre.

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der in der Zulassungsstudie in den Vergleichsarmen angewendeten Therapien entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine wesentlichen regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Regelmäßige Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer am 12. August 2013 vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 2. September 2013 das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß 5. Kapitel § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Pomalidomid ist der 1. September 2013.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Dezember 2013 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Dezember 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 13. Januar 2014 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 11. Februar 2014 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2014 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. September 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	19. November 2013	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	7. Januar 2014	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	13. Januar 2014	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	21. Januar 2014 4. Februar 2014	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	11. Februar 2014	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	20. Februar 2014	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 20. Februar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken