



**über die 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**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3. Bürokratiekosten .....	10
4. Verfahrensablauf .....	10
5. Beschluss .....	12
6. Anhang .....	21
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	21
<b>B. Bewertungsverfahren .....</b>	<b>27</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	27
2. Bewertungsentscheidung .....	27
2.1 Nutzenbewertung .....	27
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels .....	27
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	28
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	28
2.1.4 Therapiekosten .....	28
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>29</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	30
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	34
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	35
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung .....	36
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	37
5.1 Stellungnahme der Celgene GmbH .....	37
5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) .....	106

5.3	Stellungnahme der Biotest AG .....	119
5.4	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) .....	133
5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO.....	139
5.6	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	156
5.7	Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	167
5.8	Stellungnahme der Pierre Fabre Pharma GmbH.....	172
5.9	Stellungnahme von PD Dr. med. Katja Weisel, Universitätsklinik Tübingen und Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt, Universitätsklinik Heidelberg.....	176
5.10	Stellungnahme von Prof. Dr. Hermann Einsele, Universitätsklinikum Würzburg und Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom .....	187
5.11	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V. ....	203
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>211</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	211

## A. Tragende Gründe und Beschluss

### 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 multiplen 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 „Morbidität“ 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

## **5. Beschluss**

### **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

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2014 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 6. Februar 2014 (BAnz AT 27.02.2014 B3), wie folgt zu ändern:

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

## **Pomalidomid**

Beschluss vom: 20. Februar 2014

In Kraft getreten am: 20. Februar 2014

BAnz AT 12.03.2014 B2

### **Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Imnovid<sup>®</sup> 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.

### **1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

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. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

#### **Ausmaß des Zusatznutzens:**

beträchtlich

## Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1,2</sup>:

Interventionsgruppe (Pomalidomid + niedrig-dosiertes Dexamethason)		Kontrollgruppe (hoch-dosiertes Dexamethason)		Intervention vs. Kontrolle
N=302 <sup>3</sup>		N=153 <sup>3</sup>		
<b>Mortalität</b>				
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>				
Nach medianer Nachbeobachtungszeit von 18,1 Wochen <sup>4</sup>				
Todesfälle n (%)	OS in Wochen Median [95% KI]	Todesfälle n (%)	OS in Wochen Median [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert
76 (25,2%)	n.e. [48,1;n.e.]	58 (37,9%)	34,0 [23,4;39,9]	0,53 [0,37;0,74] p<0,001
Nach medianer Nachbeobachtungszeit von 10,0 Monaten <sup>5</sup>				
OS in Monaten Median [95% KI]		OS in Monaten Median [95% KI]		HR [95% KI] p-Wert AD
12,7 [10,4;15,5]		8,1 [6,9;10,8]		HR=0,74 [0,56;0,97] p=0,0285 AD: 4,6 Monate
<b>Morbidität</b>				
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)</b>				
Progress/Tod n (%)	Wochen Median [95% KI]	Progress/Tod n (%)	Wochen Median [95% KI]	HR [95% KI] p-Wert AD
164 (54,3%)	15,7 [13,0;20,1]	103 (67,3%)	8,0 [7,0;9,0]	0,45 [0,35;0,59] p<0,001 AD: 7,7 Wochen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität<sup>6</sup></b>				
EORTC QLQ-30: Keine signifikanten Unterschiede bei 13 von 15 Subskalen. Bei Subskala "Physische Funktion" Unterschied zugunsten von Pomalidomid, bei Subskala "Übelkeit und Erbrechen" zuungunsten von Pomalidomid. EORTC QLQ-MY20 und EQ 5D: keine signifikanten Unterschiede.				

<sup>1</sup> Daten für die Zielpopulation der Studie CC-4047-MM-003 aus der Nutzenbewertung des G-BA, dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie der Publikation San Miguel et al. (2013)

<sup>2</sup> Soweit nicht anders angegeben, sind die Ergebnisse zum Datenschnitt am 07.09.2012 (mediane Nachbeobachtungszeit: 18,1 Wochen) dargestellt.

<sup>3</sup> ITT-Population: alle randomisierten Patienten

<sup>4</sup> Datenschnitt: 07.09.2012; Crossover-Rate: 29%

<sup>5</sup> Datenschnitt: 01.03.2013; Crossover-Rate: 50%

<sup>6</sup> Verwendete Erhebungsinstrumente: EORTC QLQ-30, EORTC QLQ-MY20, EQ 5D

<b>Interventionsgruppe</b> (Pomalidomid + niedrig-dosiertes Dexamethason)		<b>Kontrollgruppe</b> (hoch-dosiertes Dexamethason)		Intervention vs. Kontrolle
<b>N=300<sup>7</sup></b>		<b>N=149<sup>7</sup></b>		
<b>Nebenwirkungen<sup>8</sup></b>				
n (%)		n (%)		OR [95% KI] p-Wert
<b>UE</b>				
291 (97,0%)		139 (93,3%)		2,33 [0,92;5,85] p=0,0814
<b>SUE</b>				
153 (51,0%)		75 (50,3%)		1,03 [0,69;1,52] p=0,9204
<b>UE CTC Grad 3 oder 4</b>				
234 (78,0%)		113 (75,8%)		1,13 [0,71;1,80] p=0,6332
<b>Therapieabbrüche aufgrund UE</b>				
29 (9,7%)		8 (5,4%)		1,89 [0,84;4,23] p=0,1454
<b>UE von besonderem Interesse<sup>9</sup></b>				
Alle Grade	CTC Grad 3 oder 4	Alle Grade	CTC Grad 3 oder 4	OR [95% KI] <sup>10</sup> p-Wert <sup>10</sup>
<b>Neutropenie</b>				
136 (45,3%)	125 (41,7%)	29 (19,5%)	22 (14,8%)	4,123 [2,482;6,849] p<0,0001
<b>Thrombozytopenie</b>				
81 (27,0%)	62 (20,7%)	40 (26,8%)	36 (24,2%)	0,818 [0,512; 1,305] p=0,3985
<b>Infektion</b>				
165 (55,0%)	72 (24,0%)	72 (48,3%)	34 (22,8%)	1,068 [0,671;1,701] p=0,8144

<sup>7</sup> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben

<sup>8</sup> Patienten mit mindestens einem Ereignis

<sup>9</sup> Dargestellt sind die im EPAR diskutierten UE von besonderem Interesse.

<sup>10</sup> Bezogen auf UE mit CTC Grad 3 oder 4. OR bzw. p-Werte für UE aller Grade lagen nicht vor.

<b>Interventionsgruppe</b> (Pomalidomid + niedrig-dosiertes Dexamethason)		<b>Kontrollgruppe</b> (hoch-dosiertes Dexamethason)		Intervention vs. Kontrolle
<b>N=300<sup>7</sup></b>		<b>N=149<sup>7</sup></b>		
Alle Grade	CTC Grad 3 oder 4	Alle Grade	CTC Grad 3 oder 4	OR [95% KI] <sup>10</sup> p-Wert <sup>10</sup>
<b>Hämorrhagie</b>				
49 (16,3%)	8 (2,7%)	32 (21,5%)	7 (4,7%)	0,556 [0,198;1,563] p=0,2734
<b>Venöses thromboembolisches Ereignis</b>				
10 (3,3%)	4 (1,3%)	3 (2,0%)	0	n.a. p=0,3068
<b>Periphere Neuropathie</b>				
37 (12,3%)	3 (1,0%)	16 (10,7%)	2 (1,3%)	0,742 [0,123;4,491] p=0,6686
<b>Sekundäres Primärmalignom</b>				
2 (0,7%) <sup>11</sup>		1 (0,7%) <sup>11</sup>		0,993 [0,089;11,04] p=1,000
<b>Weitere ausgewählte UE</b>				
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
209 (69,7%)	176 (58,7%)	85 (57,0%)	68 (45,6%)	k.A.
<b>Febrile Neutropenie</b>				
20 (6,7%)	20 (6,7%)	0	0	n. a. p=0,0004
<b>Leukopenie</b>				
37 (12,3%)	26 (8,7%)	8 (5,4%)	5 (3,4%)	2,732 [1,027;7,266] p=0,0465

<sup>11</sup> Nicht-invasive Basalzellkarzinome der Haut

<b>Interventionsgruppe</b> (Pomalidomid + niedrig-dosiertes Dexamethason)		<b>Kontrollgruppe</b> (hoch-dosiertes Dexamethason)		Intervention vs. Kontrolle
<b>N=300<sup>7</sup></b>		<b>N=149<sup>7</sup></b>		
Alle Grade	CTC Grad 3 oder 4	Alle Grade	CTC Grad 3 oder 4	OR [95% KI] <sup>10</sup> p-Wert <sup>10</sup>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				
95 (31,7%)	48 (16,0%)	60 (40,3%)	29 (19,5%)	k.A.
Hyperglykämie				
15 (5,0%)	9 (3,0%)	12 (8,1%)	10 (6,7%)	0,430 [0,171;1,082] p=0,0814
Insomnie				
24 (8,0%)	1 (0,3%)	31 (20,8%)	4 (2,7%)	k.A.
Myopathie				
2 (0,7%)	0 (0,0%)	11 (7,4%)	5 (3,4%)	k.A.

Verwendete Abkürzungen: AD: Absolute Differenz. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events. HR: Hazard Ratio. ITT: Intent-To-Treat. k.A.: keine Angaben. n: Anzahl der Patienten mit Ereignis. N: Gesamtzahl der Patienten. n.a.: nicht anwendbar. n.e.: nicht erreicht. OR: Odds Ratio. (S)UE: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse.

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

Zielpopulation: ca. 1900 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. Januar 2014):

[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 darf nur durch in der Therapie von Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärzte 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.

## 4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Pomalidomid	1 x 4 mg täglich an 21 Tagen eines 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason (Patienten ≤75 Jahre)	1 x 40 mg täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	4	52
Dexamethason (Patienten >75 Jahre)	1 x 20 mg täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	4	52

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) <sup>12</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Pomalidomid	4	21	273
Dexamethason (Patienten ≤75 Jahre)	8	100	260
Dexamethason (Patienten >75 Jahre)	8	100	130

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Pomalidomid	12 997,64 €	12 360,08 € [1,80 € <sup>13</sup> ; 635,76 € <sup>14</sup> ]
Dexamethason <sup>15</sup>	123,07 €	112,40 € [1,80 € <sup>13</sup> ; 8,87 € <sup>14</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2014

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:**

entfällt

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Patienten ≤75 Jahre)	160 973,28 €
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Patienten >75 Jahre)	160 827,16 €

<sup>12</sup> jeweils größte Packung

<sup>13</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>14</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>15</sup> Festbetrag

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. Februar 2014 in Kraft.**

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

Berlin, den 20. Februar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Pomalidomid**

**Vom 20. Februar 2014**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2014 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 6. Februar 2014 (BAAnz AT 27.02.2014 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pomalidomid wie folgt ergänzt:

**Pomalidomid**

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Inmovid® 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.

1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

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. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

beträchtlich

Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1, 2</sup>:

Interventionsgruppe (Pomalidomid + niedrig-dosiertes Dexamethason)		Kontrollgruppe (hoch-dosiertes Dexamethason)		Intervention vs. Kontrolle
N=302 <sup>3</sup>		N=153 <sup>3</sup>		
<b>Mortalität</b>				
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>				
Nach medianer Nachbeobachtungszeit von 18,1 Wochen <sup>4</sup>				
Todesfälle n (%)	OS in Wochen Median [95 % KI]	Todesfälle n (%)	OS in Wochen Median [95 % KI]	HR [95 % KI] p-Wert
76 (25,2 %)	n.e. [48, 1; n.e.]	58 (37,9 %)	34,0 [23,4; 39,9]	0,53 [0,37; 0,74] p<0,001

<sup>1</sup> Daten für die Zielpopulation der Studie CC-4047-MM-003 aus der Nutzenbewertung des G-BA, dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie der Publikation San Miguel et al. (2013).

<sup>2</sup> Soweit nicht anders angegeben, sind die Ergebnisse zum Datenschnitt am 7. September 2012 (mediane Nachbeobachtungszeit: 18,1 Wochen) dargestellt.

<sup>3</sup> ITT-Population: alle randomisierten Patienten.

<sup>4</sup> Datenschnitt: 7. September 2012; Crossover-Rate: 29 %.



Interventionsgruppe (Pomalidomid + niedrig-dosiertes Dexamethason)		Kontrollgruppe (hoch-dosiertes Dexamethason)		Intervention vs. Kontrolle
Nach medianer Nachbeobachtungszeit von 10,0 Monaten <sup>5</sup>				
OS in Monaten Median [95 % KI]		OS in Monaten Median [95 % KI]		HR [95 % KI] p-Wert AD
12,7 [10,4; 15,5]		8,1 [6,9; 10,8]		HR=0,74 [0,56; 0,97] p=0,0285 AD: 4,6 Monate
Morbidität				
Progressionsfreies Überleben (PFS)				
Progress/Tod n (%)	Wochen Median [95 % KI]	Progress/Tod n (%)	Wochen Median [95 % KI]	HR [95 % KI] p-Wert AD
164 (54,3 %)	15,7 [13,0; 20,1]	103 (67,3 %)	8,0 [7,0; 9,0]	0,45 [0,35; 0,59] p<0,001 AD: 7,7 Wochen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität <sup>6</sup>				
EORTC QLQ-30: Keine signifikanten Unterschiede bei 13 von 15 Subskalen. Bei Subskala „Physische Funktion“ Unterschied zugunsten von Pomalidomid, bei Subskala „Übelkeit und Erbrechen“ zuungunsten von Pomalidomid. EORTC QLQ-MY20 und EQ 5D: keine signifikanten Unterschiede.				
N=300 <sup>7</sup>		N=149 <sup>7</sup>		
Nebenwirkungen <sup>8</sup>				
n (%)		n (%)		OR [95 % KI] p-Wert
UE				
291 (97,0 %)		139 (93,3 %)		2,33 [0,92; 5,85] p=0,0814
SUE				
153 (51,0 %)		75 (50,3 %)		1,03 [0,69; 1,52] p=0,9204
UE CTC Grad 3 oder 4				
234 (78,0 %)		113 (75,8 %)		1,13 [0,71; 1,80] p=0,6332
Therapieabbrüche aufgrund UE				
29 (9,7 %)		8 (5,4 %)		1,89 [0,84; 4,23] p=0,1454
UE von besonderem Interesse <sup>9</sup>				
Alle Grade	CTC Grad 3 oder 4	Alle Grade	CTC Grad 3 oder 4	OR [95 % KI] <sup>10</sup> p-Wert <sup>10</sup>
Neutropenie				
136 (45,3 %)	125 (41,7 %)	29 (19,5 %)	22 (14,8 %)	4,123 [2,482; 6,849] p<0,0001

<sup>5</sup> Datenschnitt: 1. März 2013; Crossover-Rate: 50 %.

<sup>6</sup> Verwendete Erhebungsinstrumente: EORTC QLQ-30, EORTC QLQ-MY20, EQ 5D.

<sup>7</sup> Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

<sup>8</sup> Patienten mit mindestens einem Ereignis.

<sup>9</sup> Dargestellt sind die im EPAR diskutierten UE von besonderem Interesse.

<sup>10</sup> Bezogen auf UE mit CTC Grad 3 oder 4. OR bzw. p-Werte für UE aller Grade lagen nicht vor.



Interventionsgruppe (Pomalidomid + niedrig-dosiertes Dexamethason)		Kontrollgruppe (hoch-dosiertes Dexamethason)		Intervention vs. Kontrolle
<b>Thrombozytopenie</b>				
81 (27,0 %)	62 (20,7 %)	40 (26,8 %)	36 (24,2 %)	0,818 [0,512; 1,305] p=0,3985
<b>Infektion</b>				
165 (55,0 %)	72 (24,0 %)	72 (48,3 %)	34 (22,8 %)	1,068 [0,671; 1,701] p=0,8144
<b>Hämorrhagie</b>				
49 (16,3 %)	8 (2,7 %)	32 (21,5 %)	7 (4,7 %)	0,556 [0,198; 1,563] p=0,2734
<b>Venöses thromboembolisches Ereignis</b>				
10 (3,3 %)	4 (1,3 %)	3 (2,0 %)	0	n.a. p=0,3068
<b>Periphere Neuropathie</b>				
37 (12,3 %)	3 (1,0 %)	16 (10,7 %)	2 (1,3 %)	0,742 [0,123; 4,491] p=0,6686
<b>Sekundäres Primärmalignom</b>				
2 (0,7 %) <sup>11</sup>		1 (0,7 %) <sup>11</sup>		0,993 [0,089; 11,04] p=1,000
<b>Weitere ausgewählte UE</b>				
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				
209 (69,7 %)	176 (58,7 %)	85 (57,0 %)	68 (45,6 %)	k.A.
<b>Febrile Neutropenie</b>				
20 (6,7 %)	20 (6,7 %)	0	0	n.a. p=0,0004
<b>Leukopenie</b>				
37 (12,3 %)	26 (8,7 %)	8 (5,4 %)	5 (3,4 %)	2,732 [1,027; 7,266] p=0,0465
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				
95 (31,7 %)	48 (16,0 %)	60 (40,3 %)	29 (19,5 %)	k.A.
<b>Hyperglykämie</b>				
15 (5,0 %)	9 (3,0 %)	12 (8,1 %)	10 (6,7 %)	0,430 [0,171; 1,082] p=0,0814
<b>Insomnie</b>				
24 (8,0 %)	1 (0,3 %)	31 (20,8 %)	4 (2,7 %)	k.A.
<b>Myopathie</b>				
2 (0,7 %)	0 (0,0 %)	11 (7,4 %)	5 (3,4 %)	k.A.

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events. HR: Hazard Ratio. ITT: Intent-To-Treat. k.A.: keine Angaben. n: Anzahl der Patienten mit Ereignis. N: Gesamtzahl der Patienten. n.a.: nicht anwendbar. n.e.: nicht erreicht. OR: Odds Ratio. (S)UE: (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse.

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

Zielpopulation: ca. 1 900 Patienten

<sup>11</sup> Nicht-invasive Basalzellkarzinome der Haut.



### 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. Januar 2014):

[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 darf nur durch in der Therapie von Patienten mit multiplem Myelom erfahrene Fachärzte 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.

### 4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Pomalidomid	1 x 4 mg täglich an 21 Tagen eines 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason (Patienten ≤ 75 Jahre)	1 x 40 mg täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	4	52
Dexamethason (Patienten > 75 Jahre)	1 x 20 mg täglich an den Tagen 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	4	52

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung (Tabletten) <sup>12</sup>	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Pomalidomid	4	21	273
Dexamethason (Patienten ≤ 75 Jahre)	8	100	260
Dexamethason (Patienten > 75 Jahre)	8	100	130

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Pomalidomid	12 997,64 €	12 360,08 € [1,80 € <sup>13</sup> ; 635,76 € <sup>14</sup> ]
Dexamethason <sup>15</sup>	123,07 €	112,40 € [1,80 € <sup>13</sup> ; 8,87 € <sup>14</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. Januar 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Patienten ≤ 75 Jahre)	160 973,28 €
Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Patienten > 75 Jahre)	160 827,16 €

<sup>12</sup> Jeweils größte Packung

<sup>13</sup> Rabatt nach § 130 SGB V

<sup>14</sup> Rabatt nach § 130a SGB V

<sup>15</sup> Festbetrag



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. Februar 2014 in Kraft.

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

Berlin, den 20. Februar 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß Kapitel 5 § 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. Kapitel 5 § 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 (IQWiG G13-03) 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 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 Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde bei der Nutzenbewertung von Pomalidomid nicht abgestellt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“*

##### **2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“*

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28. November 2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln.

### **2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“*

### **2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“*

### **2.1.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2 „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**

Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Pomalidomid](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pomalidomid
- **Handelsname:** Imnovid®
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiples Myelom
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Celgene GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2013
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.12.2013
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.12.2013
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2014

### Bemerkungen

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-09-01-D-075)

- [Modul 1 \(160.1 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-360/2013-08-30\\_Modul1\\_Pomalidomid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-360/2013-08-30_Modul1_Pomalidomid.pdf))
- [Modul 2 \(244.6 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-361/2013-08-28\\_Modul2\\_Pomalidomid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-361/2013-08-28_Modul2_Pomalidomid.pdf))
- [Modul 3 \(1011.7 kB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-362/2013-08-30\\_Modul3A\\_Pomalidomid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-362/2013-08-30_Modul3A_Pomalidomid.pdf))
- [Modul 4 \(1.6 MB, PDF\)](#)  
([http://www.g-ba.de/downloads/92-975-363/2013-08-30\\_Modul4A\\_Pomalidomid.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-363/2013-08-30_Modul4A_Pomalidomid.pdf))

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.12.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(804.2 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-384/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf)  
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-384/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(139.6 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-385/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf)  
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-385/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf>)

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.12.2013
- Mündliche Anhörung: 13.01.2014

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Pomalidomid - 2013-09-01-D-075*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)  
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.12.2013** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pomalidomid - 2013-09-01-D-075* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw.

Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 13.01.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 06.01.2014 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## **2. Ablauf der mündlichen Anhörung**

### **Gemeinsamer Bundesausschuss**

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 13.01.2014 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

<p><b>Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Pomalidomid</b></p>
--

Stand: 19.12.2013

#### **Ablauf**

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Celgene GmbH	23.12.2013
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AkdÄ	20.12.2013
Biotest AG	18.12.2013
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., BPI	20.12.2013
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO	23.12.2013
Janssen-Cilag GmbH	20.12.2013
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	19.12.2013
Pierre Fabre Pharma GmbH	19.12.2013
PD Dr. med. Katja Weisel, Universitätsklinik Tübingen und Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt, Universitätsklinik Heidelberg	23.12.2013
Prof. Dr. Hermann Einsele, Universitätsklinik Würzburg und Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom	23.12.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., vfa	23.12.2013

#### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Celgene GmbH	Hr. Dr. Stross Hr. Schindler Hr. Völkl Fr. Briswalter
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AkdÄ	Hr. Prof. Dr. Ludwig
Biotest AG	Fr. Dr. Aigner Hr. Rübesam
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., BPI	Fr. Lietz Hr. Dr. Lewis
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO	Hr. Prof. Dr. Wörmann
Janssen-Cilag GmbH	Hr. Dr. Wirth Hr. Dr. Fleischmann
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Hr. Dr. Erdmann Fr. Reim
Universitätsklinik Tübingen und Universitätsklinik Heidelberg	Fr. PD Dr. Weisel Hr. Prof. Dr. Goldschmidt
Universitätsklinik Würzburg und Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom	Hr. Prof. Dr. Einsele
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V., vfa	Hr. Dr. Rasch Hr. Dr. Dintsios

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

### **5.1 Stellungnahme der Celgene GmbH**

Datum	23.12.2013
Stellungnahme zu	Pomalidomid / Imnovid®
Stellungnahme von	Celgene GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Klinische Relevanz des Gewinns an Gesamtüberlebenszeit durch Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason beim rezidivierten/refraktären Multiplen Myelom</u></p> <p>Das Multiple Myelom ist, trotz vieler Erfolge und Neuentwicklungen in der Therapie, eine für die meisten Patienten unheilbare und tödlich verlaufende Tumorerkrankung. Unbehandelt versterben 50% der neu diagnostizierten Myelom-Patienten innerhalb eines halben Jahres (Dietzfelbinger und Straka, 2012). Die Einführung der Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation sowie der sogenannten „neuen Substanzen“ Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid haben das mediane Gesamtüberleben deutlich erhöht (Dietzfelbinger und Straka, 2012, National Cancer Institute, 2013). Verglichen mit anderen Krebserkrankungen, z.B. Brustkrebs, Darmkrebs oder Non-Hodgkin-Lymphomen, ist das 5-Jahres-Überleben der Myelom-Patienten jedoch auch weiterhin vergleichsweise schlecht (National Cancer Institute, 2013). Zudem erreichen fast alle Myelom-Patienten den Punkt im Verlauf ihrer Erkrankung, an dem sie die jetzigen, hocheffektiven Standardtherapien, d.h. Bortezomib und Lenalidomid (sowie ggf. Hochdosismelphalan) ausgeschöpft haben. In diesem Stadium hat sich die Krankheit zu einer refraktären und damit schwer therapierbaren Form entwickelt. Durch zytogenetische Aberrationen und klonale Entwicklung steigt meist auch die Proliferationsrate der Myelomzellen, und der myelom-induzierte Immundefekt hat die körpereigene Tumorkontrolle fast vollständig ausgeschaltet. Den Patienten bzw. behandelnden Ärzten stehen in dieser Situation keine zugelassenen, evidenzbasierten Therapieoptionen mehr offen, die den Patienten eine anhaltende Tumorkontrolle ermöglichen.</p>	<p>Ausführungen zu diesen zusammenfassenden Aspekten erfolgen jeweils zu den detaillierten Ausführungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme (siehe Seite 41 ff.)</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie Kumar et al. in einer retrospektiven Analyse zeigen, ist die weitere Prognose in dieser Situation sehr schlecht: Das mediane Gesamtüberleben beträgt nur noch 9 Monate (Kumar et al., 2012).</p> <p>Vor diesem Hintergrund zeigte die Studie MM-003 für Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason (Pom+LD-Dex) zum Zeitpunkt der Interimsanalyse des Gesamtüberlebens (Overall Survival, OS) bereits eine hochsignifikante Reduktion des Mortalitätsrisikos versus hoch-dosiertem Dexamethason (HD-Dex): Die Hazard-Ratio beträgt 0,53 zugunsten des Interventionsarms, das Gesamtüberleben lag bei „nicht erreicht“ versus 34,0 Wochen. Werden die Daten im Sinne eines lernenden Systems mit dem aktuellsten Methoden-Papier Version 4.1 des IQWiGs abgeglichen, so liegt das Konfidenzintervall unter dem für einen erheblichen Zusatznutzen geforderten Schwellenwert von 0,75 (HR 0,53 [95%-KI: 0,37-0,74]; (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2013)). Die finale Analyse des Gesamtüberlebens (medianes Follow-Up: 10,0 Monate) zeigte einen signifikanten Gewinn im medianen Gesamtüberleben von 4,6 Monaten durch eine Therapie mit Pom+LD-Dex. Eine Folgeauswertung nach längerer Nachbeobachtungszeit (median 15,4 Monate) bestätigte den signifikanten Überlebensvorteil mit 13,1 Monaten im Interventionsarm gegen 8,1 Monate im Kontrollarm (Dimopoulos, 2013). Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund zu interpretieren, dass zum ersten Auswertungszeitpunkt 29%, bei der finalen OS-Auswertung bereits 50% und bei der Folgeauswertung 56% der Patienten des Kontrollarms auch Pomalidomid erhalten hatten. Dadurch werden die Ergebnisse zur Mortalität zuungunsten des Interventionsarms verzerrt, da der Therapieeffekt des Kontrollarms überschätzt wird. Der dargestellte Überlebenszeitgewinn ist also ein konservativer Wert mit hoher Ergebnissicherheit, da die Verzerrung durch den Cross-over nur in eine Richtung wirkt. Wird der Ef-</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fekt dieses Cross-overs zum Zeitpunkt der finalen Analyse des Gesamtüberlebens durch ein rank preserving structural failure time (RPSFT) Modell herausgerechnet (Robins und Tsiatis, 1991), so ergibt sich ein medianer Überlebenszeitgewinn von 5,8 Monaten, das Mortalitätsrisiko wird unter Pomalidomid um mehr als 50% verringert. Vor dem Hintergrund der oben geschilderten schlechten Prognose der Patienten, die Bortezomib und Lenalidomid bereits erhalten haben, stellt dies einen erheblichen Gewinn an Überlebenszeit und in der Überzeugung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) einen wichtigen therapeutischen Meilenstein dar. Zum ersten Mal wurde für dieses Patientenkollektiv ein deutlicher Überlebensvorteil erreicht, noch dazu mit im Vergleich zum Kontrollarm erhaltener Lebensqualität. Auch das Nebenwirkungsprofil von Pom+LD-Dex ist handhabbar und bedeutet keinen zusätzlichen Schaden im Vergleich zum Komparator (siehe weiterführende Argumentation unter den spezifischen Aspekten). Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE) war in der Zulassungsstudie zwischen Interventions- und Kontrollarm im Allgemeinen vergleichbar. Wichtig ist auch, dass alle untersuchten Subgruppen in Hinblick auf das Gesamtüberleben von Pomalidomid profitierten. Der gezeigte Effekt ist also nicht nur signifikant, sondern auch von höchster klinischer Bedeutung und entspricht ebenfalls den Anforderungen der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) für einen erheblichen Zusatznutzen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>G-BA Nutzenbewertung</b> S. 8, Zeile 41-44</p> <p>S. 16, Zeile 23-25</p> <p>S. 19, Tabelle 6</p>	<p><b>Zusammenfassung der Bewertung - Mortalität</b></p> <p><u>Anmerkung:</u> <i>Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Kategorien (Mortalität und Morbidität) zusammensetzt. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung in der Endpunktkategorie Morbidität bewertet, die Patientenrelevanz ist allerdings fraglich.</i></p> <p><b>2.5.1. In der Nutzenbewertung berücksichtigte und nichtberücksichtigte Endpunkte</b></p> <p><u>Anmerkung:</u> <i>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war der primäre Endpunkt der Studie und wurde daher trotz der unklaren Patientenrelevanz berücksichtigt.</i></p> <p><b>2.5.3. Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz</b></p> <p><u>Anmerkung:</u> <i>Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Endpunktkategorien (Mortalität und</i></p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Morbidität) zusammensetzt. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung in der Endpunktkategorie Morbidität bewertet, ist jedoch aufgrund seiner Zusammensetzung verschiedener Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Relevanz und Schwere in seiner Patientenrelevanz fraglich und für eine Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht geeignet.</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Überzeugung des pU nach handelt es sich beim Progressionsfreien Überleben (PFS) in der Indikation Multiples Myelom um einen patientenrelevanten Endpunkt. Eine Progression stellt für Patienten mit Multiplem Myelom - insbesondere für diejenigen mit fortgeschrittener, refraktärer Erkrankung und damit schlechter Prognose - ein negatives Ereignis mit direkt spürbaren Folgen dar. So bestätigen Patienten, dass die Verzögerung der Progression einen positiven psychologischen wie auch körperlich spürbaren Effekt (Symptomverbesserung) hat (Schmidt und Jungcurt, 2013). Ein Progress, auch wenn er vorerst labor-diagnostisch identifiziert wurde, zieht im Allgemeinen Endorganschäden und damit einhergehende Symptome nach sich. Insbesondere seien hier die sogenannten CRAB-Kriterien genannt (Calcium, Renal, Anemia, Bone), welche die hauptsächlich auftretenden Progressfolgen zusammenfassen. Diese beinhalten osteolytische Knochenerkrankungen mit einhergehenden Schmerzen und/oder Frakturen, Hyperkalzämie mit Folgen wie</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Übelkeit, Herzrhythmusstörungen, Somnolenz und Koma, sowie myelominduzierte Nierenschädigung aufgrund des akkumulierenden M-Proteins und Anämie als Konsequenz der durch die Knochenmarksinfiltration und weitere pathologische Prozesse gestörten Hämatopoese (Abedinpour et al., 2012). Insofern kann auch ein biochemischer Progress, d.h. ein solcher, der über einen Anstieg des M-Proteins nachgewiesen wird, im fortgeschrittenen Zustand der Erkrankung als Therapieindikation gewertet werden, um dem Auftreten oder zumindest der Verschlechterung der genannten Endorganschäden vorzubeugen und die dadurch bedingte Einschränkung der Lebensqualität der Patienten zu vermeiden (Straka et al., 2012). Auch deshalb bezeichnen die Experten der International Myeloma Working Group (IMWG) sowie auch deutsche Therapiehandbücher PFS als Endpunkt der Wahl zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Therapie bei fortgeschrittenem, refraktärem Multiplem Myelom (Anderson et al., 2008, Straka und Schmidmaier, 2012, Schmidt und Jungcurt, 2013, European Medicines Agency (EMA), 2012).</p> <p>Bereits eine labordiagnostische Progression weist oftmals statistisch signifikante, negative Auswirkungen auf die Lebensqualität eines Patienten mit Multiplem Myelom aus. Für sechs von neunzehn Skalen wurde in der Studie MM-003 eine statistisch signifikante Verschlechterung der Lebensqualität bei einer Progression beobachtet. Ähnliche Analysen auf Basis einer Studie von Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom kommen</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in Bezug auf negative Auswirkungen einer Progression auf die Lebensqualität von MM-Patienten zu denselben Ergebnissen (Dimopoulos et al., 2013b). Von sechs <i>a priori</i> vorselektierten Lebensqualitätsskalen erwies sich hier eine Progression für jede dieser sechs Skalen als statistisch signifikanter, negativer Prädiktor der Lebensqualität.</p> <p>Weiterhin wurde in einer Metaanalyse von 153 Studien gezeigt, dass beim Multiplen Myelom das Progressionsfreie Überleben mit dem Gesamtüberleben der Patienten korreliert. Ein Monat PFS-Verlängerung übersetzte sich demnach im Mittel in einen Gewinn von 2,5 Monaten Gesamtüberleben (Felix et al., 2013).</p> <p>Daten der Studie MM-003 weisen auch daraufhin, dass die Progression der Erkrankung das Risiko ein Nierenversagen zu erleiden um den Faktor 3 erhöht. Eine Progression der Erkrankung zieht im Allgemeinen, insbesondere wenn die vorhergehende progressionsfreie Zeit kurz war, eine Therapieänderung nach sich (Palumbo und Anderson, 2011). In der Indikation des rezidierten oder refraktären Multiplen Myeloms tritt der Progress oft unter Therapie oder innerhalb von 12 Monaten nach Therapieende auf, was von europäischen Myelomexperten als Notwendigkeit für einen Therapiewechsel gesehen wird (Palumbo und Anderson, 2011). Ein Therapiewechsel geht mit psychologischen und direkt spürbaren Folgen für den Patienten einher (Schmidt und Jungcurt, 2013). Schlussendlich kommt auch das</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem Nutzenbewertungsbericht zur Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom zu dem Schluss, dass es sich bei der Progression um ein patientenrelevantes Ereignis handelt, und bezeichnet „langandauernde Remissionszeiten“, also progressionsfreie Zeit, als Therapieziel in dieser Indikation (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011).</p> <p>Aufgrund dieser Argumente kommt der pU zusammenfassend zu der klaren Überzeugung, dass Progressionsfreies Überleben ein Endpunkt von inhärenter Patientenrelevanz ist.</p>	
<p><b>G-BA Nutzenbewertung</b></p> <p>S. 16, Zeile 29-47</p>	<p><b>2.5.1. In der Nutzenbewertung berücksichtigte und nichtberücksichtigte Endpunkte</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p><i>Folgende im Studienprotokoll als sekundär definierte Endpunkte sind nicht in die Nutzenbewertung eingeflossen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Time To Progression</i></li> <li>• <i>Complete Response</i></li> <li>• <i>Very Good Partial Response</i></li> </ul>	<p>Aus diesem Einwand ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Partial Response</i></li> <li>• <i>Duration of Response</i></li> <li>• <i>Erhöhung des Hb-Wertes</i></li> <li>• <i>Verbesserung der Nierenfunktion</i></li> </ul> <p><i>Bei diesen Endpunkten handelt es sich um nicht validierte Surrogatparameter, die angesichts der zur Verfügung stehenden patientenrelevanten Endpunkte nicht berücksichtigt wurden.</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Zeit bis zur Progression (Time to Progression, TTP) ist aufgrund der auf den Seiten 6-9 der Stellungnahme getätigten Bemerkungen zur Patientenrelevanz des PFS in der Überzeugung des pU ebenfalls als patientenrelevant zu sehen.</p> <p>Auch Ansprechrates und -tiefe sind in der Überzeugung des pU patientenrelevante Parameter. Der pU hat im Nutzendossier bereits seine Argumentation zur Patientenrelevanz des Endpunkts <i>Overall Response</i> als Summe von <i>Complete Response</i>, <i>Very Good Partial Response</i> und <i>Partial Response</i> dargelegt ((Celgene GmbH, 2013e), S. 32-33).</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Insofern kommt der pU zu der Schlussfolgerung, dass es sich auch bei der Zeit bis zur Progression (TTP), der Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR) und der Tiefe des Ansprechens um patientenrelevante Effektivitätsparameter handelt.</p>	
<p><b>G-BA Nutzenbewertung</b> S. 22, Zeile 10-11</p>	<p><b>2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen - Gesamtüberleben</b></p> <p><u>Anmerkung:</u> <i>Aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit gibt es nur für wenige Patienten langfristige Ergebnisse.</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Auf dem Jahreskongress der <i>American Society of Hematology</i> (ASH) vom 7.-10. Dezember 2013 wurden die Ergebnisse einer Folgeauswertung des Gesamtüberlebens aus der Studie MM-003 vorgestellt (Dimopoulos, 2013). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug inzwischen 15,4 Monate. Der signifikante Überlebenszeitgewinn mit Pom+LD-Dex vs. HD-Dex wurde trotz einer Cross-over-Rate von nunmehr 56% bestätigt - das Gesamtüberleben betrug 13,1 vs. 8,1 Monate (HR=0,72; p=0,009).</p> <p>Der pU ist der Überzeugung, dass die Nachbeobachtungszeit insbesondere vor dem Hintergrund der kurzen medianen Überlebenszeiten <i>ohne</i> Pomalidomid-basierte Therapie ausreichend ist, um den langfristigen erheblichen Nutzen von Pom+LD-Dex</p>	<p>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%.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	zu zeigen.	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.
<b>G-BA Nutzenbewertung</b>  S. 32, Zeile 31-32	<b>3.1. Design und Methodik der Studie</b>  <u>Anmerkung:</u> <i>Der Verzicht auf die generelle Verblindung in dem geänderten Studiendesign wird vom pU nicht diskutiert.</i>  <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die Studie MM-003 war ursprünglich als Plazebo-kontrollierte, verblindete Studie geplant, bei der Pom+LD-Dex mit Plazebo+LD-Dex verglichen werden sollte, um ein möglichst niedri-	Bei der Bewertung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind die methodischen Limitationen der Studie zu berücksichtigen, insbesondere das hohe Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung.

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ges Verzerrungspotenzial über alle Endpunkte zu erreichen. Jedoch wurde in den anschließenden Diskussionen mit führenden europäischen Myelomexperten und in Absprache mit den Zulassungsbehörden entschieden, den Kontrollarm als Monotherapie mit HD-Dex zu gestalten und die Studie offen zu randomisieren.</p> <p>Dies hatte folgende Gründe:</p> <p>Im Gegensatz zu niedrig-dosiertem Dexamethason, für das keine klinischen Studien mit Daten zu Ansprechraten vorliegen, ist Hochdosis-Dexamethason als Monotherapie für Patienten mit fortgeschrittenem, refraktärem Myelom eine Therapieoption, die eine nachgewiesene Wirksamkeit aufweist, in den Leitlinien abgebildet wird und für die die Datenlage umfassend ist ((Celgene GmbH, 2013d); S. 21).</p> <p>Zum anderen hätte eine Verblindung die Sicherheit des zu behandelnden Patientenkollektivs (fortgeschrittene, refraktäre Erkrankung nach multiplen Vortherapien) gefährden können. Dies deshalb, da Patienten unindiziert eine prophylaktische Antikoagulationstherapie hätten erhalten können, was das Risiko schwerwiegender Blutungsereignisse zur Folge gehabt hätte. Denn während für Patienten des Interventionsarms eine Thromboseprophylaxe obligat war, sollte diese bei Patienten des Kontrollarms nur gegeben werden, wenn thromboembolische Ereignisse in der Vorgeschichte aufgetreten waren.</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch wäre es Ärzten und Patienten erschwert worden, auftretende Nebenwirkungen korrekt zu deuten, was auf der einen Seite zu fehlenden/verzögerten/falschen Dosisanpassungen bzw. Ko-Medikationen und auf der anderen Seite zu einem verfrühten Absetzen der Studienmedikation hätte führen können. Eine weitere konkrete Herausforderung stellen in diesem Zusammenhang die unterschiedlichen Dosisanpassungsschritte von niedrig-dosiertem Dexamethason (Senkung der täglichen mg-Dosierung) gegenüber hoch-dosiertem Dexamethason (Weglassen einzelner viertägiger Behandlungsblöcke) dar, die bei einer Verblindung schwer handhabbar gewesen wären.</p> <p>Weiterhin wurden im Design der Studie Maßnahmen ergriffen, um die durch die offene Randomisierung entstehenden Verzerrungspotenziale zu minimieren. Sowohl Progressionen als auch Ansprechraten und -tiefe wurden durch ein Independent Response Adjudication Committee (IRAC) verblindet nachbewertet, so dass bei Betrachtung dieser Daten nur ein niedriges Verzerrungspotenzial vorliegt.</p> <p>Die Studie MM-003 war zudem auch auf den Endpunkt Gesamtüberleben gepowert. Das Ereignis „Tod“ ist objektiv feststellbar und wird durch eine offene Randomisierung nicht verzerrt.</p> <p>Zusammenfassend wurde die Studie offen durchgeführt, um die Sicherheit der Patienten zu maximieren. Gleichzeitig wurden</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Maßnahmen etabliert, um das Verzerrungspotenzial aufgrund der offenen Randomisierung zu minimieren.</p> <p>Der pU stimmt dem Gemeinsamen Bundesausschuss zu, dass auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial vorliegt.</p>	
<p><b>G-BA Nutzenbewertung</b></p> <p>S. 9, Zeile 25-26 S. 35, Zeile 15-16</p> <p>S. 35, Zeile 29-32</p>	<p><b>Zusammenfassung der Bewertung – Nebenwirkungen / 3.2. Endpunkte und Effekte – Unerwünschte Ereignisse</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p><i>In der zulassungsrelevanten Studie waren die Häufigkeiten der UE im Allgemeinen zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar.</i></p> <p><b>3.2. Endpunkte und Effekte – Unerwünschte Ereignisse</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p><i>Bei Patienten der Interventionsgruppe wurden signifikant häufiger Neutropenien, Leukopenien, febrile Neutropenien und hämatopoetische Leukopenien der Grade 3 und 4 beobachtet. Darüber hinaus gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede bezogen auf CTC Grad 3 oder 4 UE zwischen Interventions- und</i></p>	<p>Bei der Bewertung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind die methodischen Limitationen der Studie zu berücksichtigen, insbesondere das hohe Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtschau der Nebenwirkungen sind die Häufigkeiten der UE im Allgemeinen zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, bei unterschiedlichen therapiespezifischen Schwerpunkten im Nebenwirkungsprofil.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Kontrollgruppe.</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der pU folgt dem Gemeinsamen Bundesausschuss in seiner Bewertung, dass das Sicherheitsprofil zwischen Interventions- und Kontrollarm ausbalanciert ist. Der pU ist jedoch der Meinung, dass bei der Interpretation des Endpunktes Sicherheit durch den Gemeinsamen Bundesausschuss mehrere zusätzliche Aspekte berücksichtigt werden sollten.</p> <p>Die Kombination von Pom+LD-Dex weist ein gut handhabbares Verträglichkeitsprofil auf, welches überwiegend hämatologischer Natur ist und der Erfahrung aus den Phase-II-Studien entspricht. Die Häufigkeit von therapieassoziierten UE war in beiden Armen vergleichbar. Die beobachteten UE traten überwiegend in frühen Behandlungszyklen auf, ihre Inzidenz sank mit der Zeit. Die Mehrzahl der UE konnte durch Dosismodifikationen und/oder -unterbrechungen adressiert bzw. systemisch behandelt werden (San Miguel et al., 2013).</p> <p>Der hauptsächliche Unterschied im Sicherheitsprofil von</p>	<p>G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pom+LD-Dex und HD-Dex lag in der signifikant höheren Rate an Grad 3/4 Neutropenie und febriler Neutropenie im Interventionsarm. Hier ist jedoch auf mehrere Aspekte hinzuweisen:</p> <p>Zum einen hat die Gabe von hoch-dosiertem Dexamethason den Effekt, neutrophile Granulozyten vom Gefäßendothel abzulösen, so dass beim Messen der Neutrophilen im Blut des jeweiligen Patienten eine höhere Zahl an Neutrophilen festgestellt wird, ohne dass jedoch die Gesamtzahl dieser Zellen erhöht wäre (Nakagawa et al., 1998). Auf diese Weise kann hoch-dosiertes Dexamethason eine bestehende Neutropenie „maskieren“ oder zumindest als milder erscheinen lassen.</p> <p>Das Multiple Myelom führt in seinem Verlauf durch die Verdrängung der gesunden Hämatopoese sowie des Überhandnehmens klonaler, dysfunktionaler Plasmazellen aufgrund der zugrundeliegenden Pathogenese - und somit auch unabhängig von der Therapie - zu einem fortschreitenden Immundefekt, der die Patienten anfällig für bakterielle, fungale und virale Infekte macht. Infektionen stellen demgemäß auch eine häufige Todesursache bei Myelom-Patienten dar (Morgan et al., 2012, Cook und Campbell, 1999, Noonan und Borrello, 2011, Nucci und Anaissie, 2009, Abedinpour et al., 2012).</p> <p>Die anti-inflammatorische Wirkung von HD-Dex zusammen mit dem oben beschriebenen granulozytotischen Effekt könnte erklären, warum es im Kontrollarm zwar weniger Grad 3/4 Neuro-</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>penien und keine febrilen Neutropenien gab, jedoch die Rate an Grad 3/4 Infektionen in beiden Armen statistisch nicht signifikant unterschiedlich war und sogar mehr Patienten im Kontrollarm an Infektionen verstarben (Pom+LD-Dex: 2,7%; HD-Dex: 7,4%). Letzteres demonstriert die vergleichsweise gute Behandelbarkeit der Infektionen im Interventionsarm.</p> <p>Zum anderen ist bei Neutropenien festzuhalten, dass es sich in erster Linie um die im Blut gemessene Anzahl eines bestimmten Zelltyps handelt. Für den Patienten ergeben sich durch die Neutropenie an sich keine Symptome bzw. Schmerzen. Treten jedoch während einer Neutropenie Fieber oder andere Symptome einer Infektion auf, wird sie für den Patienten belastend und es besteht akuter Interventionsbedarf. Die Mehrheit der Infektionen unter Pom+LD-Dex war jedoch nicht Neutropenie-assoziiert. Neutropenien führten in der MM-003 nicht zu Therapieabbrüchen, sondern allein zu Dosisreduktionen und/oder Therapieunterbrechungen, was in der Überzeugung des pU für die gute Handhabbarkeit und Reversibilität der Neutropenien spricht.</p> <p>Insgesamt war die Therapieabbruchrate aufgrund von UE nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Armen (9,7 vs. 5,4%, p=0,1454). Die vollpublizierte Auswertung der Sicherheit nach längerem Beobachtungszeitraum (Zeitpunkt der finalen OS-Analyse, 1. März 2013) gibt eine Rate von Therapieabbrüchen aufgrund therapieassoziierter UE von 4% im Interventionsarm</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vs. 6% im Kontrollarm an (San Miguel et al., 2013). Die Therapieabbruchrate unter Pom+LD-Dex ist auch vor dem Hintergrund des vielfach vortherapierten Patientenkollektivs bemerkenswert. Studien mit anderen zur Behandlung des rezidierten Multiplen Myeloms eingesetzten Substanzen weisen im jeweiligen Interventionsarm - trotz des weniger fortgeschrittenen Krankheitsstadiums der dort eingeschlossenen Patienten - höhere Therapieabbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse auf (Bortezomib/APEX-Studie: 37%; Bortezomib subkutan Studie MMY-3021: 22%; Lenalidomid/MM-009-Studie: 19,8%; Lenalidomid/MM-010-Studie: 8,8%; (Richardson et al., 2005, Moreau et al., 2011, Weber et al., 2007, Dimopoulos et al., 2007).</p> <p>Insgesamt bleibt das Sicherheitsprofil von Pom+LD-Dex auch über die untersuchten Subgruppen hinweg gleich, was auch die EMA in ihrer Betrachtung der zulassungsrelevanten Daten bestätigt (European Medicines Agency (EMA), 2013a). Die EMA kam weiterhin zu der Schlussfolgerung, dass das Sicherheitsprofil von Pom+LD-Dex akzeptabel sei, insbesondere wenn man die mangelnden Alternativen für die betroffenen Patienten und vor allem die Relevanz der beobachteten Wirksamkeit betrachtet (<i>„The safety profile of pomalidomide is considered acceptable, especially considering the relevance of the observed effects of this combination and the few therapeutic alternatives for these patients.“</i> (European Medicines Agency (EMA), 2013a)).</p> <p>Der pU kommt deshalb zu dem Schluss, dass von der Kombina-</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	tionstherapie mit Pomalidomid und niedrig-dosiertem Dexamethason im Vergleich zu hoch-dosiertem Dexamethason nicht nur aufgrund der stabilen Lebensqualitätssituation sondern auch angesichts des vergleichbaren Nebenwirkungsprofils kein zusätzlicher Schaden für die Patienten ausgeht, so dass auch bei Abgleich mit den positiven Effektivitätsdaten keine Reduzierung des Zusatznutzens aufgrund des Sicherheitsprofils zu rechtfertigen wäre.	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>G-BA Nutzenbewertung</b></p> <p>S. 21, Tabelle 7</p>	<p><b>2.5.3. Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz</b></p> <p><u>Anmerkung:</u> „Keine validierten MID nach Angaben des pU zu den krankheitsspezifischen Instrumenten“</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der pU möchte an dieser Stelle auf die Tatsache verweisen, dass Minimal Important Differences (MIDs) bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom für den EORTC QLQ-MY20 für zwei von vier Skalen (Krankheitssymptome und Nebenwirkungen der Behandlung) in Form einer Vollpublikation vorliegen (Dimopoulos et al., 2013a). In derselben Publikation sind zudem auch für den EORTC QLQ-C30 für vier weitere Skalen (Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, Physische Funktion, Schmerzen und Fatigue) die entsprechenden MIDs ausgewiesen. Auf Basis unternehmenseigener Daten lassen sich zudem auch alle weiteren MIDs der zugrunde liegenden Studie MM-015 ((Celgene Europe Limited, 2011) gemäß den Ausführungen in (Dimopoulos et al., 2013a)) ausweisen, und den MIDs der Studie MM-003 gegenüberstellen. Auch für Patienten bei Eintritt in die vorwiegend zweite Therapielinie ((Celgene Europe Limited, 2013c) gemäß nachfolgenden Ausführungen in (Leleu et al., 2013), siehe hierzu auch S.28f. der vorliegenden Stellungnahme) sind MID-Schwellenwerte vorhanden.</p> <p>Die nachfolgenden drei Tabellen stellen die Ergebnisse der beiden letztgenannten Studien den im Nutzendossier für Studie MM-003 dokumentierten Ergebnissen gegenüber.</p> <p>Für den EORTC QLQ-MY20 zeigt sich hierbei, dass die MIDs</p>	<p>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.</p> <p>In der Betrachtung der Endpunkte der Kategorie "Lebensqualität" liegt kein eindeutiger Effekt zugunsten einer der Studiengruppen vor. Ein Zusatznutzen in Bezug auf die Lebensqualität ist daher nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<p><u>Minimal Important Differences (MIDs) gemäß 1 SEM zur Baseline (QLQ- C30, Teil 1)</u></p> <table border="1" data-bbox="409 671 1247 1318"> <thead> <tr> <th></th> <th>MM-003</th> <th>MM-015 (ndMM)</th> <th>MM (L2)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität</td> <td>7</td> <td>7</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Physische Funktion</td> <td>9</td> <td>9</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Rollenfunktion</td> <td>10</td> <td>9</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Emotionale Funktion</td> <td>9</td> <td>9</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Soziale Funktion</td> <td>13</td> <td>13</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Kognitive Funktion</td> <td>14</td> <td>15</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>9</td> <td>10</td> <td>10</td> </tr> <tr> <td>Übelkeit und Erbrechen</td> <td>10</td> <td>8</td> <td>12</td> </tr> </tbody> </table>		MM-003	MM-015 (ndMM)	MM (L2)	Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität	7	7	6	Physische Funktion	9	9	9	Rollenfunktion	10	9	13	Emotionale Funktion	9	9	10	Soziale Funktion	13	13	13	Kognitive Funktion	14	15	13	Fatigue	9	10	10	Übelkeit und Erbrechen	10	8	12	
	MM-003	MM-015 (ndMM)	MM (L2)																																			
Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität	7	7	6																																			
Physische Funktion	9	9	9																																			
Rollenfunktion	10	9	13																																			
Emotionale Funktion	9	9	10																																			
Soziale Funktion	13	13	13																																			
Kognitive Funktion	14	15	13																																			
Fatigue	9	10	10																																			
Übelkeit und Erbrechen	10	8	12																																			

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
	<p><u>Minimal Important Differences (MIDs) gemäß 1 SEM zur Baseline (QLQ- C30, Teil 2)</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>MM-003</th> <th>MM-015 (ndMM)</th> <th>MM (L2)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Schmerz</td> <td>12</td> <td>12</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Dyspnoe*</td> <td>15</td> <td>14</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Insomnie*</td> <td>15</td> <td>15</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Appetitlosigkeit*</td> <td>15</td> <td>15</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Obstipation*</td> <td>14</td> <td>15</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>Diarrhoe*</td> <td>11</td> <td>10</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>Finanzielle Schwierigkeiten*</td> <td>15</td> <td>13</td> <td>12</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Nur ein Item, daher kein Interkorrelationskoeffizient und Validierung mittels 1/2 SD; SD = Standard Deviation; SEM = Standard Error Measurement</p> <p>Zusammenfassend ist festzustellen, dass die im Dossier verwendeten MIDs vergleichbar sind mit Werten, die sich in Voll-</p>		MM-003	MM-015 (ndMM)	MM (L2)	Schmerz	12	12	12	Dyspnoe*	15	14	14	Insomnie*	15	15	17	Appetitlosigkeit*	15	15	15	Obstipation*	14	15	15	Diarrhoe*	11	10	9	Finanzielle Schwierigkeiten*	15	13	12	
	MM-003	MM-015 (ndMM)	MM (L2)																															
Schmerz	12	12	12																															
Dyspnoe*	15	14	14																															
Insomnie*	15	15	17																															
Appetitlosigkeit*	15	15	15																															
Obstipation*	14	15	15																															
Diarrhoe*	11	10	9																															
Finanzielle Schwierigkeiten*	15	13	12																															

Stellungnehmer: Celgene GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>publikationen bzw. auf Basis unternehmenseigener Daten des pU im Bereich des Multiplen Myeloms finden.</p>	
<p><b>G-BA Nutzenbewertung</b> S. 21, Tabelle 7</p>	<p><b>2.5.3. Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA gibt in Tabelle 7, S. 21 an, dass seitens des pU keine Angaben zur Begründung für das Heranziehen des Endpunkts Lebensqualität gemacht wurden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der pU möchte an dieser Stelle auf folgende Textpassage in Modul 4A (S. 31) (Celgene GmbH, 2013e) hinweisen, die die Bedeutung des Endpunkts Lebensqualität im Kontext von Pomalidomid unterstreicht:</p> <p><i>„Die gesundheitsbezogene Lebensqualität gilt per definitionem als patientenrelevant. Dies bestätigt zudem auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im Abschlussbericht zur Nutzenbewertung der Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom, Seite iv, (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011a).“</i></p> <p>Der pU sieht die Bedeutung eines Erhalts der Lebensqualität vor allem vor dem Hintergrund der palliativen Patientensituation als</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>wesentlich an. Zudem ist der Parameter Lebensqualität sowohl in der AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz, 2010) gesetzlich als patientenrelevanter Endpunkt definiert und auch im IQWiG Methodenpapier 4.1 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2013) entsprechend anerkannt.</p>	
<p><b>G-BA Nutzenbewertung</b></p> <p>S. 9, Zeile 9-10 S. 20, Tabelle 6, S. 34, Zeile 36-39</p>	<p><b>Zusammenfassung der Bewertung – Morbidität /</b></p> <p><b>2.5.3 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz /</b></p> <p><b>3.2. Endpunkte und Effekte – Klinisches Ansprechen</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA führt an mehreren Stellen an, dass der ECOG Performance Score (ECOG PS) „nicht für die Beurteilung von Therapieeffekten validiert“ ist und auch keine Angaben zu klinisch relevanten Schwellenwerten (Minimal Important Differences) vorliegen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der pU stimmt mit diesen Aussagen des G-BA überein.</p> <p>Allerdings sollte die mangelnde Validierung für die Beurteilung von Therapieeffekten nicht als Nachteil des verwendeten ECOG PS verstanden werden. Vielmehr ist dies eine Möglichkeit, auch</p>	<p>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 Funktionsfä-</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnisse anhand eines gebräuchlichen generischen krankheitsübergreifenden Instruments zu präsentieren. Zusätzlich zu den krankheitsspezifischen Endpunkten (z.B. Progression, Lebensqualitätsbogen EORTC-QLQ-MY20 etc.) ermöglicht diese Vorgehensweise eine Einschätzung des Behandlungseffekts anhand eines breiten Spektrums an aussagekräftigen Endpunkten, die sowohl krankheitsspezifische als auch allgemeine generische Endpunkte beinhalten.</p> <p>Bezüglich der klinisch relevanten Schwellenwerte möchte der pU folgendes anmerken. Der ECOG hat folgende Ausprägungen:</p> <p>0=Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung.</p> <p>1=Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich.</p> <p>2=Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen.</p> <p>3=Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.</p> <p>4=Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.</p> <p>5=Tod.</p>	<p>igkeit" als validiertes Patient Reported Outcome zur Verfügung.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Pom+LD-Dex Arm hatten signifikant mehr Patienten (20,7%) eine Verbesserung des ECOG um mindestens eine Kategorie als im Kontrollarm (11,1%; Odds Ratio [95%-KI]: 2,09 [1,09-4,02]; Fisher's Exakt Test: p=0,027).</p> <p>Betrachtet man die Evidenzlage bei Patienten mit Multiplem Myelom, zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen dem ECOG PS einerseits, und der Lebensqualität von MM-Patienten andererseits. Im Rahmen einer Analyse von Baselinedaten zur Lebensqualität bei vornehmlich Zweitlinienpatienten mit Multiplem Myelom zeigten sich deutliche Unterschiede in den Ergebnissen zur Lebensqualität bei Patienten mit ECOG PS 0 vs. 1 vs. ≥2 (Leleu et al., 2013). Die statistischen Zusammenhänge der Skala „Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“, der Funktionsskalen (EORTC QLQ-C30), sowie der Skalen <i>Körperbild</i> und <i>Zukunftsperspektiven</i> (QLQ-MY20) waren in 6 von 8 Fällen signifikant. Bei den Symptomskalen waren 7 von 11 ebenfalls statistisch signifikant (Leleu et al., 2013).</p> <p>Die von Leleu und Kollegen (Leleu et al., 2013) dokumentierten Zusammenhänge zwischen dem ECOG PS und der Lebensqualität konnten auch anhand der 20 in MM-003 verwendeten Lebensqualitätsskalen bestätigt werden. Mit Ausnahme der Skalen <i>Insomnie</i>, <i>Diarrhoe</i> und <i>Finanzielle Schwierigkeiten</i> wiesen alle übrigen 17 Skalen statistisch signifikante und klinisch valide Zusammenhänge zur Baseline auf (Celgene Europe Limited,</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2013a). Somit wurden auch hier für ECOG 0 vs. ECOG 1 vs. ECOG <math>\geq 2</math> eine konsistent bessere Lebensqualität bzw. Funktionalität und weniger Symptome berichtet. Diese Korrelationen setzten sich zudem auch in späteren Zyklen fort. So waren in 10 der 17 berichteten Lebensqualitätsskalen statistisch signifikante Zusammenhänge durchgehend noch bis zu Beginn von Zyklus 5 dokumentiert. In späteren Zyklen sind statistisch signifikante Unterschiede hingegen, primär aufgrund kleiner werdenden Patientenzahlen, schwerer nachzuweisen.</p>	
<p><b>G-BA Nutzenbewertung</b></p> <p>S. 23, Zeile 12-14; S. 34; Zeile 9-14</p>	<p><b>2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen – Mortalität /</b> <b>3.2. Endpunkte und Effekte – Gesamtüberleben</b></p> <p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA bewertet bei den Analysen zum Gesamtüberleben für den Datenstand 1. März 2013 die Signifikanz des Ergebnisses anhand des Modells gemäß Robins und Tsiatis (Rank preserving structural failure time models (RPSFT) (Robins und Tsiatis, 1991)).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Das RPSFT Modell gemäß Robins und Tsiatis schätzt die Ergebnisse in der Kontrollgruppe, die theoretisch aufgetreten wären, falls kein Cross-over in der Kontrollgruppe stattgefunden hätte. Dies ist primär dafür vorgesehen, das tatsächliche media-</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ne Überleben in der Kontrollgruppe zu schätzen und damit den Überlebenszeitgewinn der Pom+LD-Dex-Therapie zu zeigen.</p> <p>Hierbei gilt es als nicht sinnvoll, die Signifikanzaussage (p-Wert) der prä-spezifizierten ITT-Analyse zu ändern. Ein nicht signifikantes Ergebnis aus der ursprünglichen ITT-Analyse kann also nicht durch ein signifikantes Ergebnis des RPSFT Modells „überschrieben“ werden. Ebenso kann ein signifikantes Ergebnis aus der ursprünglichen ITT-Analyse nicht durch ein nicht signifikantes Ergebnis des RPSFT Modells „überschrieben“ werden. Es gilt also immer der p-Wert der ursprünglichen ITT Analyse.</p> <p>Insbesondere der zweitgenannte Fall, lässt sich in vorliegendem Beispiel intuitiv dadurch erklären, dass die initiale ITT Analyse zwar zuungunsten von Pom+LD-Dex verzerrt ist, aber trotzdem zu einem signifikanten Ergebnis kommt. Ein Herausrechnen des Cross-overs anhand des RPSFT Modells kann in Folge dessen das Ergebnis (den p-Wert) nicht zuungunsten von Pomalidomid verändern.</p> <p>Deshalb ist es üblich, auch für dieses Modell den p-Wert der ITT Analyse zu verwenden und keinen eigenen p-Wert für das RPSFT Modell zu berechnen (siehe auch die Vorgehensweise hier:  <a href="http://www.methodologyhubs.mrc.ac.uk/pdf/Xin%20RPSFTLondon2012.pdf">http://www.methodologyhubs.mrc.ac.uk/pdf/Xin%20RPSFTLondon2012.pdf</a>, S. 32). Als p-Wert des RPSFT Modells wird der p-Wert der ITT Analyse angegeben und kein eigener p-Wert be-</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>rechnet.</p> <p>Weiterhin ist zu beachten, dass die Studie MM-003 für die Analyse des Gesamtüberlebens <i>gepowert</i> war und die Ergebnisse der prä-spezifizierten ITT Analyse hierzu in einem konfirmativen Setting zu sehen sind, d.h. die höchst mögliche Aussagekraft und statistische Güte besitzen. Diese Analyse ergab zum Zeitpunkt 1. März 2013 ein medianes Überleben von 54,6 Wochen in der Pom+LD-Dex Gruppe im Vergleich zu 34,8 Wochen für die Kontrollgruppe bei einer Hazard Ratio von 0,74 (95%-KI: 0,56; 0,97, p=0,028). Um das Ausmaß der Verzerrung zuungunsten von Pom+LD-Dex zu adressieren, wurde anhand des RPSFT Modells der Effekt des Cross-overs der entsprechenden HD-Dex-Patienten herausgerechnet und auf Basis dieser Adjustierung ein kürzeres medianes Gesamtüberleben von 29,3 Wochen in der Kontrollgruppe ermittelt.</p> <p>Zusammenfassend ist zu sagen, dass für die Bewertung der statistischen Signifikanz die Ergebnisse der prä-spezifizierten ITT Analyse anzuwenden sind, die einen signifikanten Vorteil von Pomalidomid zeigte.</p>	
<p><b>G-BA Nutzenbewertung</b> S. 33, Zeile 37-38;</p>	<p><b>3.2. Endpunkte und Effekte – Gesamtüberleben /</b> <b>3.3. Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse</b>  <u>Anmerkung:</u></p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36, Tabelle 15	<p>Der G-BA bewertet das Verzerrungspotential des Endpunktes Gesamtüberleben aufgrund des Cross-Overs als hoch.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Aussage, dass das Verzerrungspotential systematisch zuungunsten von Pom+LD-Dex ausfällt, stimmt der pU zu. Somit ist der beobachtete Effekt als „<i>Mindesteffekt</i>“ anzusehen. Dies wird auch vom G-BA bestätigt (S.33 Z.50 und S.34 Z.1).</p> <p>Gemäß den IQWiG Methoden 4.1 (S. 40, 1. Abschnitt) kann trotz eines hohen Verzerrungspotentials somit eine hohe Ergebnissicherheit vorliegen, wenn das Verzerrungspotential, wie auch im vorliegenden Fall, eine eindeutige Richtung aufweist (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2013).</p> <p>Nach Ansicht des pU liegt daher für den Endpunkt Gesamtüberleben trotz eines hohen Verzerrungspotentials eine hohe Ergebnissicherheit vor.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
<p><b>G-BA Nutzenbewertung</b></p> <p>S. 24, Zeile 48-50</p>	<p><b>2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen – Morbidität</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der G-BA merkt an, dass der Anteil fehlender Werte bei den Endpunkten Knochenschmerzen und ECOG bei 37%, respektive 20% liegt.</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Hierzu möchte der pU anmerken, dass die vorgestellten Analysen im Dossier bzgl. dieser beiden Endpunkte auf Patienten basieren, für die sowohl eine vorhandene Messung zu Baseline als auch mindestens eine Messung nach Baseline vorliegt. Nur für diese Patienten lässt sich auch eine Veränderung zur Baseline messen und nur die Werte dieser Patienten gingen in die in Modul 4A vorgestellte Analyse ein.</p> <p>Schließt man alle ITT Patienten in die Analyse ein, dann ergeben sich nur marginale Unterschiede bzgl. des Behandlungseffekts und das qualitative Ergebnis der Analysen ändert sich nicht.</p> <p>Der signifikante Behandlungsvorteil von Pom+LD-Dex bzgl. des <u>ECOG Performance Status</u> bleibt erhalten:</p>	<p>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).</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																	
	<p><u>% Veränderungen des ECOG PS (Pom+LD-Dex vs. HD-Dex)</u></p> <table border="1" data-bbox="409 635 1247 1043"> <thead> <tr> <th rowspan="2">ECOG PS</th> <th colspan="2">% - Anteil Patienten mit Verbesserungen</th> <th rowspan="2">Odds Ratio [95%-KI]</th> <th rowspan="2">p-Wert (Fishers-Exakt Test)</th> </tr> <tr> <th>Pom+LD-Dex</th> <th>HD-Dex</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nur Patienten mit Baseline-Wert (gemäß Modul 4A)</td> <td>20,7</td> <td>11,1</td> <td>2,09 [1,09-4,02]</td> <td>0,027</td> </tr> <tr> <td>Alle Patienten</td> <td>16,9</td> <td>8,5</td> <td>2,19 [1,15-4,16]</td> <td>0,015</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde bzgl. der Verbesserung der <u>Knochenschmerzen</u> für beide Analysemethoden beobachtet:</p>	ECOG PS	% - Anteil Patienten mit Verbesserungen		Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert (Fishers-Exakt Test)	Pom+LD-Dex	HD-Dex	Nur Patienten mit Baseline-Wert (gemäß Modul 4A)	20,7	11,1	2,09 [1,09-4,02]	0,027	Alle Patienten	16,9	8,5	2,19 [1,15-4,16]	0,015	<p>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.</p>
ECOG PS	% - Anteil Patienten mit Verbesserungen		Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert (Fishers-Exakt Test)															
	Pom+LD-Dex	HD-Dex																	
Nur Patienten mit Baseline-Wert (gemäß Modul 4A)	20,7	11,1	2,09 [1,09-4,02]	0,027															
Alle Patienten	16,9	8,5	2,19 [1,15-4,16]	0,015															

Stellungnehmer: Celgene GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>																	
	<p><u>% Veränderungen von Knochenschmerzen (Pom+LD-Dex vs. HD-Dex)</u></p> <table border="1" data-bbox="414 671 1245 1078"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Knochenschmerzen</th> <th colspan="2">% - Anteil Patienten mit Verbesserungen</th> <th rowspan="2">Odds Ratio [95%-KI]</th> <th rowspan="2">p-Wert (Fishers-Exakt Test)</th> </tr> <tr> <th>Pom+LD-Dex</th> <th>HD-Dex</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Nur Patienten mit Baseline-Wert (gemäß Modul 4A)</td> <td>38,2</td> <td>32,6</td> <td>1,28 [0,75-2,18]</td> <td>0,422</td> </tr> <tr> <td>Alle Patienten</td> <td>25,2</td> <td>18,3</td> <td>1,50 [0,92-2,44]</td> <td>0,124</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zusammenfassend lässt sich somit sagen, dass die gewählte Analyseverfahren die Ergebnisse nicht relevant verändert und unter Pom+LD-Dex bei signifikant mehr Patienten eine Verbesserung des ECOG PS berichtet wird.</p>	Knochenschmerzen	% - Anteil Patienten mit Verbesserungen		Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert (Fishers-Exakt Test)	Pom+LD-Dex	HD-Dex	Nur Patienten mit Baseline-Wert (gemäß Modul 4A)	38,2	32,6	1,28 [0,75-2,18]	0,422	Alle Patienten	25,2	18,3	1,50 [0,92-2,44]	0,124	
Knochenschmerzen	% - Anteil Patienten mit Verbesserungen		Odds Ratio [95%-KI]	p-Wert (Fishers-Exakt Test)															
	Pom+LD-Dex	HD-Dex																	
Nur Patienten mit Baseline-Wert (gemäß Modul 4A)	38,2	32,6	1,28 [0,75-2,18]	0,422															
Alle Patienten	25,2	18,3	1,50 [0,92-2,44]	0,124															
<p><b>G-BA Nutzenbewertung</b> S. 35, Zeile 35-39</p>	<p><b>3.2. Endpunkte und Effekte – Unerwünschte Ereignisse</b></p> <p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt an, dass die Inzidenzraten als Maß für den</p>	<p>In der Gesamtschau der Nebenwirkungen sind die Häufigkeiten der UE im Allgemeinen zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, bei unterschiedlichen therapiespezifischen Schwerpunkten im Nebenwirkungsprofil.</p>																	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vergleich von UE-Häufigkeiten nur sinnvoll sind, wenn das Risiko, ein Ereignis zu erleiden über die gesamte Beobachtungsdauer ähnlich ist, was bei den ausgewählten Nebenwirkungen nicht der Fall ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Beobachtungsdauer der beiden Behandlungsgruppen ist unterschiedlich. Deshalb sind die einfachen Häufigkeiten („crude rates“) der unerwünschten Ereignisse (UE) verzerrt.</p> <p>Aus diesem Grund hat der pU im Nutzendossier ebenfalls zeit-adjustierte Inzidenzraten vorgestellt. Der pU stimmt dem G-BA zu, dass diese Analysen ebenfalls verzerrt sind, da nicht zwingend anzunehmen ist, dass für alle UE ein konstantes Risiko über die gesamte Beobachtungszeit besteht.</p> <p>Um eine weitere Analyse für dieses Setting anzugeben, hat der pU ebenfalls eine <i>Time-to-Event</i> Analyse für alle UE aus den Tabellen 11 und 14 der G-BA-Bewertung und für die UE von besonderem Interesse gemäß Kapitel 12.3.4 im Studienprotokoll der MM-003 durchgeführt.</p> <p>Konkret wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten des jeweiligen UE untersucht. Hierbei wurden die Ereignisse Tod und Progression als konkurrierende Ereignisse betrachtet und das „<i>cause-specific</i>“ Hazard Ratio für den Behandlungseffekt dargestellt. Siehe Putter et al. 2007 für eine ausführliche Erklärung</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>												
	<p>der <i>competing risk</i> Analyse (Analyse mit konkurrierenden Ereignissen) (Putter et al., 2007).</p> <p>Signifikante Unterschiede gibt es bei dieser Methode für die folgenden UE mit Grad 3/4 (Celgene Europe Limited, 2013e):</p> <p><u>Zuungunsten von Pom+LD-Dex:</u></p> <table border="1" data-bbox="409 788 1247 1257"> <thead> <tr> <th>UE mit CTC Grad 3/4</th> <th>Hazard Ratio [95%-KI]</th> <th>p-Wert (Wald Test)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</td> <td>1,41 [ 1,05; 1,91]</td> <td>0,024</td> </tr> <tr> <td>Neutropenie</td> <td>3,48 [2,12; 5,72]</td> <td>&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td>Febrile Neutropenie</td> <td colspan="2">Hazard Ratio nicht berechenbar, da keine Events im Kontrollarm (6% im Interventionsarm), aber signifikanter Log-Rank Test mit p=0,007</td> </tr> </tbody> </table>	UE mit CTC Grad 3/4	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert (Wald Test)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1,41 [ 1,05; 1,91]	0,024	Neutropenie	3,48 [2,12; 5,72]	<0,001	Febrile Neutropenie	Hazard Ratio nicht berechenbar, da keine Events im Kontrollarm (6% im Interventionsarm), aber signifikanter Log-Rank Test mit p=0,007		
UE mit CTC Grad 3/4	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert (Wald Test)												
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1,41 [ 1,05; 1,91]	0,024												
Neutropenie	3,48 [2,12; 5,72]	<0,001												
Febrile Neutropenie	Hazard Ratio nicht berechenbar, da keine Events im Kontrollarm (6% im Interventionsarm), aber signifikanter Log-Rank Test mit p=0,007													

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	<p><u>Zugunsten von Pom+LD-Dex:</u></p> <table border="1" data-bbox="409 635 1245 1163"> <thead> <tr> <th data-bbox="409 635 831 722">UE mit CTC Grad 3/4</th> <th data-bbox="831 635 1037 722">Hazard Ratio [95%-KI]</th> <th data-bbox="1037 635 1245 722">p-Wert (Wald Test)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="409 722 831 807">Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</td> <td data-bbox="831 722 1037 807">0,59 [0,36; 0,99]</td> <td data-bbox="1037 722 1245 807">0,047</td> </tr> <tr> <td data-bbox="409 807 831 892">Hyperglykämie</td> <td data-bbox="831 807 1037 892">0,36 [0,14; 0,89]</td> <td data-bbox="1037 807 1245 892">0,028</td> </tr> <tr> <td data-bbox="409 892 831 976">Insomnie</td> <td data-bbox="831 892 1037 976">0,10 [0,01; 0,90]</td> <td data-bbox="1037 892 1245 976">0,040</td> </tr> <tr> <td data-bbox="409 976 831 1163">Myopathie</td> <td colspan="2" data-bbox="831 976 1245 1163">Hazard Ratio nicht berechenbar, da keine Events im Interventionsarm (3,4% im Kontrollarm), aber signifikanter Log-Rank Test mit <math>p \leq 0,001</math></td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Time-to-Event</i> Analysen wurden ebenfalls für die obigen UE für alle Schweregrade durchgeführt (Celgene Europe Limited, 2013d).</p>	UE mit CTC Grad 3/4	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert (Wald Test)	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,59 [0,36; 0,99]	0,047	Hyperglykämie	0,36 [0,14; 0,89]	0,028	Insomnie	0,10 [0,01; 0,90]	0,040	Myopathie	Hazard Ratio nicht berechenbar, da keine Events im Interventionsarm (3,4% im Kontrollarm), aber signifikanter Log-Rank Test mit $p \leq 0,001$		
UE mit CTC Grad 3/4	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert (Wald Test)															
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,59 [0,36; 0,99]	0,047															
Hyperglykämie	0,36 [0,14; 0,89]	0,028															
Insomnie	0,10 [0,01; 0,90]	0,040															
Myopathie	Hazard Ratio nicht berechenbar, da keine Events im Interventionsarm (3,4% im Kontrollarm), aber signifikanter Log-Rank Test mit $p \leq 0,001$																

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<p><u>Zuungunsten von Pom+LD-Dex:</u></p> <table border="1" data-bbox="409 635 1245 1337"> <thead> <tr> <th data-bbox="409 635 831 722">UE aller CTC Grade</th> <th data-bbox="831 635 1037 722">Hazard Ratio [95%-KI]</th> <th data-bbox="1037 635 1245 722">p-Wert (Wald Test)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="409 722 831 810">Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</td> <td data-bbox="831 722 1037 810">1,33 [ 1,02; 1,74]</td> <td data-bbox="1037 722 1245 810">0,033</td> </tr> <tr> <td data-bbox="409 810 831 898">Neutropenie</td> <td data-bbox="831 810 1037 898">2,87 [1,86; 4,44]</td> <td data-bbox="1037 810 1245 898">&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="409 898 831 1082">Febrile Neutropenie</td> <td colspan="2" data-bbox="831 898 1245 1082">Hazard Ratio nicht berechenbar, da keine Events im Kontrollarm (6% im Interventionsarm), aber signifikanter Log-Rank Test mit p=0,007</td> </tr> <tr> <td data-bbox="409 1082 831 1169">Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</td> <td data-bbox="831 1082 1037 1169">1,50 [1,08; 2,10]</td> <td data-bbox="1037 1082 1245 1169">0,016</td> </tr> <tr> <td data-bbox="409 1169 831 1257">Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</td> <td data-bbox="831 1169 1037 1257">1,91 [1,13; 3,21]</td> <td data-bbox="1037 1169 1245 1257">0,015</td> </tr> <tr> <td data-bbox="409 1257 831 1337">Hautausschlag</td> <td data-bbox="831 1257 1037 1337">9,91 [1,33; 73,84]</td> <td data-bbox="1037 1257 1245 1337">0,025</td> </tr> </tbody> </table>	UE aller CTC Grade	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert (Wald Test)	Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1,33 [ 1,02; 1,74]	0,033	Neutropenie	2,87 [1,86; 4,44]	<0,001	Febrile Neutropenie	Hazard Ratio nicht berechenbar, da keine Events im Kontrollarm (6% im Interventionsarm), aber signifikanter Log-Rank Test mit p=0,007		Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1,50 [1,08; 2,10]	0,016	Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1,91 [1,13; 3,21]	0,015	Hautausschlag	9,91 [1,33; 73,84]	0,025	
UE aller CTC Grade	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert (Wald Test)																					
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1,33 [ 1,02; 1,74]	0,033																					
Neutropenie	2,87 [1,86; 4,44]	<0,001																					
Febrile Neutropenie	Hazard Ratio nicht berechenbar, da keine Events im Kontrollarm (6% im Interventionsarm), aber signifikanter Log-Rank Test mit p=0,007																						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1,50 [1,08; 2,10]	0,016																					
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	1,91 [1,13; 3,21]	0,015																					
Hautausschlag	9,91 [1,33; 73,84]	0,025																					

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																								
	<p><u>Zugunsten von Pom+LD-Dex:</u></p> <table border="1" data-bbox="409 635 1247 1353"> <thead> <tr> <th data-bbox="409 635 831 722">UE aller CTC Grade</th> <th data-bbox="831 635 1037 722">Hazard Ratio [95%-KI]</th> <th data-bbox="1037 635 1247 722">p-Wert (Wald Test)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="409 722 831 810">Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</td> <td data-bbox="831 722 1037 810">0,65 [0,45; 0,93]</td> <td data-bbox="1037 722 1247 810">0,018</td> </tr> <tr> <td data-bbox="409 810 831 898">Insomnie</td> <td data-bbox="831 810 1037 898">0,34 [0,19; 0,59]</td> <td data-bbox="1037 810 1247 898">&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="409 898 831 986">Psychiatrische Erkrankungen</td> <td data-bbox="831 898 1037 986">0,53 [0,36; 0,78]</td> <td data-bbox="1037 898 1247 986">0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="409 986 831 1098">Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</td> <td data-bbox="831 986 1037 1098">0,73 [0,53; 0,99]</td> <td data-bbox="1037 986 1247 1098">0,046</td> </tr> <tr> <td data-bbox="409 1098 831 1185">Muskelschwäche</td> <td data-bbox="831 1098 1037 1185">0,17 [0,06; 0,46]</td> <td data-bbox="1037 1098 1247 1185">&lt;0,001</td> </tr> <tr> <td data-bbox="409 1185 831 1273">Haemorrhage</td> <td data-bbox="831 1185 1037 1273">0,58 [0,35; 0,96]</td> <td data-bbox="1037 1185 1247 1273">0,034</td> </tr> <tr> <td data-bbox="409 1273 831 1353">Myopathie</td> <td data-bbox="831 1273 1037 1353">0,04 [&lt;0,01; 0,30]</td> <td data-bbox="1037 1273 1247 1353">0,002</td> </tr> </tbody> </table>	UE aller CTC Grade	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert (Wald Test)	Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,65 [0,45; 0,93]	0,018	Insomnie	0,34 [0,19; 0,59]	<0,001	Psychiatrische Erkrankungen	0,53 [0,36; 0,78]	0,001	Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0,73 [0,53; 0,99]	0,046	Muskelschwäche	0,17 [0,06; 0,46]	<0,001	Haemorrhage	0,58 [0,35; 0,96]	0,034	Myopathie	0,04 [<0,01; 0,30]	0,002	
UE aller CTC Grade	Hazard Ratio [95%-KI]	p-Wert (Wald Test)																								
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,65 [0,45; 0,93]	0,018																								
Insomnie	0,34 [0,19; 0,59]	<0,001																								
Psychiatrische Erkrankungen	0,53 [0,36; 0,78]	0,001																								
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	0,73 [0,53; 0,99]	0,046																								
Muskelschwäche	0,17 [0,06; 0,46]	<0,001																								
Haemorrhage	0,58 [0,35; 0,96]	0,034																								
Myopathie	0,04 [<0,01; 0,30]	0,002																								

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>An den dargestellten Hazard-Ratios zeigt sich der klare Unterschied im Sicherheitsprofil von Pom+LD-Dex vs. HD-Dex: Im Interventionsarm stehen die hämatologischen UE (insbesondere Neutropenie) im Vordergrund, dazu kommen gastrointestinale UE und Ereignisse im Bereich der Haut. Es ist jedoch anzumerken, dass die erhöhten Inzidenzen der betrachteten nicht-hämatologischen UE primär durch Ereignisse der Grade 1+2 bedingt sind, während eine höhere Inzidenz von Grad 3+4 UE nur im hämatologischen Bereich auftritt. Unter HD-Dex zeigt sich insbesondere die höhere Inzidenz von Stoffwechselstörungen, Hyperglykämie und Insomnie der Grade 3+4. Über alle Grade hinweg fällt zusätzlich die höhere Inzidenz von psychiatrischen Beeinträchtigungen, Myopathien und Blutungsereignissen auf.</p>	
<p><b>G-BA Nutzenbewertung</b> S. 35, Zeile 41-42</p>	<p><b>3.2. Endpunkte und Effekte – Unerwünschte Ereignisse</b> <u>Anmerkung:</u> Der G-BA merkt an, dass die Auswahl der vorgestellten unerwünschten Ereignisse (UE) nicht ausreichend begründet ist.  <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Um konkret die Fragestellung des Zusatznutzens von Pom+LD-Dex im Vergleich zum Kontrollarm im Dossier darzustellen, wurden vom pU nur UE ausgewählt, die in einem der beiden Arme</p>	<p>Aus dieser Ausführung ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>merklich häufiger waren („notably more frequent“), um somit die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bzgl. des Nebenwirkungsprofils darzulegen. Dies bedeutet insbesondere, dass nicht nur UE mit signifikant unterschiedlichen Häufigkeiten dargestellt wurden, sondern zusätzlich auch UE diskutiert werden, die nur numerisch unterschiedlich sind. Die Auswahl der UE wurde hierbei nicht speziell für das Nutzendossier getroffen, sondern basierte vielmehr auf einer bereits für den Studienbericht getroffenen Auswahl als Ergebnis eines durchgeführten, medizinischen Reviews.</p> <p>Um speziell den Anforderungen des Dossiers gerecht zu werden, wurden zusätzlich auch die UE Fatigue und Nierenversagen dargestellt, um weitere in der Indikation Multiples Myelom relevante UE (CRAB-Kriterien) darzustellen.</p> <p>Anzumerken ist weiterhin, dass alle UE im Studienbericht dargestellt sind.</p>	
<p><b>IQWiG Dossierbewertung</b></p> <p>S. 4, Zeile 31-37</p>	<p><b>3.1.2 Prävalenz und Inzidenz</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p><i>Zur Ermittlung des Anteils der Erkrankung Multiples Myelom an allen Erkrankungen mit ICD-10 C90 zieht der pU Onlineeinträge aus dem Epidemiologischen Krebsregister Saarland für das Jahr 2010 heran. Danach macht die Erkrankung Multiples</i></p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Myelom mit einem Anteil von 93% den Großteil an der ICD-Gruppe C90 aus [4]. Daher sieht der pU von einer differenzierten Darstellung für die Indikation Multiples Myelom ab und vernachlässigt, dass 7% der ICD-Gruppe C90 nicht die Indikation Multiples Myelom aufweisen.</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der pU befolgt an dieser Stelle die vorgeschlagene Änderung des IQWiGs und reduziert die monatlichen Inzidenzzahlen um 7%, um lediglich die Patienten abzubilden, die gemäß Angaben des Epidemiologischen Krebsregisters Saarland (Ministerium für Soziales, 2013) eindeutig der Indikation Multiples Myelom zuordenbar sind. Die Ergebnisse zur Pomalidomid-Zielpopulation reduzieren sich gemäß Angaben in der nachfolgenden Tabelle entsprechend sowohl für das Basis-Szenario als auch für die errechnete Ober- und Untergrenze, die somit den aktualisierten Schätzungen der Diagnoseuntergruppe ICD C90.0 entsprechen. Alle nachfolgenden Diskussionen zur Zielpopulation von Pomalidomid beziehen sich auf diese aktualisierten Ergebnisse.</p>	<p>Unternehmer durchgeführten Validierung des Modells auf Basis von Daten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte zu In-Label verkauften Packungen von Lenalidomid.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>												
	<p><u>Basis-Szenario, Ober- und Untergrenzen, ICD C90 vs. ICD C90.0 (geschätzt)</u></p> <table border="1" data-bbox="409 740 1247 948"> <thead> <tr> <th></th> <th>Untergrenze</th> <th>Basis-Szenario</th> <th>Obergrenze</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ICD C90*</td> <td>630</td> <td>1.897</td> <td>3.907</td> </tr> <tr> <td><b>ICD C90.0**</b></td> <td><b>586</b></td> <td><b>1.764</b></td> <td><b>3.633</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: *(Celgene GmbH, 2013a); **(Celgene GmbH, 2013b)</p>		Untergrenze	Basis-Szenario	Obergrenze	ICD C90*	630	1.897	3.907	<b>ICD C90.0**</b>	<b>586</b>	<b>1.764</b>	<b>3.633</b>	
	Untergrenze	Basis-Szenario	Obergrenze											
ICD C90*	630	1.897	3.907											
<b>ICD C90.0**</b>	<b>586</b>	<b>1.764</b>	<b>3.633</b>											
<p><b>IQWiG Dossierbewertung</b> S. 6, Zeile 9-11</p>	<p><b>3.1.2 Prävalenz und Inzidenz</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p><i>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 (2009) schon erkrankt sind. Damit wird die Basispopulation im Modell unterschätzt.</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der pU hat zur Ermittlung der Zielpopulation für Pomalidomid</p>													

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einen Rechenansatz über einen Zeitraum von 5 Jahren gewählt, indem Inzidenzzahlen und Sterberaten auf Monatsbasis über 5 Jahre zwischen dem 1. Januar 2009 und dem 31. Dezember 2013 in die Berechnung eingingen. Es wurde somit ein 5-Jahreszeitraum (5x12=60 Monate) herangezogen, welcher im Sinne der Ergebniserzeugung der Definition einer 5-Jahres-Prävalenz entspricht.</p> <p>In das Modell gehen mit anderen Worten Inzidenz und Mortalität ein, um die Zeitpunkt-Prävalenz nach 5 Jahren zu messen. ((Celgene GmbH, 2013b, Celgene GmbH, 2013a)). Der pU hat sich bei der Abbildung der 5-Jahres-Prävalenz an den Kriterien des Robert Koch-Instituts orientiert (Robert-Koch-Institut, 2010). Dieser Ansatz wurde auch deshalb gewählt, da zu monatlichen Sterberaten nur Daten des Robert-Koch-Instituts (Robert-Koch-Institut, 2012) über einen Zeitraum von 5 Jahren vorlagen, so dass die Zielpopulation von Pomalidomid zum 31. Dezember 2013 lediglich über einen zurückliegenden Zeitraum von 5 Jahren, und somit ab dem 1. Januar 2009, ermittelt werden konnte.</p>	
<p><b>IQWiG Dossierbewertung</b> S. 6, Zeile 13-17</p>	<p><b>3.1.2 Prävalenz und Inzidenz</b> <u>Anmerkung:</u> <i>Zu (4): 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</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Bortezomib und Lenalidomid vorbehandelten Patienten, aus einer kleinen Stichprobe ermittelt wurden. Darüber hinaus macht der pU keine Angaben zur Repräsentativität der Stichprobe.</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der pU stimmt dem IQWiG zu, dass die Berechnung der durchschnittlichen Therapiedauer in den Therapielinien sowie der Anteil der mit Bortezomib und Lenalidomid vorbehandelten Personen auf einer geringen Stichprobenzahl basiert (iOMEDICO AG, 2013). Dies ist durch die Tatsache bedingt, dass das Tumorregister Lymphatische Neoplasien (TLN) einen für das Indikationsgebiet verhältnismäßig kurzen Follow-Up-Zeitraum darstellt (iOMEDICO AG, 2013). Es gab jedoch im Indikationsgebiet MM keine alternative Datenquelle zu dem TLN von iOMEDICO, die der Datengenerierung dienlich gewesen wäre. Der kurze Follow-Up-Zeitraum ist zudem auch der Tatsache geschuldet, dass ein medizinisch-technischer Fortschritt im Indikationsgebiet MM erst seit wenigen Jahren zu beobachten ist, und dass sowohl realitätsgetreue Verweildauern als auch Prozentanteile der Lenalidomid- und Bortezomibvorbehandlungen somit erst seit wenigen Jahren abgebildet werden können. Demnach wurden die Bortezomib Monotherapie sowie Lenalidomid+Dexamethason zur Behandlung von Patienten mit mindestens einer Vortherapie erst 2004, respektive 2007 zugelassen</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>((European Commission, 2007); (European Medicines Agency (EMA), 2013b)). Eine europäische Zulassung für Velcade, Melphalan und Prednison (VMP) existiert erst seit 2008 (European Medicines Agency (EMA), 2008). Kurz darauf (im Mai 2009) wurde damit begonnen, Daten von Patienten mit Multiplem Myelom im Rahmen des TLN zu erheben (iOMEDICO AG, 2013).</p> <p>Zur Repräsentativität der Stichprobe lassen sich folgende Angaben machen:</p> <p><u>Verweildauern je Therapielinie</u></p> <p>Die mediane Verweildauer in der ersten Therapielinie betrug für nicht stammzelltransplantierte (NSZT-)Patienten 20,1 Monate ((iOMEDICO AG, 2013); Seite 2, Tabelle 1 und Seite 14, Tabelle 10). Dieses Ergebnis ist dem Ergebnis der VISTA-Studie sehr ähnlich, in der das Progressionsfreie Überleben für Velcade, Melphalan und Prednison (VMP) 18,3 Monate betrug (Janssen Cilag, 2013). Die mediane Verweildauer der ersten Therapielinie wurde für SZT-Patienten im TLN nicht erreicht, jedoch betrug die mittlere Verweildauer 30,1 Monate ((iOMEDICO AG, 2013); Seite 28). Dieses Ergebnis wird durch das Event-Free Survival im Rahmen einer Meta-Analyse (Naumann-Winter et al., 2012) in etwa abgebildet. Demnach lag das mediane Event-Free Survival einer einzelnen Stammzelltransplantation (Single Autologous Stem Cell Transplantation, SASCT) zwischen 23 und 43,3</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Monaten.</p> <p>Bei Patienten mit einer Vortherapie (=zweiten Behandlungslinie, L2) lag die mediane Verweildauer basierend auf den Daten des TLN bei 11,9 Monaten, bei Patienten mit zwei Vortherapien (=dritte Behandlungslinie, L3) lag die mediane Verweildauer bei 11,8 Monaten und bei Patienten mit drei Vortherapien (=vierte Behandlungslinie, L4) bei 3,4 Monaten. Das mediane PFS in den Zulassungsstudien MM-009/010 für Lenalidomid + Dexamethason lag bei Patienten mit nur einer Vortherapie (=zweite Behandlungslinie, L2) bei 14,1 Monaten (Stadtmauer et al., 2009). Die Versorgungsrealität in Deutschland bildet in der zweiten Therapielinie Patienten ab, die vorwiegend mit Lenalidomid, zu einem bestimmten Prozentsatz selbst nach einer Bortezomibvortherapie jedoch auch mittels eines Bortezomib Re-treatment bzw. anderen, weniger effektiven Substanzen behandelt wurden (siehe (A plus A Medical Market Research, 2013)). Laut Fachinformation von Bortezomib (Janssen Cilag, 2013) betrug die progressionsfreie Zeit (time to progression, TTP) bei Patienten mit einer Vortherapie (in L2) und gemäß Zulassungsstudie APEX bei intravenöser Gabe von Bortezomib 212 Tage (=10,1 Monate) und bei Patienten mit mindestens zwei Vortherapien (L3+) 148 Tage (=7,0 Monate) (siehe (Janssen Cilag, 2013); Tabelle 11). Angesichts oben genannter Evidenz erscheint eine mediane Verweildauer von 11,9 Monaten ((i)OMEDICO AG, 2013); Seite 14, Tabelle 10) für Patienten mit einer Vortherapie (L2)</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																									
	<p>gerechtfertigt. Angesichts der Tatsache, dass das mediane PFS für Lenalidomid + Dexamethason bei Patienten mit mindestens zwei Vortherapien (L3+) laut Zulassungsstudien MM-009/010 9,5 Monate (Stadtmauer et al., 2009) und gemäß APEX-Studie bei Bortezomib-Patienten bei 7,0 Monaten liegt ((Janssen Cilag, 2013); Tabelle 7), erscheinen auch die Verweildauerschätzungen des TLN für die dritte und vierte Therapielinie (L3+L4) dem pU als repräsentativ.</p> <p><u>Mediane Verweildauern je Therapielinie, in Monaten (TLN vs. individuelle Phase-III-Studien)</u></p> <table border="1" data-bbox="409 927 1245 1380"> <thead> <tr> <th>Behandlungslinie</th> <th></th> <th>L2</th> <th>L3</th> <th>L4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anzahl Vortherapien</td> <td></td> <td>eine</td> <td>zwei</td> <td>drei</td> </tr> <tr> <td>Verweildauer TLN (iOMEDICO AG, 2013)</td> <td></td> <td>11,9</td> <td>11,8</td> <td>3,4</td> </tr> <tr> <td>MM-009/010 Progression-Free Survival (Stadtmauer et al., 2009)</td> <td>Lenalidomid + Dexamethason</td> <td>14,1</td> <td colspan="2">9,5</td> </tr> <tr> <td>APEX; Time to Progression (Richardson et al., 2005)</td> <td>Bortezomib Monotherapie (intravenös)</td> <td>7,0</td> <td colspan="2">5,6</td> </tr> </tbody> </table>	Behandlungslinie		L2	L3	L4	Anzahl Vortherapien		eine	zwei	drei	Verweildauer TLN (iOMEDICO AG, 2013)		11,9	11,8	3,4	MM-009/010 Progression-Free Survival (Stadtmauer et al., 2009)	Lenalidomid + Dexamethason	14,1	9,5		APEX; Time to Progression (Richardson et al., 2005)	Bortezomib Monotherapie (intravenös)	7,0	5,6		
Behandlungslinie		L2	L3	L4																							
Anzahl Vortherapien		eine	zwei	drei																							
Verweildauer TLN (iOMEDICO AG, 2013)		11,9	11,8	3,4																							
MM-009/010 Progression-Free Survival (Stadtmauer et al., 2009)	Lenalidomid + Dexamethason	14,1	9,5																								
APEX; Time to Progression (Richardson et al., 2005)	Bortezomib Monotherapie (intravenös)	7,0	5,6																								

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die oben genannte Tabelle stellt die Ergebnisse des TLN den Ergebnissen der Zulassungsstudien MM-009/010 und APEX noch einmal gegenüber. Da die Behandlung in L2 anteilig vor allem aus Lenalidomid- und Bortezomibbehandlungen besteht, erscheinen die Schätzungen des TLN plausibel. Auch die Versorgungssituation insbesondere der dritten, aber auch der vierten Therapielinie enthält einen gewissen Anteil an Bortezomib- und Lenalidomidbehandlungen. Aus diesem Grund erscheinen auch die Daten des TLN in L3 und L4 nicht im Widerspruch mit den Zulassungsstudien MM-009/010 und APEX.</p> <p><u>% Vorbehandlungen mit Bortezomib und Lenalidomid</u></p> <p>In der Sonderauswertung zum TLN ist der Anteil Vorbehandlungen mit Bortezomib und Lenalidomid bei Eintritt in die dritte Therapielinie mit 36,1%, bei Eintritt in die vierte Therapielinie mit 55,6% und bei Eintritt in die fünfte Therapielinie mit 87,5% ausgewiesen. Auch diese Angaben erscheinen angesichts von Marktforschungsdaten repräsentativ. Gemäß Marktforschungsdaten lag der Anteil der mit Bortezomib behandelten Patienten laut einer Umfrage unter 75 Ärzten in der Erstlinientherapie in Deutschland bei 60% (A plus A Medical Market Research, 2013). Zudem dokumentieren Marktforschungsergebnisse, dass 59% mit Bortezomib vorbehandelte Patienten in der zweiten</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapielinie mit Lenalidomid behandelt wurden (A plus A Medical Market Research, 2013). Dies ergibt einen Anteil von <math>60\% \cdot 59\% = 35,4\%</math> an Patienten, die bei Eintritt in die dritte Therapielinie sowohl mit Bortezomib, als auch Lenalidomid vorbehandelt waren. Dieser Marktanteil wird im TLN ((i)OMEDICO AG, 2013), Seite 9, Tabelle 5) mit 36,1% sehr realitätsnah abgebildet. Wenngleich sich die Prozentanteile von Bortezomib- und Lenalidomidvorbehandlungen bei Eintritt in die vierte und fünfte Therapielinie nicht validieren lassen, so scheinen dem pU auch diese Anteile aus dem TLN plausibel und der Realität sehr nahe zu kommen, da der Prozentanteil zwangsläufig mit zunehmender Anzahl Vorbehandlungen steigt. Angesichts dieser Ergebnisse sind demnach auch die Daten des TLN zu den prozentualen Anteilen an Vorbehandlungen mit Bortezomib und Lenalidomid als repräsentativ anzusehen.</p>	
<p><b>IQWiG Dossierbewertung</b> S. 6, Zeile 19-23</p>	<p><b>3.1.2 Prävalenz und Inzidenz</b> <u>Anmerkung:</u> <i>Es ist nicht nachvollziehbar, dass der pU auf Grund des aus der Validierung über die Verordnung von Lenalidomid geschätzten Wertes von 1841 Patienten als Obergrenze 1897 Patienten für das Jahr 2013 ansetzt. Vielmehr müsste dieser Wert als Validierung des Basis-Szenarios aufgefasst werden. Die zuerst vom pU genannte Obergrenze von 3907 Patienten für das Jahr 2013 ist damit plausibler.</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der pU stimmt mit dem IQWiG überein, dass sich auf Basis der Modellrechnungen tatsächlich eine theoretische Obergrenze von 3.907 Patienten ergibt.</p> <p>Nachfolgend möchte der pU jedoch noch einmal seine Überlegungen konkretisieren, warum die 1.897 Patienten eine logische fixe Obergrenze für die Zielpopulation von Pomalidomid darstellen. Dies liegt daran, dass faktisch nicht mehr Patienten mit Pomalidomid behandelt werden können als mit Lenalidomid vorbehandelt wurden.</p> <p>Eingangs sei noch einmal darauf hingewiesen, dass bei der Berechnung der Pomalidomid-Zielpopulation eine Validierung mittels tatsächlich behandelter Lenalidomid-Patienten erfolgt ist, da eine Pomalidomidbehandlung gemäß Fachinformation (Celgene GmbH, 2013c) nur bei entsprechender Vorbehandlung mit Lenalidomid (und Bortezomib) indiziert ist. Diese erste Validierung diene der Beantwortung der Eingangsfrage, wie viele Patienten aufgrund einer Vorbehandlung mit Lenalidomid für eine nachfolgende Pomalidomidbehandlung überhaupt in Frage kommen.</p> <p>In einem zweiten Schritt galt es für mit Lenalidomid vorbehandelte Patienten die Frage zu beantworten, wann im Anschluss durchschnittlich mit einer Pomalidomidtherapie begonnen wer-</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>den kann. In Modul 3A des Dossiers (Celgene GmbH, 2013d) wurden diesbezüglich auf Basis von T-Rezeptdaten des BfArM In-Labelverordnungen und In-Label-Packungen Lenalidomid für das 1. Halbjahr 2013 auf Basis einer vorangegangenen Zeitreihe (2. Halbjahr 2009 bis 2. Halbjahr 2012) geschätzt. Das 1. Halbjahr 2013 wurde als Referenzzeitraum gegenüber dem Stichtag für die Schätzung der Pomalidomid-Zielpopulation (31. Dezember 2013) aufgrund spezifischer Erwägungen bezüglich der durchschnittlichen, vorangehenden Behandlungsdauer mit Lenalidomid gewählt. In Modul 3A des Nutzendossiers heißt es hierzu:</p> <p><i>„Das mediane progressionsfreie Überleben (Progression-Free Survival, PFS) lag für Patienten mit Multiplem Myelom und einer Vortherapie bei der Behandlung mit Lenalidomid+Dexamethason gemäß Zulassungsstudien MM-009/010 bei 14,1 Monaten (Stadtmauer et al., 2009). Für Patienten mit zwei oder mehr Vortherapien lag das progressionsfreie Überleben bei 9,5 Monaten (Stadtmauer et al., 2009) und für die Gesamtgruppe aus Studien MM-009/010 bei 11,1 Monaten (Dimopoulos et al., 2009). Zum progressionsfreien Überleben bei einer Behandlung mit Lenalidomid+Dexamethason nach drei oder vier Vortherapien (vierte oder fünfte Behandlungslinie), welches ebenfalls eine mögliche Vorbehandlung für Pomalidomid darstellt, sind keine Daten veröffentlicht. Das mediane PFS dürfte in diesem Fall jedoch noch einmal geringer sein als die</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>9,5 Monate für Patienten aus der Gesamtgruppe mit zwei oder mehr Vortherapien. Da der Zulassungstext für Pomalidomid zudem nicht vorschreibt, dass die unmittelbar vorangegangene Behandlung eines Patienten zwangsläufig mit Lenalidomid erfolgt sein muss, erscheint es an dieser Stelle gerechtfertigt, die geschätzte Anzahl mit Lenalidomid behandelter Patienten im 1. Halbjahr 2013 - also im Mittel neun Monate vor dem 31.12.2013 - als Näherungswert für die Zielpopulation von Pomalidomid heranzuziehen.“</i></p> <p>Zusammenfassend wurde das 1. Halbjahr 2013 mit einem mittleren Datum 30. März 2013 als Referenzzeitraum gegenüber dem 31. Dezember 2013 somit deshalb gewählt, da Lenalidomid durchschnittlich ca. über neun Behandlungszyklen gegeben wird und erst danach eine Therapie mit Pomalidomid erfolgen kann.</p> <p>Die Größe der Zielpopulation von Pomalidomid hängt somit direkt von der Anzahl an Lenalidomidvorbehandlungen ab. Die neu errechnete Größe der Pomalidomid-Zielpopulation entspricht nun 1.764 (1.897 minus 7%) Patienten und ist einer ermittelten Anzahl von 1.841 tatsächlich mit Lenalidomid behandelten Patienten gegenüberzustellen. Das Verhältnis dieser beiden Rechengrößen entspricht auch der anfänglichen Aussage, dass die Anzahl an mit Pomalidomid behandelbaren Patienten nicht größer sein kann als die Anzahl der mit Lenalidomid vorbehandelten Patienten.</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Ein geringeres Ergebnis ist auch vor dem Hintergrund zu erwarten, dass nicht zwangsläufig jeder mit Lenalidomid vorbehandelte Patient auch bereits eine Vorbehandlung mit Bortezomib erhalten hat.</p>	
<p><b>IQWiG Dossierbewertung</b> S. 6, Zeile 35-42</p>	<p><b>3.1.2 Prävalenz und Inzidenz</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p><i>Der pU zieht die Schätzung des RKI für das Jahr 2012 und die Daten für das Jahr 2008 heran. Mittels der von ihm selbst berechneten jährlichen Steigerungsraten für die Inzidenz und 5-Jahresprävalenz werden die Patientenzahlen für 2013 bis 2018 fortgeschrieben. Der pU berücksichtigt bei der Berechnung der Fortschreibung der Inzidenz und 5-Jahresprävalenz die Entwicklung der vergangenen Jahre z. B. durch neue Diagnose- und Therapieoptionen in Folge der Verwendung der jährlichen Steigerungsrate. Durch die Verwendung jährlicher Steigerungsraten geht der pU implizit von einem exponentiellen Verlauf der Inzidenz und der 5-Jahresprävalenz aus. Eine Begründung hierfür liefert er nicht.</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der pU möchte im Kontext der soeben wiedergegebenen Textpassage darauf hinweisen, dass nicht die <i>Patientenzahlen</i>, sondern die <i>Inzidenz- und Prävalenzzahlen</i> für die Jahre 2013 bis</p>	



Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p><i>für Dexamethason</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der pU hat die Quellenangaben des IQWiGs mit Datum 15. September 2013 überprüft (Deutsches Institut für Medizinisches Dokumentation und Information, 2013). In nachfolgender Tabelle sind für unterschiedliche Packungsgrößen von 8 mg Dexamethason die im Nutzendossier gewählten Preise, die vom DIMDI angegebenen Festbeträge und die jeweiligen Abweichungen zwischen den Preisen dargestellt.</p> <p><u>Dexamethason-Preise* im Nutzendossier vs. Festbeträge für Dexamethason 8 mg (Stand: 15.09.2013)</u></p> <table border="1" data-bbox="409 991 1211 1249"> <thead> <tr> <th></th> <th>Preis</th> <th>Festbetrag</th> <th>Differenz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N3, 100 Tbl.</td> <td>123,05 €</td> <td>123,07 €</td> <td>-0,02 €</td> </tr> <tr> <td>N2, 50 Tbl.</td> <td>66,76 €</td> <td>66,78 €</td> <td>-0,02 €</td> </tr> <tr> <td>N1, 20 Tbl.</td> <td>32,69 €</td> <td>32,96 €</td> <td>-0,27 €</td> </tr> <tr> <td>N1, 10 Tbl.</td> <td>21,52 €</td> <td>21,73 €</td> <td>-0,21 €</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Dexa CT für N3, 100 Tbl.; N2, 50 Tbl. und N1, 20 Tbl. sowie Dexamethason acis für N1, 10 Tbl.</p> <p>Quelle: (Deutsches Institut für Medizinisches Dokumentation und</p>		Preis	Festbetrag	Differenz	N3, 100 Tbl.	123,05 €	123,07 €	-0,02 €	N2, 50 Tbl.	66,76 €	66,78 €	-0,02 €	N1, 20 Tbl.	32,69 €	32,96 €	-0,27 €	N1, 10 Tbl.	21,52 €	21,73 €	-0,21 €	
	Preis	Festbetrag	Differenz																			
N3, 100 Tbl.	123,05 €	123,07 €	-0,02 €																			
N2, 50 Tbl.	66,76 €	66,78 €	-0,02 €																			
N1, 20 Tbl.	32,69 €	32,96 €	-0,27 €																			
N1, 10 Tbl.	21,52 €	21,73 €	-0,21 €																			

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Information, 2013); S. 223+225, zuletzt aufgerufen am 17.12.2013 unter: <a href="http://www.dimdi.de/dynamic/de/amg/festbetrage-zuzahlung/festbetrage/downloadcenter/2013/september/09-15/festbetrage-20130915.pdf">http://www.dimdi.de/dynamic/de/amg/festbetrage-zuzahlung/festbetrage/downloadcenter/2013/september/09-15/festbetrage-20130915.pdf</a></p> <p>Der pU kann somit die Sichtweise des IQWiGs in Bezug auf Abweichungen von den Festbeträgen bestätigen, möchte jedoch gleichzeitig auf die Tatsache hinweisen, dass Festbeträge gemäß § 35 SGB V ((Bundesministerium der Justiz, 2013); S.32) Erstattungshöchstgrenzen entsprechen. Es sind dennoch noch wirtschaftlichere und verordnungsfähige Packungsgrößen verfügbar, so dass der pU die wirtschaftlichsten Packungsgrößen angesetzt hat, dem Wirtschaftlichkeitsgebot gefolgt und von der bestehenden Festbetragsregelung somit leicht nach unten abgewichen ist.</p>	
<p><b>IQWiG Dossierbewertung</b></p> <p>S. 4, Zeile 38-41</p>	<p><b>3.1.2 Prävalenz und Inzidenz</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p><i>Da es im Abschnitt Kosten (siehe 3.2.3) zu einer Aufteilung in 2 Altersgruppen (<math>\leq 75</math> Jahre; <math>&gt; 75</math> Jahre) bei der altersabhängigen Dosierung von Dexamethason kommt, zieht der pU zur Berechnung der altersspezifischen Prävalenz Daten aus dem nicht öffentlich zugänglichen Therapiemonitor Multiples Myelom von der iOMEDICO AG heran [5].</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
	<p>Der pU möchte an dieser Stelle darauf hinweisen, dass die Auswertungen des Therapiemonitors durch Oncology Information Service (Oncology Information Service (O.I.s), 2011) und nicht durch iOMEDICO (iOMEDICO AG, 2013) durchgeführt wurde.</p>	
<p><b>IQWiG Dossierbewertung</b></p> <p>S. 7, Zeile 25-27</p> <p>S. 8, Zeile 16-20</p>	<p><b>3.2.3 Kosten</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p><i>Des Weiteren sind die angenommenen Anteile der Patienten in den 2 Altersgruppen (≤ 75 Jahre; &gt; 75 Jahre) bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten für Dexamethason nicht nachvollziehbar.</i></p> <p><b>3.3 Konsequenzen der Bewertung</b></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p><i>Des Weiteren bestehen geringfügige Abweichungen nach unten durch ... die angenommenen Anteile der Patienten in den 2 Altersgruppen (≤ 75 Jahre; &gt; 75 Jahre) bei der altersabhängigen Dosierung von Dexamethason.</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Auf S. 80, Modul 3A des Dossiers (Celgene GmbH, 2013d) wird auf die Altersverteilung in Tabelle 3-7, Kapitel 3.2.3 Bezug ge-</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Januar 2014).</p> <p>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 &gt;75 Jahre.</p> <p>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.</p> <p>Zum Ergebnis der Kostenberechnung durch den G-BA, vgl. Beschluss vom 20. Februar 2004.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nommen, die zwecks Berechnung altersspezifischer Prävalenzzahlen auf Informationen des Therapiemonitors (Oncology Information Service (O.I.s), 2011) basiert. Während diese Berechnungen Folie 4 des Oncology Information Service zu entnehmen sind, wurde für die Kostenberechnung ein separater Alterssplit angefordert, der in Folie 5 des Oncology Information Service wiedergegeben ist. Folie 4 unterscheidet hierbei zwischen der Alterskategorie 70-74 Jahre und <math>\geq 75</math> Jahren, Folie 5 zwecks den Kostenberechnungen hingegen zwischen <math>\leq 75</math> Jahren und <math>&gt; 75</math> Jahren.</p> <p>Der Anteil <math>&gt; 75</math> Jahre (in Kapitel 3.3.5) (Celgene GmbH, 2013d) entspricht 22,0%. Der Anteil <math>\geq 75</math> Jahren (in Kapitel 3.2.3, Tabelle 3-7, S. 30: Altersspezifische Inzidenz und Prävalenz (Celgene GmbH, 2013d) entspricht 25,5%, da in dieser Alterskategorie die genau 75-Jährigen ebenfalls mit enthalten sind. Beide Unterteilungen sind den Angaben auf Folien 4 und 5 des Oncology Information Service 2011 entnommen. Eine exakte Kategorisierung von Patienten <math>&gt; 75</math> Jahre war hierbei notwendig, da dies dem Alterssplit für die niedrigere Dosierung von Dexamethason bei älteren Patienten gemäß Pomalidomid Fachinformation entspricht (Celgene GmbH, 2013c).</p> <p>Hier ist es denkbar, dass sich das IQWiG auf Tabelle 3-7: Altersspezifische Inzidenz und Prävalenz (Celgene GmbH, 2013d) beruft und mit 25,5% anstatt 22,0% einen höheren An-</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	teil an älteren Patienten unterstellt hat, was zu geringeren durchschnittlichen Kosten der Dexamethasonbehandlung führt als vom pU angegeben. Bei diesen Kalkulationen sind jedoch gemäß den Berechnungen im Nutzendossier die Angaben auf Folie 5 des Oncology Information Service zu berücksichtigen.	
<b>IQWiG Dossierbewertung</b>  S. 7, Zeile 33-37  S. 8, Zeile 14-16	<b>3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen</b> <u>Anmerkungen:</u> <i>Der pU gibt an, dass die Kosten für die regelmäßigen augenärztlichen Kontrollen und die Kontrolle des Blutbildes den zusätzlichen GKV-Leistungen entsprechen [2]. Nach Auffassung des Instituts müssten zusätzlich noch die Kosten für regelmäßige Schwangerschaftstests bei gebärfähigen Frauen berücksichtigt werden, die laut Fach- und Gebrauchsinformation angezeigt sind.</i>  <i>Der in der Fachinformation empfohlene Schwangerschaftstest bei gebärfähigen Frauen wurde vom pU bei den zusätzlichen GKV-Leistungen nicht berücksichtigt, jedoch betrifft dieser einen geringen Anteil der Zielpopulation und stellt keine hohen Kosten dar.</i>  <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Der pU stimmt dem IQWiG zu, dass Schwangerschaftstests regelhafte Leistungen darstellen, die jedoch, wie auch seitens	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. Regelhafte 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.

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>des IQWiGs bestätigt, nur einen geringen Anteil der Zielpopulation betreffen und zudem keine hohen Kosten verursachen.</p> <p>Der pU möchte diese Sichtweise nachfolgend mit einer entsprechenden Berechnung bestätigen.</p> <p>Gemäß Fachinformation (Celgene GmbH, 2013c) heißt es:</p> <p><i>„Eine Patientin oder die Partnerin eines männlichen Patienten gilt als nicht gebärfähig, wenn sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Alter ≥50 Jahre und seit ≥1 Jahr aus natürlicher Ursache amenorrhöisch“</i></li> </ul> <p>Nachfolgend wird die Annahme getroffen, dass Frauen ≥50 Jahre allgemein seit ≥1 Jahr aus natürlicher Ursache amenorrhöisch sind und somit als nicht gebärfähig gelten (siehe (Utian, 1994)). Demnach ist für alle Frauen &lt; 50 Jahre ein regelmäßiger Schwangerschaftstest durchzuführen.</p> <p>In einem ersten Schritt wird hierfür gemäß Tabelle 3-7 auf S. 30 in Modul 3A des Nutzendossiers (Celgene GmbH, 2013d) der Anteil an Patienten &lt; 50 Jahre herausgerechnet. Dies entspricht einem Anteil von <math>(27+137+343)/13.700 = 3,7\%</math>. Unter der Annahme, dass der Anteil von Männern und Frauen in der Altersgruppe &lt; 50 Jahren der Altersverteilung der Gesamtpopulation entspricht, sind <math>6.500 \times 3,7\% = 241</math> Patientinnen von insgesamt</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>13.700 MM-Patienten Frauen in einem Alter &lt; 50 Jahre (Tabelle 3-8, Seite 30 Modul 3A (Celgene GmbH, 2013d)). Dies entspricht einem Anteil von <math>241/13.700 = 1,7\%</math>, also &lt;2% aller Patienten. Somit müssen bei 1,7% aller Patienten regelmäßige Schwangerschaftstests, bei 98,3% der Patienten hingegen keine Schwangerschaftstests durchgeführt werden.</p> <p>Nachfolgend wird bei der Kostenrechnung für Schwangerschaftstests zwischen einem <math>\beta</math>-HCG-Test und einem Urintest unterschieden, wobei beide Tests in die Berechnungen mit eingehen. Beide Formen des Schwangerschaftstests sind hierbei im Rahmen des EU Risikominimierungsprogramms von Pomalidomid entsprechend erwähnt (s. S.147: „e.g. <math>\beta</math>-hCG and ... urine pregnancy test“ (Celgene Europe Limited, 2013b)).</p> <p><u><math>\beta</math>-HCG-Test</u></p> <p>Für die Durchführung einer entsprechenden Laborleistung be- laufen sich die Kosten eines <math>\beta</math>-HCG-Tests auf € 6,10 (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2013b). Dies entspricht EBM-Ziffer 32352 mit entsprechender Beschreibung „Quantitative Bestimmung mittels Immunoassay ... Choriongonadotropin (HCG und/oder <math>\beta</math>-HCG) je Untersuchung“.</p> <p>Konkret heißt es hierzu in der Fachinformation (Celgene GmbH, 2013c):</p> <p><i>„Bei allen gebärfähigen Frauen muss vor jeder Verordnung ein</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Schwangerschaftstest durchgeführt werden.“</i></p> <p>Im Falle von Pomalidomid-Verschreibungen entspricht dies über die Dauer von 13 Zyklen (12 Monaten) bei einer gebärfähigen Frau € 6,10 x 13 = € 79,30. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass nur ein geringer Anteil aller Patienten zu den gebärfähigen Frauen hinzuzurechnen ist. Als Gesamtdurchschnitt über alle Patienten belaufen sich die Kosten der Schwangerschaftstests auf 1,7% x € 79,30 = <b>€ 1,35</b>. Therapiekosten pro Patient erhöhen sich bei einer durchschnittlichen Therapiedauer von 4,1 Behandlungszyklen um <b>€ 0,52</b> (1,7% x 5 x € 6,10)</p> <p><u>Urintest</u></p> <p>Als weitere Laborleistung werden gemäß EBM-Ziffer 32132 mit der Bezeichnung „Schwangerschaftsnachweis“ € 1,30 abgerechnet (Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2013a).</p> <p>Im Fall von Pomalidomid-Verschreibungen entspricht dies über die Dauer von 13 Zyklen (12 Monaten) bei einer gebärfähigen Frau € 1,30 x 13 = € 16,90. Auch hier ist zu berücksichtigen, dass nur ein geringer Anteil aller Patienten zu den gebärfähigen Frauen hinzuzurechnen ist. Als Gesamtdurchschnitt über alle Patienten belaufen sich die Jahrestherapiekosten der Schwangerschaftstests auf 1,7% x € 16,90 = <b>€ 0,29</b> bzw. € 0,11 pro Patient bei einer durchschnittlichen Therapiedauer von 4,1 Behandlungszyklen (1,7% x 5 x € 1,30 = <b>€ 0,11</b>).</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zusammen belaufen sich die durchschnittlichen Kosten beider Schwangerschaftstests pro Patient und über ein Jahr auf € 1,35 + € 0,29 = <b>€ 1,64</b> und über die durchschnittliche Behandlungsdauer von Studie MM-003 auf € 0,52 + € 0,11 = <b>€ 0,63</b>.</p> <p>Insgesamt erhöhen sich somit die Jahrestherapiekosten pro Patient von € 147.525,43 auf <b>€ 147.527,07</b>.</p> <p>Bei einer durchschnittlichen Therapiedauer von 4,1 Behandlungszyklen erhöhen sich die Therapiekosten pro Patient von € 47.047,06 auf <b>€ 47.047,69</b>.</p> <p>Der pU teilt somit die Ansicht des IQWiGs, dass es sich bei Schwangerschaftstests um einen sehr geringen Kostenanteil handelt.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. A PLUS A MEDICAL MARKET RESEARCH 2013. Multiple Myeloma Tracker. G5 report. FW in April/May 2013 (w10). Research conducted for CELGENE/JANSSEN.
2. ABEDINPOUR, F., OSTERMANN, H. & FISCHER, N. 2012. Klinik. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
3. ANDERSON, K. C., KYLE, R. A., RAJKUMAR, S. V., STEWART, A. K., WEBER, D. & RICHARDSON, P. 2008. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia*, 22, 231-9.
4. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ 2010. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenv).  
130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AMNutzenv).
5. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ 2013. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). Berlin.
6. CELGENE EUROPE LIMITED 2011. Minimal Important Differences (MIDs) der Lebensqualität; neu diagnostiziertes Multiples Myelom (MM-015).
7. CELGENE EUROPE LIMITED 2013a. Ergebnisse zur Lebensqualität nach ECOG Performance Status je Messzeitpunkt (MM-003).
8. CELGENE EUROPE LIMITED 2013b. EU-Risk Management Plan for Pomalidomide.
9. CELGENE EUROPE LIMITED 2013c. Minimal Important Differences (MIDs) der Lebensqualität; Multiples Myelom der vorwiegend zweiten Therapielinie
10. CELGENE EUROPE LIMITED 2013d. Time-To-Event Analysen, UEs alle Grade
11. CELGENE EUROPE LIMITED 2013e. Time-To-Event Analysen, UEs Grad 3/4.
12. CELGENE GMBH 2013a. Berechnungen Zielpopulation Pomalidomid.
13. CELGENE GMBH 2013b. Berechnungen Zielpopulation Pomalidomid (Inzidenzen minus 7%).
14. CELGENE GMBH 2013c. Fachinformation IMNOVID® - 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln.
15. CELGENE GMBH 2013d. Modul 3A - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pomalidomid.
16. CELGENE GMBH 2013e. Modul 4A - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pomalidomid.
17. COOK, G. & CAMPBELL, J. D. 1999. Immune regulation in multiple myeloma: the host-tumour conflict. *Blood Rev*, 13, 151-62.
18. DEUTSCHES INSTITUT FÜR MEDIZINISCHES DOKUMENTATION UND INFORMATION. 2013. *Festbetragsarzneimittel nach §35 SGB V* [Online]. Available: <http://www.dimdi.de/dynamic/de/amg/festbetrage-zuzahlung/festbetrage/downloadcenter/2013/september/09-15/festbetrage-20130915.pdf> [Accessed 16.12.2013].
19. DIETZFELBINGER, H. & STRAKA, C. 2012. Geschichte des multiplen Myeloms. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
20. DIMOPOULOS, M. 2013. Updated Analysis, Cytogenetics, Long-Term Treatment, and Long-Term Survival in MM-003, A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone (POM + LoDEX) vs High-Dose Dexamethasone (HiDEX)

- in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Oral presentation at: American Society of Hematology. 2013; December 7-10; New Orleans, LA. New Orleans: American Society of Hematology Annual Congress.
21. DIMOPOULOS, M., SPENCER, A., ATTAL, M., PRINCE, H. M., HAROUSSEAU, J. L., DMOSZYNSKA, A., SAN MIGUEL, J., HELLMANN, A., FACON, T., FOA, R., CORSO, A., MASLIAK, Z., OLESNYCKYJ, M., YU, Z., PATIN, J., ZELDIS, J. B. & KNIGHT, R. D. 2007. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*, 357, 2123-32.
  22. DIMOPOULOS, M. A., DELFORGE, M., HAJEK, R., KROPFF, M., PETRUCCI, M. T., LEWIS, P., NIXON, A., ZHANG, J., MEI, J. & PALUMBO, A. 2013a. Lenalidomide, melphalan, and prednisone, followed by lenalidomide maintenance, improves health-related quality of life in newly diagnosed multiple myeloma patients aged 65 years or older: results of a randomized phase III trial. *Haematologica*, 98, 784-8.
  23. DIMOPOULOS, M. A., PALUMBO, A., HAJEK, R., KROPFF, M., PETRUCCI, M. T., LEWIS, P., MILLAR, S., ZHANG, J., MEI, J. & DELFORGE, M. 2013b. Factors that influence health-related quality of life in newly diagnosed patients with multiple myeloma aged  $\geq 65$  years treated with melphalan, prednisone and lenalidomide followed by lenalidomide maintenance: results of a randomized trial. *Leuk Lymphoma*, 1-9.
  24. EUROPEAN COMMISSION 2007. COMMISSION DECISION of 14-VI-2007 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Revlimid - lenalidomide", an orphan medicinal product for human use. Brüssel: Commission of the European Communities.
  25. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2012. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.4). London: European Medicines Agency - Oncology Working Party.
  26. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2013a. Assessment Report Pomalidomide Celgene. International non-proprietary name: pomalidomide. London, United Kingdom.
  27. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2013b. Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Velcade Bortezomib. London, United Kingdom.
  28. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2008. Assessment Report for Velcade. International non-proprietary name/Common name: bortezomib. London: EMA European Medicines Agency.
  29. FELIX, J., ARAGAO, F., ALMEIDA, J. M., CALADO, F. J. M., FERREIRA, D., PARREIRA, A. B. S., RODRIGUES, R. & RIJO, J. F. R. 2013. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer*, 13, 122.
  30. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG) 2011. Abschlussbericht N05-03C Version 1.0. Stammzelltransplantation bei Multiplem Myelom. Kurzfassung. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
  31. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG) 2013. Allgemeine Methoden - Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.
  32. IOMEDICO AG 2013. Tumorregister Lymphatische Neoplasien. Patienten mit Multiplem Myelom: Therapielinien-spezifische Sonderanalyse. Datenstand 31.08.2012. Celgene GmbH. iOMEDICO AG.
  33. JANSSEN CILAG 2013. Velcade® 3,5 mg. Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung (Fachinformation).

34. KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG (KBV). 2013a. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab für Ärztliche Leistungen. 32132 Schwangerschaftsnachweis* [Online]. Available: <http://www.kbv.de/ebm2013/EBMGesamt.htm> [Accessed 16.12.2013].
35. KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG (KBV). 2013b. *Einheitlicher Bewertungsmaßstab für Ärztliche Leistungen. 32352 HCG /  $\beta$ -HCG* [Online]. Available: <http://www.kbv.de/ebm2013/EBMGesamt.htm> [Accessed 05.12.2013].
36. KUMAR, S. K., LEE, J. H., LAHUERTA, J. J., MORGAN, G., RICHARDSON, P. G., CROWLEY, J., HAESSLER, J., FEATHER, J., HOERING, A., MOREAU, P., LELEU, X., HULIN, C., KLEIN, S. K., SONNEVELD, P., SIEGEL, D., BLADE, J., GOLDSCHMIDT, H., JAGANNATH, S., MIGUEL, J. S., ORLOWSKI, R., PALUMBO, A., SEZER, O., RAJKUMAR, S. V., DURIE, B. G. & INTERNATIONAL MYELOMA WORKING, G. 2012. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia*, 26, 149-57.
37. LELEU, X., PETRUCCI, M. T., WELSLAU, M., VANDE BROEK, I., MURPHY, P., BOTTOMLEY, A., BACON, P., LEWIS, P., GILE, H., ARNOULD, B. & KYRIAKOU, C. 2013. Psychometric Performance of the EORTC Quality-of-Life Core Questionnaire (QLQ-C30) and QLQ-Multiple Myeloma (QLQ-MY20) in Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). *55th ASH Annual Meeting and Exposition* New Orleans, Louisiana, USA: Blood Journal.
38. MINISTERIUM FÜR SOZIALES, G., FRAUEN UND FAMILIE. GESUNDHEITSBERICHTERSTATTUNG (GBE) SAARLAND,. 2013. *Epidemiologisches Krebsregister Saarland* [Online]. Available: <http://www.krebsregister.saarland.de/datenbank/datenbank.html> [Accessed 01.08.2013].
39. MOREAU, P., PYLYPENKO, H., GROSICKY, S., KARAMANESHT, I., LELEU, X., GRISHUNINA, M., REKHTMAN, G., MASLIAK, Z., ROBAK, T., SHUBINA, A., ARNULF, B., KROPFF, M., CAVET, J., ESSELTINE, D.-E., FENG, H., GIRGIS, S., VAN DE VELDE, H., DERAEDT, W. & HAROUSSEAU, J. L. 2011. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *The Lancet Oncology*, 12, 431-440.
40. MORGAN, G. J., WALKER, B. A. & DAVIES, F. E. 2012. The genetic architecture of multiple myeloma. *Nat Rev Cancer*, 12, 335-48.
41. NAKAGAWA, M., TERASHIMA, T., D'YACHKOVA, Y., BONDY, G. P., HOGG, J. C. & VAN EEDEN, S. F. 1998. Glucocorticoid-Induced Granulocytosis : Contribution of Marrow Release and Demargination of Intravascular Granulocytes. *Circulation*, 98, 2307-2313.
42. NATIONAL CANCER INSTITUTE. 2013. *Cancer Statistics Review 1975-2010 - Myeloma* [Online]. National Cancer Institute. Available: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010/results\\_merged/sect\\_18\\_myeloma.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/results_merged/sect_18_myeloma.pdf) [Accessed 16.05.2013].
43. NAUMANN-WINTER, F., GREB, A., BORCHMANN, P., BOHLIUS, J., ENGERT, A. & SCHNELL, R. 2012. First-line tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation versus single high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in multiple myeloma, a systematic review of controlled studies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1-46.
44. NOONAN, K. & BORRELLO, I. 2011. The immune microenvironment of myeloma. *Cancer Microenviron*, 4, 313-23.

45. NUCCI, M. & ANAISSIE, E. 2009. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis*, 49, 1211-25.
46. ONCOLOGY INFORMATION SERVICE (O.I.S) 2011. TherapieMonitor Multiples Myelom I.+II. Quartal 2011. In: ONCOLOGY INFORMATION SERVICE (ed.). Oncology Information Service.
47. PALUMBO, A. & ANDERSON, K. 2011. Multiple myeloma. *N Engl J Med*, 364, 1046-60.
48. PUTTER, H., FIOCCO, M. & GESKUS, R. B. 2007. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med*, 26, 2389-430.
49. RICHARDSON, P., SONNEVELD, P., SCHUSTER, M. W., IRWIN, D., STADTMAUER, E. A., FACON, T., HAROUSSEAU, J. L., BEN-YEHUDA, D., LONIAL, S., GOLDSCHMIDT, H., REECE, D., SAN MIGUEL, J., BLADE, J., BOCCADORO, M., CAVENAGH, J., DALTON, W. S., BORAL, A. L., ESSELTINE, D. L., PORTER, J. B., SCHENKEIN, D. & ANDERSON, K. 2005. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 352, 2487-98.
50. ROBERT-KOCH-INSTITUT 2010. *Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010*, Berlin, Robert Koch-Institut.
51. ROBERT-KOCH-INSTITUT 2012. *Krebs in Deutschland 2007/2008*, Berlin, Robert Koch-Institut und Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.
52. ROBINS, J. M. & TSIATIS, A. A. 1991. Correcting for non-compliance in randomized trials using rank preserving structural failure time models. *Commun. Statist.-Theory Meth.*, 20, 2609-2631.
53. SAN MIGUEL, S., WEISEL, K., MOREAU, P., LACY, M., SONG, K., DELFORGE, M., KARLIN, L., GOLDSCHMIDT, H., BANOS, A., ORIOL, A., CHEN, C., CAVO, M., GARDERET, L., IVANOVA, V., MARTINEZ-LOPEZ, J., BELCH, A., PALUMBO, A., SCHEY, S., SONNEVELD, P., YU, X., STERNAS, L., JACQUES, C., ZAKI, M. & DIMOPOULOS, M. A. 2013. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 14, 1055-1066.
54. SCHMIDT, U. & JUNG CURT, A. 2013. Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte. *Market Access & Health Policy*, 19-20.
55. STADTMAUER, E. A., WEBER, D. M., NIESVIZKY, R., BELCH, A., PRINCE, M. H., SAN MIGUEL, J. F., FACON, T., OLESNYCKYJ, M., YU, Z., ZELDIS, J. B., KNIGHT, R. D. & DIMOPOULOS, M. A. 2009. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. *Eur J Haematol*, 82, 426-32.
56. STRAKA, C., ODUNCU, F. S., FRANKE, D. & DIETZFELBINGER, H. 2012. Therapeutisches Konzept. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
57. STRAKA, C. & SCHMIDMAIER, A. 2012. Endpunkte klinischer Studien. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*.
58. UTIAN, W. H. 1994. Ovarian Function, Therapy-Oriented Definition of Menopause and Climacteric. *Experimental Gerontology*.
59. WEBER, D. M., CHEN, C., NIESVIZKY, R., WANG, M., BELCH, A., STADTMAUER, E. A., SIEGEL, D., BORRELLO, I., RAJKUMAR, S. V., CHANAN-KHAN, A. A.,

LONIAL, S., YU, Z., PATIN, J., OLESNYCKYJ, M., ZELDIS, J. B. & KNIGHT, R. D. 2007. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*, 357, 2133-42.

## 5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	20. Dezember 2013
Stellungnahme zu	Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Pomalidomid, 02.12.2013
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Einleitung</u></b></p> <p>Das Multiple Myelom (MM) ist eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung mit vermehrter Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline (1).</p> <p>Aktuelle Daten des Robert-Koch-Instituts prognostizieren für 2014 etwa 6600 Neuerkrankungen in Deutschland (2). Die 5-Jahres-Prävalenz wird mit 17.300 Erkrankten (Daten von 2010) angegeben (2). Das MM ist die dritthäufigste hämatologische Neoplasie bei Erwachsenen. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 45 % (2).</p> <p>Wenn möglich, werden Patienten initial nach einer Induktionstherapie mit einer Hochdosis-Chemotherapie (Melphalan) gefolgt von autologer Stammzelltransplantation und ggf. einer Erhaltungstherapie behandelt.</p> <p>Die medikamentöse Behandlung des MM befindet sich derzeit im Wandel – vor allem aufgrund zahlreicher in klinischer Erprobung sich befindender oder bereits zugelassener neuer Wirkstoffe (1). Hierzu zählen insbesondere immunmodulierende Arzneimittel („immunomodulatory drugs“, IMiDs) der dritten Generation, neue Proteasom-Inhibitoren (z. B. Carfilzomib), aber auch monoklonale Antikörper (z. B. Elotuzumab). Ein medizinischer Standard existiert deshalb weder für die Induktions- oder Erhaltungstherapie noch für die Behandlung von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung. Therapieentscheidungen orientieren sich unter anderem an Merkmalen des Patienten (z. B. Allgemeinzustand, Komorbiditäten), vorausgegangenen medikamentösen Therapien und klinischen bzw. genetischen Risikofaktoren.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Für die Behandlung einer refraktären Erkrankung bzw. von Rezidiven sind in Deutschland vor allem folgende Arzneimittel zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bortezomib (3)</li><li>• Lenalidomid/Dexamethason (4)</li><li>• Pomalidomid/Dexamethason (5)</li></ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Dossier- bewertung Seite 6	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b></p> <p>Der Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt laut Gesetz bereits durch die Zulassung als belegt. Eine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt nicht (G-BA Dossierbewertung S. 6).</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
G-BA Dossier- bewertung Seiten 8, 12, 17, 32	<p><b><u>Eingeschlossene Studien</u></b></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde lediglich die multizentrische, offene, randomisierte, kontrollierte, Phase-III-Zulassungsstudie herangezogen (CC-4047-MM-003) (6). Die Nachbeobachtung dieser Studie ist noch nicht abgeschlossen.</p> <p>In der Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason (Interventionsgruppe: LD-Dex) verglichen mit hoch dosiertem Dexamethason (Kontrollgruppe: HD-Dex) bei Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MM, die mindestens zwei vorausgegangene</p>	<p>Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie CC-4047-MM-003 vor.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Dossier- bewertung Seite 32	<p>Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten und unter der letzten Therapie einen Progress gezeigt haben.</p> <p>Folgende Endpunkte der Studien wurden durch den G-BA bei der Bewertung berücksichtigt: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (PFS), Knochenschmerzen, körperliche Funktionsfähigkeit (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG-PS), Lebensqualität, Sicherheit.</p> <p>Der G-BA geht von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene aus.</p> <p>In der Kontrollgruppe bestand die Möglichkeit, bei Krankheitsprogress Pomalidomid als Monotherapie zu erhalten.</p> <p><b>Kritikpunkte an der Studie CC-4047-MM-003</b></p> <p>Auf Seite 32 der G-BA-Dossierbewertung wird erwähnt, dass initial ein anderes Studiendesign geplant war – nämlich eine verblindete, placebokontrollierte Studie mit den Therapiearmen Pomalidomid plus LD-Dex versus Placebo plus LD-Dex. Dies wäre auch aus Sicht der AkdÄ ein besser geeignetes Studiendesign gewesen.</p> <p>Weiter wird ausgeführt: „Der pU begründet die Wahl von hochdosiertem Dexamethason als Komparator damit, dass hochdosiertes Dexamethason in früheren Studien zu multiplem Myelom als Ver-</p>	<p>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.</p> <p>Bei der Bewertung der Ergebnisse zu Knochenschmerzen, Lebensqualität und den Nebenwirkungen sind die methodischen Li-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gleich benutzt wurde und Ansprechraten von 18–27 % gezeigt hat, wohingegen es keine Daten zum Ansprechen bei niedrigdosiertem Dexamethason gibt. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hält die Wahl des Komparators für akzeptabel. In der Interventionsgruppe wurde Pomalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason gegeben. Niedrigdosiertes Dexamethason wurde als Kombination gewählt, weil damit in der Phase-II-Studie des pU zu Pomalidomid ein längeres PFS beobachtet wurde, als mit der Pomalidomid-Monotherapie. Der Verzicht auf die generelle Verblindung in dem geänderten Studiendesign wird vom pU nicht diskutiert. Der primäre Endpunkt PFS wird allerdings verblindet beurteilt.“</p> <p>Diese Begründung ist für die AkdÄ nicht nachvollziehbar, ebenso wie die Akzeptanz von der EMA des aktiven Wirkstoffs in der Kontrollgruppe (HD-Dex).</p> <p>Eine im Januar 2010 publizierte Studie (7), in welcher Lenalidomid plus HD-Dex mit Lenalidomid plus LD-Dex bei therapienaiven Patienten mit MM verglichen wurde, musste abgebrochen werden wegen des signifikant schlechteren Gesamtüberlebens in dem Therapiearm mit dem HD-Dex (vor allem frühe Todesfälle in den ersten 4 Monaten wegen höherer Raten an Komplikationen, wie thromboembolische Ereignisse und Infektionen). Es war also mehr als ein Jahr vor Beginn der Rekrutierung von Patienten für die Studie CC-4047-MM-003 (März 2011) bekannt, dass HD-Dex</p>	<p>mitationen der Studie zu berücksichtigen, insbesondere das hohe Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtschau der Nebenwirkungen sind die Häufigkeiten der UE im Allgemeinen zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, bei unterschiedlichen therapiespezifischen Schwerpunkten im Nebenwirkungsprofil.</p> <p>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</p> <p>G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 4A, Seite 15</p> <p>G-BA Dossierbewertung, Seiten 8, 23, 33</p>	<p>bei MM zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen kann. Für die Wahl von LD-Dex in der Kontrollgruppe sprechen vor allem die intensive Vorbehandlung der Patienten in der Studie CC-4047-MM-03 mit Bortezomib, Lenalidomid und Thalidomid sowie Dexamethason – fast 100 % der Patienten hatten bereits Dexamethason erhalten – und die starke Immunsuppression bei diesen Patienten mit ausgeprägter Neigung zu (lebensbedrohlichen) Infektionen infolge der Grunderkrankung und Vorbehandlung.</p> <p>Der Verzicht auf eine Verblindung und lediglich eine Verblindung der unabhängigen Gutachter für den primären Endpunkt PFS (Modul 4A, S. 15) ist auch nicht nachvollziehbar. Solche PROBE-Studiendesigns (Prospective Randomized Open Blinded Endpoint) (8) gelten heute als unzureichend (9). Die nicht erfolgte Verblindung der Patienten und Behandler ist assoziiert mit einem hohen Verzerrungspotenzial (10), insbesondere für die Bewertung des PFS und der in dieser palliativen Behandlungssituation wichtigen, patientenrelevanten Endpunkte („patient-reported outcomes“, PROs).</p> <p>Hinzu kommt, dass die Patienten der Kontrollgruppe zu 50 % bei Progress Pomalidomid Monotherapie erhalten haben („crossover“, G-BA Dossierbewertung S. 23), was auch laut G-BA zu einer zusätzlichen Verzerrung der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität führt (G-BA Dossierbewertung S. 8, 33).</p> <p>Hinsichtlich der in der Studie CC-4047-MM-003 ausgewählten</p>	<p>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 Ausma-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA Dossier- bewertung Seiten 16,17</p> <p>G-BA Dossier- bewertung Seite 16</p>	<p>weiteren Endpunkte und der verwendeten Definitionen (z. B. für Refraktärität) bestehen aus Sicht der AkdÄ folgende Kritikpunkte:</p> <p>Der primäre Endpunkt PFS ist, wie auch vom G-BA ausgeführt (G-BA Dossierbewertung, S. 16, 17) von fraglicher Patientenrelevanz und nicht geeignet, den Zusatznutzen überzeugend abzubilden.</p> <p>Der eigentlich patientenrelevante sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben ist durch das hohe „cross-over“ (s. o.) verzerrt. Auch ist infolge der noch kurzen Nachbeobachtungsdauer der Studie CC-4047-MM-003 (mediane Nachbeobachtung: 18,1 Wochen) der Median in der Interventionsgruppe noch nicht erreicht.</p> <p>Es wurden außer Knochenschmerzen keine PROs erhoben (G-BA Dossierbewertung, S. 16). Nur für eine Subgruppe der Patienten liegen Ergebnisse zu zyto- oder molekulargenetischen Untersuchungen vor, die eine Korrelation mit dem Ansprechen bzw. PFS in prognostisch ungünstigen genetischen Subgruppen (z. B. t(4;14), t(14;16) oder (del)17p) erlauben (11). Die Aussagekraft prädiktiver Biomarker (z. B. für die Vorhersage von Resistenz gegenüber den neuen, bei MM eingesetzten Wirkstoffen) wird bei Patienten mit MM derzeit noch wissenschaftlich geprüft (10;12) und prädiktive Biomarker wurden in der Studie CC-4047-MM-003 nicht analysiert.</p> <p>Die Verbesserung der Knochenschmerzen und die Verbesserung</p>	<p>ßes 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 prä-spezifizierte Wirksamkeitsnachweis nicht erbracht.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>G-BA Dossier- bewertung Seite 14</p> <p>Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 4A, Seiten 51, 52</p>	<p>des ECOG-PS wurden im Parameter „klinisches Ansprechen“ zusammengefasst (G-BA Dossierbewertung, Tabelle 1, S.14). Dies ist von fraglichem Nutzen, insbesondere da das Ansprechen beim MM nicht mit dem Gesamtüberleben korreliert (7;13) und somit nur zur Abschätzung der Palliation herangezogen werden kann.</p> <p>Die Patienten waren zwar intensiv vorbehandelt (im Median 5 Therapien), jedoch wurden nur 90,2 % als refraktär gegen Lenalidomid angegeben, 39,2 % hatten kein Thalidomid erhalten und für die 60,8 % mit Thalidomid vorbehandelten Patienten wird eine Refraktärität von nur 32 % angegeben. Fast alle waren mit Dexamethason vorbehandelt (Modul 4A, S. 51, 52).</p> <p>Die Refraktärität wird nicht strikt definiert (es wird ein Progress bis 60 Tage nach Therapieende als Kriterium einbezogen).</p> <p>Die Studienpopulation erscheint damit nicht komplett refraktär gegenüber den oben genannten Wirkstoffen – noch nicht einmal gegenüber Lenalidomid. Der Einsatz von Thalidomid plus LD-Dex würde somit bei einem relevanten Teil der Patienten in Frage kommen.</p> <p>Weiterhin ist die Zahl der in dieser Studie untersuchten Patienten (n = 455) relativ klein.</p> <p>Die mediane Dauer der Nachbeobachtung beträgt in der Studie CC-4047-MM-003 nur 18,1 Wochen. Dadurch wird der Median für</p>	<p>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 prä-spezifizierte Wirksamkeitsnachweis nicht erbracht.</p> <p>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.</p> <p>Für das Gesamtüberleben wurden im Rahmen des Stellungnah-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Dossier- bewertung Seite 25	<p>das Gesamtüberleben in der Interventionsgruppe derzeit nicht erreicht.</p> <p>Die Bedeutung des verlängerten PFS um im Median 7,7 Wochen wird in dieser hoch palliativen Situation dadurch relativiert, dass sich die Verbesserung von Knochenschmerzen und der Lebensqualität in den beiden Therapiearmen nicht statistisch signifikant unterscheiden, außer in zwei Skalen des EORC-QLQ 30 (in „Physische Funktion“ Interventionsgruppe besser, in „Übelkeit und Erbrechen“ Kontrollgruppe besser) (G-BA Dossierbewertung, S. 25).</p>	<p>meverfahrens 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%.</p>
G-BA Dossier- bewertung Seiten 25, 26	<p>Bei Patienten in der Interventionsgruppe traten mehr mit der Studienmedikation assoziierte unerwünschte Ereignisse (UE) auf, insgesamt (84 % vs. 71,8 % im Kontrollarm) sowie mehr UE Grad 3 und 4 (60,7 % vs. 43,0 %) (G-BA Dossierbewertung, S. 25, 26). Die häufigsten UE in der Interventionsgruppe waren Anämie (45,7 %), Neutropenie (45,3 %), Fatigue (28,3 %) Thrombozytopenie (27,0 %) und Pyrexie (21,0 %). In der Kontrollgruppe waren die häufigsten UE Anämie (42,3 %), Thrombozytopenie (26,8 %), Fatigue (24,2 %), Insomnie (20,8 %), Neutropenie (19,5 %) und Pyrexie (19,5 %).</p> <p>Die häufigsten UE der Grade 3 und 4 waren in der Interventionsgruppe Neutropenie (41,7 %), Anämie (27,0 %) und Thrombozytopenie (20,7 %) und in der Kontrollgruppe Anämie (28,9 %), Thrombozytopenie (24,2 %) und Neutropenie (14,8 %).</p>	<p>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.</p> <p>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,</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p>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.</p> <p>In der Gesamtschau der Nebenwirkungen sind die Häufigkeiten der UE im Allgemeinen zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, bei unterschiedlichen therapiespezifischen Schwerpunkten im Nebenwirkungsprofil.</p> <p>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</p> <p>G-BA nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.</p>
	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b> Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug bereits durch die Zulassung als belegt. Aus Sicht der AkdÄ ist jedoch zum jetzi-</p>	<p>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 „erheb-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gen Zeitpunkt, unter anderem aufgrund der o. g. Kritikpunkte an der Studie CC-4047-MM-003, der Zusatznutzen von Pomalidomid für Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem MM nicht quantifizierbar.	lich“ 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.
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von Pomalidomid in der o. g. Indikation derzeit nicht quantifizierbar. Die Ergebnisse laufender klinischer Studien (z. B. OPTIMISMM, MM-07) (10) mit geeigneter Kontrollgruppe und ausreichend langer Nachbeobachtung müssen abgewartet werden. Darüber hinaus ist es wichtig, Patienten, die von Pomalidomid tatsächlich profitieren, besser zu charakterisieren (z. B. anhand der Art der Vorhandlung und prädiktiver Biomarker).</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V.(DGHO): Leitlinie: Multiples Myelom - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: September 2013.
2. Robert-Koch-Institut: Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2009/2010 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.: [http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile). 9. Ausgabe, 2013.
3. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Velcade® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung". 2013.
4. Celgene Europe Ltd.: Fachinformation "Revlimid® Hartkapseln". Stand: November 2013.
5. Celgene Europe Ltd.: Fachinformation "Imnovid® 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln". Stand: August 2013.
6. Miguel JS, Weisel K, Moreau P et al.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1055-1066.
7. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS 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: 29-37.
8. Hansson L, Hedner T, Dahlof B: Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study. A novel design for intervention trials. *Prospective Randomized Open Blinded End-Point. Blood Press* 1992; 1: 113-119.
9. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304: 793-794.
10. Ludwig Boltzmann Institute - Health Technology Assessment: Horizon Scanning in Oncology. Nr. 39 - Pomalidomide (Imnovid/Pomalyst®) for the 3rd-line therapy of patients with relapsed and refractory multiple myeloma: [http://eprints.hta.lbg.ac.at/1010/1/DSD\\_HSO\\_Nr.39.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/1010/1/DSD_HSO_Nr.39.pdf). Wien; Stand August 2013.
11. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL et al.: Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood* 2011; 117: 4696-4700.
12. Lee HC, Shah JJ, Orlowski RZ: Novel approaches to treatment of double-refractory multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013; 302-306.
13. Facon T, Mary JY, Pegourie B et al.: Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood* 2006; 107: 1292-1298.

### 5.3 Stellungnahme der Biotest AG

Datum	16.12.2014
Stellungnahme zu	Pomalidomid - 2013-09-01-D-075
Stellungnahme von	Biotest AG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Biotest AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Entscheidung des G-BA zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzen die Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtansprechraten <math>\geq</math> Partial Response (PR) nicht zu berücksichtigen (S.16, Nutzenbewertung von Pomalidomid, 2. Dezember 2013) und</li> <li>• Progressionsfreies Überleben (PFS) in seiner Patientenrelevanz als fraglich und daher zur Bewertung des Zusatznutzens als nicht geeignet einzustufen (S.19, Nutzenbewertung von Pomalidomid, 2. Dezember 2013)</li> </ul> <p>ist aus Sicht von Biotest nicht nachvollziehbar und wird von klinischen Meinungsbildnern in der Onkologie und der veröffentlichten medizinisch-wissenschaftlichen Literatur ebenfalls nicht getragen. Auch die European Medicines Agency (EMA) sieht beim PFS einen klaren Patientennutzen ("Prolonged PFS/DFS as such, however, is considered to be of benefit to the patient", Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, EMA/CHMP/205/95/Rev.4, Oncology Working Party).</p> <p>Sowohl eine möglichst lange Verzögerung der Krankheitsprogression und die Qualität/Tiefe des Ansprechens (in Form einer möglichst tiefgehenden Remission/Kontrolle der Erkrankung) sind patientenrelevante Therapieziele, da sie nicht nur mit dem Gesamtüberleben korrelieren sondern auch die Morbidität der Patienten senken und damit die Le-</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 auf-</p>

Stellungnehmer: Biotest AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bensqualität der Patienten bewahren oder verbessern (16,9). Dieser Tatsache kommt vor dem Hintergrund, dass es sich beim Multiplen Myelom um eine unheilbare Tumorerkrankung mit rezidivierender Verlaufsform handelt, besonderes Gewicht zu.</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS)</u></p> <p><u>Progression/Progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevanter Endpunkt zur Einstufung der Gesamtmortalität:</u></p> <p>Das Erreichen einer möglichst tiefen Remission wird als grundsätzliches Therapieziel bei der Behandlung des Multiplen Myeloms gesehen. Eine Beziehung zwischen Ansprechen und Fortschreiten der Erkrankung und Gesamtüberleben wurde in klinischen Studien in Rahmen der Erstlinientherapie klar gezeigt. Auch im Rahmen der Rezidivsituation, in welcher durch die neuen Behandlungsoptionen in jüngster Vergangenheit auch Vollremissionen (Complete Response) in den Patienten beobachtet wurden, gibt es zwischenzeitlich Daten in der gleichen Linie (8).</p> <p>Die Studie von Harousseau et al., 2010 (8) im Myelom-Rezidiv (relapsed refractory multiple myeloma, rrMM) zeigt, dass die mittlere Ansprechdauer (duration of response), das Progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben länger sind in Patienten mit</p>	<p>geführten 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.</p>

Stellungnehmer: Biotest AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vollremission (Complete response (CR)) oder sehr gutem partiellen Ansprechen (very good partial response (VGPR)). Auch die pivotalen Studien von Lenalidomid und Bortezomib zeigen im Rahmen von Subgruppenanalysen das eine Vollremission assoziiert ist mit einem signifikant verbesserten Progressionsfreien Überleben und dies wiederum mit einem verbesserten Gesamtüberleben. (15, 19,4)</p> <p>Ein Modelling über knapp 23,000 Patienten aus 150 Studien zwischen 1970 und 2011 von Felix et al., 2013 (7) zeigt, das zeitabhängige Endpunkte (Time dependent endpoints (TDE)) wie</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Zeit zur Progression (time to progression (TTP)),</li><li>• Progressionsfreies Überleben (progression-free survival (PFS)) und</li><li>• Ereignisfreies Überleben (event-free survival (EFS))</li></ul> <p>einen positiven Prädiktionwert für das Gesamtüberleben darstellen. Nach dem Modell korreliert jeder gewonnene Monat, welcher für die zeitabhängigen Endpunkte gezeigt werden kann, mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um 2,5 Monate.</p> <p>Unter Pom+LD-Dex verdoppelt sich das Progressionsfreie Überleben nahezu (15,7 vs. 8,0 Wochen). Parallel wurde eine statistisch signifikante und therapeutisch relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt. Das mediane Überleben für Pom+LD-Dex nach</p>	

Stellungnehmer: Biotest AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>&gt; 34 Wochen (Vergleichsarm HD-Dex) war zum Zeitpunkt der Analyse nicht erreicht und wurde mit 48 Wochen veranschlagt.</p>	
<p><u>Progression/ Progressionsfreies Überleben (PFS) als patientenrelevanter Endpunkt zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens im Rahmen der Morbidität:</u></p> <p>Das Ereignis Progression ist für den betroffenen Patienten schwerwiegend und patientenrelevant. Eine Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit rezidivierenden Myelom ist als wichtiges Therapieziel genannt, insbesondere aufgrund des chronischen, durch multiple Rezidive charakterisierten Krankheitsverlaufs, der einer Heilung entgegensteht (17,16). Darüber hinaus wird in der Regel mit jeder zusätzlichen Therapielinie das progressionsfreie Überleben kürzer.</p> <p>Der pU führt hierzu folgende Studien an, die dies für Patienten mit MM untermauern.</p> <p>Patienten, die schnell rezidivieren, weisen einen schlechteren weiteren Krankheitsverlauf auf als solche Patienten, die längere progressionsfreie Intervalle aufweisen (11) Weiterhin zeigte eine Studie bei Patienten mit neu-diagnostiziertem Multiplem Myelom, dass Progression ein prognostischer Faktor für eine Verschlechterung der Lebensqualität ist (3).</p>	

Stellungnehmer: Biotest AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der pU präsentiert Lebensqualitätsdaten aus der Studie MM-03 (unter Verwendung eines multivariaten Mixed Models) anhand derer Progression als negativer prognostischer Faktor für Lebensqualität bzgl. EQ-5D, für den allgemeinen Gesundheitszustand/ Lebensqualität, die Soziale Funktion und die Physischen Funktion sowie für das Auftreten von Krankheitssymptomen wie Schmerz und Dyspnoe identifiziert wurde (Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A, Abschnitt 4.3.1.3.1.2).</p> <p>Diese Daten unterstreichen aus Sicht von Biotest die Bedeutung der Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens bei Patienten mit rrMM. Die durch Pom+LD-Dex erzielte Verlängerung des progressionsfreien Intervalls bedeutet somit für die Patienten einen Erhalt der Lebensqualität sowie eine Senkung der Symptomlast. Hier zeigt sich ein patientenrelevanter Nutzenaspekt für Pom+LD-Dex in Bezug auf die Nutzendimension Morbidität.</p>	
<p><b>Ansprechrates</b></p> <p><u>Ansprechrates als patientenrelevanter Endpunkt zur Einstufung der Gesamtmortalität:</u></p> <p>Das Erreichen einer möglichst tiefen Remission sowie die Verbesserung des Langzeit-Outcomes werden als grundsätzliche Therapieziele-</p>	

Stellungnehmer: Biotest AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>le bei der Behandlung des Multiplen Myeloms gesehen. Ein wichtiger Faktor, der mit einer Verlängerung des Progressionsfreien- und des Gesamtüberlebens in Zusammenhang gebracht wurde, ist die Qualität des Ansprechens auf die Therapie, besonders das Erzielen einer Vollremission (Complete Response (CR)).</p> <p>Im Transplantations-Setting durchgeführte klinische Erstlinienstudien demonstrieren eindrücklich, dass die CR bzw. das maximale Ansprechen auf die Transplantation signifikant mit einem verbesserten progressionsfreien und Gesamtüberleben assoziiert ist (18). Einige Studien belegen eine ähnliche Assoziation mit dem Ansprechen nach der Induktion. Jüngere Daten aus Untersuchungen im Nichttransplantat- und Rezidiv-Setting untermauern diese Beobachtungen (8,17). Seit der Einführung von Bortezomib, Thalidomid und Lenalidomid werden auch bei MM-Rezidiv im Vergleich zu früheren chemotherapeutischen Konzepten höhere CR-Raten erzielt, wodurch sich die Langzeit-Outcomes verbessern (9,8,13,14). Die umfassende Datenlage liefert eine starke Evidenz für die Tatsache, dass die Erreichung einer CR in allen Stadien der Therapie ein wichtiger prognostischer Faktor ist. Eine Vollremission (CR) besitzt gegenüber einem schwächeren Ansprechen nachgewiesenermaßen eine prognostische Aussagekraft insofern, als dass zwischen höheren CR-Raten und verbesserten Outcomes eine Assoziation existiert.</p> <p>Die Studie von Harousseau et al., 2010 (8) in Patienten mit Rezidiv</p>	

Stellungnehmer: Biotest AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zeigt beispielhaft, das die mittlere Dauer des Ansprechens (duration of response), das Progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben länger ist in Patienten mit Vollremission (Complete response (CR)) oder sehr gutem partiellen Ansprechen (very good partial response (VGPR)) im Vergleich zu Patienten mit nur partiellen Ansprechen (PR). [(24.0 versus 8.3 months, P&lt;0.001; 27.7 versus 12.0 months, P&lt;0.001; not reached versus 44.2months, P=0.021, respectively].</p> <p>In der Therapie des MM bildet die CR daher heute ein erreichbares und wichtiges Ziel in allen Stadien der Erkrankung, und die vorhandene Evidenz demonstriert ihre prognostische Bedeutung für das OS.</p> <p>Dies steht auch in Übereinstimmung mit Beobachtungen bei anderen Malignomen wie der chronischen myeloischen Leukämie (CML) (10)</p> <p><u>Ansprechrare als patientenrelevanter Endpunkt</u></p> <p>In der Phase-III-Studie APEX (Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions) (12) wurden TTP, OS, TTAT (Zeit bis zur alternativen Therapie) und TFI (Therapiefreies Intervall) bei Patienten evaluiert, die unter einer Therapie mit Bortezomib eine CR, nCR/VGPR, PR, minimale Response (MR) oder keine Response (NR) erzielten. Die mediane TTAT und das TFI waren bei Erreichen</p>	

Stellungnehmer: Biotest AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer CR signifikant länger (27,1 bzw. 24,1 Monate) als bei nCR/VGPR (13,6 und 6,9 Monate), PR (14,0 und 6,4 Monate), MR (8,7 und 3,8 Monate) und NR (6,2 und 2,3 Monate)</p> <p>Die Autoren stellen fest, dass es eine eindeutige Beziehung zwischen Ansprechen und klinischen Nutzen gibt.</p> <p>Darüberhinaus wurde eine Beziehung zwischen Ansprechrate und klinischem Nutzen im Hinblick auf Lebensqualität in klinischen Studien gezeigt.</p> <p>Verschiedene Studien im Rahmen der Erstlinientherapie (1,2,3) und auch in rezidierten Patienten (5), dass die Tiefe/Qualität des Ansprechens (<math>\geq</math> Partielles Ansprechen (PR)) einen klinischen Nutzen für die Patienten bedeutet und mit einer Verbesserung der Lebensqualität einhergeht.</p> <p>In der Studie von Dubois et al. in Patienten mit Rezidiv hatten in diejenigen Patienten, welche eine PR erreichten oder besser, eine signifikant bessere Lebensqualität als diejenigen mit MR oder progressiver Erkrankung. Die VISTA Studie von Delforge et al, 2012 zeigt einen signifikanten Impact der Dauer des Ansprechens und der Tiefe des Ansprechens auf die Lebensqualität.</p> <p>Der pU präsentiert zusätzlich eigene Daten, die den Einfluss eines mindestens partiellen Ansprechens auf die Lebensqualität zeigen und ein mindestens partielles Ansprechen eine Determinante für</p>	

Stellungnehmer: Biotest AG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine Verbesserung der Lebensqualität ist (Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A Abschnitt 4.3.1.3.1.2).</p> <p>Spricht die Erkrankung auf die Therapie an, so können die Patienten von einem Erhalt der Lebensqualität bzgl. des EQ-5D, des allgemeinen Gesundheitszustands/Lebensqualität, der Rollenfunktion, der Physischen und der Sozialen Funktion profitieren. Weiterhin reduzierte das Ansprechen die Symptomlast für die Patienten bzgl. der Skalen/Items Schmerz, Dyspnoe, Fatigue, Insomnie gemäß QLQ-C30 und der Krankheitssymptome gemäß QLQ-MY20.</p> <p>Da die Ansprechraten unter Pom+LD-Dex signifikant höher sind als unter HD-Dex und auch tiefere Remissionen bis hin zu Komplettremissionen erzielt werden konnten, zeigt sich hier ein zusätzlicher Nutzenaspekt und Patientenrelevanz für Pom+LD-Dex in Bezug auf die Nutzendimension Morbidität.</p> <p>Zieht man die maßgeblich erhöhte Ansprechrate unter Pom+LD-Dex und den Effekt dieser Einflussvariablen auf die Lebensqualität aus der Literatur sowie die vom pU generierten Daten in Abschnitt 4.3.1.3.1.2 (Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A) für die Gesamtschau heran, so ist von einer Verbesserung der Lebensqualität unter Pom+LD-Dex im Vergleich zu HD-Dex auszugehen. Das Ansprechen sollte daher aus Sicht von Biotest als patientenrelevanter Parameter in der Bewertung Eingang finden.</p>	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

1. DELFORGE, M., DHAWAN, R., ROBINSON, J., MEUNIER, J., REGNAULT, A., ESSELTINE, DL. 2012. Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP versus MP: Results from the VISTA trial. *Eur J Haematol*, 89, 16–27.
2. DHAWAN, R., MEUNIER, J., REGNAULT, A., ROSA, K., ROBINSON, D., CAKANA, A. 2009. Impact of complete response on health-related quality of life in newly diagnosed multiple myeloma patients: results from the VISTA trial. XII International Myeloma Workshop (IMW), Washington DC; USA. *Clin Lymphoma Myeloma*, 9, 58 (Abstract 352).
3. DIMOPOULOS, M. A., PALUMBO, A., HAJEK, R., KROPFF, M., PETRUCCI, M. T., LEWIS, P., MILLAR, S., ZHANG, J., MEI, J. & DELFORGE, M. 2011. Melphalan, Prednisone and Lenalidomide Followed by Lenalidomide Maintenance Displays Treatment Characteristics Favourable to Global Quality of Life in Newly Diagnosed Multiple Myeloma (NDMM) Patients  $\geq$  65 Years. Proceedings of the 53rd Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH), San Diego, CA; USA. *Blood*, 118, Abstract 3988.
4. DIMOPOULOS, M., SPENCER, A., ATTAL, M. 2007. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 357, 2123-2132.
5. DUBOIS, D., DHAWAN, R., VAN DE VELDE, H., ESSELTINE, D., GUPTA, S., VIALA, M. 2006. Descriptive and prognostic value of patient-reported outcomes: the bortezomib experience in relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol*, 24, 976–982.
6. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2008. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (CHMP/EWP/205/95 REV. 3). Methodological considerations for using progression-free survival (PFS) as primary endpoint in confirmatory trials for registration. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
7. FÉLIX, J., ARAGÃO, F., ALMEIDA, J., CALADO, F., FERREIRA, D., PARREIRA, A., RODRIGUES, F., RIJO, J. 2013. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer*, 13, 122-133.
8. HAROUSSEAU, J. L., DIMOPOULOS, M. A., WANG, M., CORSO, A., CHEN, C., ATTAL, M., SPENCER, A., YU, Z., OLESNYCKYJ, M., ZELDIS, J. B., KNIGHT, R. D. & WEBER, D. M. 2010. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica*, 95, 1738-44.
9. HAROUSSEAU, J.L., ATTAL, M., AVET-LOISEAU, H. 2009. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood*; 114, 3139-3146.
10. IACOBUCCI, I., SAGLIO, G., ROSTI, G. 2006. Achieving a major molecular response at the time of a complete cytogenetic response (CCgR) predicts a better duration of CCgR in imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients. *Clin Cancer Res*, 12, 3037-3042.
11. MIGKOU, M., KASTRITIS, E., ROUSSOU, M., GKOTZAMANIDOU, M., GAVRIATOPOULOU, M., NIKITAS, N., MPARMPAROSSI, D., MATSOUKA, C., GIKA, D., TERPOS, E. & DIMOPOULOS, M. A. 2011. Short progression-free survival predicts for poor overall survival in older patients with multiple myeloma treated upfront with novel agent-based therapy. *Eur J Haematol*, 87, 323-9.

12. NIESVIZKY, R., RICHARDSON, P.G., RAJKUMAR, S.V. 2008. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomised, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 143, 46-53.
13. ORLOWSKI, R.Z., NAGLER, A., SONNEVELD, P. 2007. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: Combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 25, 3892-3901.
14. PALUMBO, A., GAY, F., BRINGHEN, S. 2008. Bortezomib, doxorubicin and dexamethasone in advanced multiple myeloma. *Ann Oncol* 19, 1160-1165.
15. RICHARDSON, P.G., SONNEVELD, P., SCHUSTER, M. 2007. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: Final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 110, 3557-3560.
16. SMITH, A., WISLOFF, F., SAMSON, D., FORUM, U. K. M., NORDIC MYELOMA STUDY, G. & BRITISH COMMITTEE FOR STANDARDS IN, H. 2005. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol*, 132, 410-51.
17. STRAKA, C., ODUNCU, F. S., FRANKE, D. & DIETZFELBINGER, H. 2012. Therapeutisches Konzept. *In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom.* München: W. Zuckschwerdt Verlag.
18. VAN DE VELDE HJK, XIANGYANG L, CHEN G. 2007. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica*. 92(10), 1399-1406.
19. WEBER, D.M., CHEN, C., NIESVIZKY, R. 2007. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 357, 2133-2142.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CML	Chronisch Myeloische Leukemie
CR	Komplettes Ansprechen ( <i>complete response</i> )
EFS	Ereignisfreies Überleben
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HD-Dex	hoch-dosiertes Dexamethason ( <i>High-Dose Dexamethasone</i> )
IMiD	immunmodulierende Substanz ( <i>Immunomodulatory Drug</i> )
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LD-Dex	niedrig-dosiertes Dexamethason ( <i>Low-Dose Dexamethasone</i> )
MM	Multiples Myelom
Mo	Monat
MR	minimales Ansprechen ( <i>Minimal Response</i> )

NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NR	Kein Ansprechen ( <i>no response</i> )
OS	Gesamtüberleben ( <i>Overall Survival</i> )
p	p-Wert
PD	Krankheitsprogression ( <i>Progressive Disease</i> )
PFS	Progressionsfreies Überleben ( <i>Progression-Free Survival</i> )
Pom	Pomalidomid
PR	partiell <span>es</span> Ansprechen ( <i>Partial Response</i> )
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-MY20	Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20
RCT	Randomized Controlled Trial
rrMM/RRMM	rezidiertes/refraktäres Multiples Myelom
sCR	stringentes komplettes Ansprechen ( <i>Stringent Complete Response</i> )
SD	stabile Erkrankung ( <i>Stable Disease</i> )
TFI	Therapie freies Intervall
TTAT	Zeit bis zur alternativen Therapie ( <i>time to alternative Therapy</i> )
TTF	Zeit bis zum Therapieversagen ( <i>Time to Treatment-Failure</i> )
TTP	Zeit bis zur Progression ( <i>Time to Progression</i> )
VGPR	sehr gutes partiell <span>es</span> Ansprechen ( <i>Very Good Partial Response</i> )
vs.	versus
WHO	World Health Organization

#### 5.4 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

Datum	20. Dezember 2013
Stellungnahme zu	Pomalidomid/Imnovid®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Bewertungsmaßstab von Orphan Drugs und Güte der Datenlage</u></p> <p>Im vorliegenden Fall ist die Datenlage für die frühe Nutzenbewertung für ein Orphan Drug herausragend gut. Für Imnovid liegt eine Phase III-Studie mit einer relevanten Vergleichstherapie im Indikationsgebiet vor. Die Fallzahl in der Studie MM-003 beträgt 455 Patienten mit einer 2:1-Randomisierung zur Gewährleistung einer soliden Datengrundlage von Pomalidomid-Patienten (n=302). Zudem wurden alle wesentlichen und klinisch relevanten Endpunkte in den Bereichen Morbidität (TTP, PFS und Ansprechen, sowie klinisches Ansprechen in Form von % Verbesserungen von Knochenschmerzen und des ECOG Performance Status), Lebensqualität sowie Sicherheit für die Zielpopulation erhoben.</p> <p>So erfreulich die Datenlage im konkreten Fall ist, so wichtig ist es aus Sicht des Verbandes allgemein zu einer Bewertungsstruktur zu gelangen, die die Besonderheiten der Evidenzsituation dieser Arzneimittel angemessen berücksichtigt.</p> <p>Ein Bewertungsmodell, das nach dem Motto „one size fits all“ funktioniert und eine standardisierte Evidenzperspektive verfolgt, ist für die Bewertung von Arzneimitteln in besonderen Therapiesituationen wie Orphan Drugs nicht sachgerecht.</p> <p>Dass an die Bewertung von Orphan Drugs nicht die gleichen Kriterien angelegt werden können wie an Arzneimittel für große Indikationsgebiete, liegt in der Natur der Sache.</p> <p>Die Studien unterscheiden sich im Design, klassische RCTs sind im Orphan-Bereich selten möglich. Vielfach werden diese Arzneimittel auf Basis von kombinierten Studien der Phase II und Phase III zugelassen. In der Regel wird eine Zulassung wegen der äußerst geringen Patien-</p>	<p>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason zur 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, 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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tenzahlen auf Basis einer Studie erteilt, die dann auch für die frühe Nutzenbewertung zur Verfügung steht.</p> <p>Teilweise können keine mehrarmigen Studien durchgeführt werden. Die Patientenpopulation in den Studien ist sehr klein, so dass im Hinblick auf die Statistik Herausforderungen bestehen.</p> <p>All die hier genannten Aspekte führen in der aktuellen Praxis im Hinblick auf die Nutzenbewertung von Orphan Drugs meist zu Abwertungen im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens. Legt man also an die Bewertung von Orphan Drugs die Standardkriterien an, die selbst von vielen Arzneimitteln für häufige Erkrankungen schwer erfüllbar sind, so wird etwas verlangt, das für Orphan Drugs schon aus der Sache heraus nicht erfüllbar sein kann. Die Bewertungsmethodik benachteiligt diese Arzneimittel systematisch.</p> <p>Es deuten sich im G-BA Überlegungen zu alternativen Wegen einer sachgerechten Bewertung von Orphan Drugs an, in die auch Arzneimittel, die über eine „bedingte Zulassung“ (conditional approval) oder eine „Zulassung vorbehaltlich besonderer Bedingungen“ (under exceptional circumstances) verfügen, einbezogen werden sollten. Denn für diese Arzneimittel sind die methodischen Herausforderungen mit denen der Orphan Drugs vergleichbar.</p> <p>Es ist unausweichlich in diesem Zusammenhang nochmals anzumerken, dass sich die methodischen Herausforderungen bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Orphan Drugs aufgrund der vom G-BA angeordneten Nachweispflicht in Kapitel 5 § 12 Nr. 1 S. 2 VerfO G-BA ergeben. Diese würden sich nicht stellen, wenn man hier die europarechtliche Bewertung der Zulassungsbehörde nach Art. 3 Abs. 1 Verordnung (EG) Nr. 141/2000 anerkennen würde, wonach das Orphan Drug entweder die einzige wirksame Arzneitherapie einer bislang nicht</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zufriedenstellend behandelbaren seltenen Krankheit darstellt (also therapeutischer Solist ist) oder aber – bei Verfügbarkeit zufriedenstellender Methoden – einen erheblichen Nutzen aufweist, was nach der Legaldefinition in Art. 3 Abs. 2 Verordnung (EG) Nr. 847/2000 einen klinisch relevanten Vorteil oder einen bedeutenden Beitrag zur Behandlung von Patienten meint.</p> <p><u>Aussagen zur Lebensqualität und den gewonnenen Lebensmonaten</u></p> <p>Trotz der oben angesprochenen besonderen Therapiesituation und der daraus resultierenden Herausforderungen ist die Evidenzlage für Imnovid mit einem Gesamtüberlebensvorteil von 4,6 Monaten von Pom + LD-Dex gegenüber HD-Dex und trotz eines Crossovers von 50 Prozent von HD-Dex zu Pom+LD-Dex für ein Orphan Drug herausragend gut. Zudem werden die gewonnenen Lebensmonate gegenüber HD-Dex bei konstant bleibender Lebensqualität verbracht, so dass dem Nutzen von Pom+LD-Dex kein Nachteil im Sinne eines höheren Schadenspotentials gegenübergestellt werden kann. Dies gilt auch für das Nebenwirkungsprofil, welches zwischen den beiden Behandlungsarmen ebenfalls weitestgehend vergleichbar ist und bei dem bestehende Unterschiede die Lebensqualität der Patienten nicht systematisch zu Gunsten oder zu Lasten einer Therapie beeinflussen.</p> <p><u>Bewertung von Progressionsfreiem Überleben im Hinblick auf die Patientenrelevanz</u></p> <p>Im oben genannten Kontext bedarf aus Sicht des Verbandes auch die Berücksichtigung des primären Endpunktes Progressionsfreies Überlebens (PFS) einer Neubewertung. Dies vor allem vor dem Hintergrund, dass das Ansprechen und die Progression als Determinanten identifiziert wurden, die auf eine höhere Lebensqualität hindeuten, die sich in einer verzögerten Progression und einem signifikant erhöhten Ansprechen</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>äußerten. So war die Progression in Bezug auf Lebensqualität und Symptomlast ein signifikant negativer Prädiktor in sechs von 20 Lebensqualitätsskalen (EQ-5D, QLQ-C30, Allgemeiner Gesundheitszustand /Lebensqualität, Soziale Funktion, Physische Funktion, Dyspnoe und Schmerz). Das Gesamtansprechen war auch in Bezug auf Lebensqualität und Symptomlast ein signifikanter positiver Prädiktor in zehn von 20 Lebensqualitätsskalen (EQ-5D, QLQ-C30, Allgemeiner Gesundheitszustand /Lebensqualität, Rollenfunktion, Soziale Funktion, Physische Funktion, Dyspnoe, Schmerz, Fatigue, Insomnie, QLQ-MY20, Krankheitssymptome).</p> <p>Aufgrund der dargestellten Beziehung ist es aus Sicht des Verbandes gerechtfertigt PFS im Kontext der Ergebnisse zur Lebensqualitätssituation als patientenrelevanten Endpunkt umfassend anzuerkennen.</p> <p>Die Vorteile von Imnovid hinsichtlich des PFS werden zwar vom G-BA im Kapitel 3.2 gewürdigt, auch fließt dieser Endpunkt in die zusammenfassende Darstellung im Kapitel 3.3 im Hinblick auf die Morbidität ein, es wird aber nicht deutlich, welchen Stellenwert der G-BA PFS im vorliegenden Verfahren tatsächlich beimisst. Der G-BA führt hierzu bspw. auf Seite 8 des Beschlusses im Kapitel „Zusammenfassung der Bewertung“ aus: „Der Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung in der Endpunktkategorie Morbidität bewertet, die Patientenrelevanz ist allerdings fraglich.“</p> <p>Wegen der dargestellten Interpendenz zur Lebensqualitätssituation (namentlich Progression und Ansprechen) besteht aus Sicht des Verbandes das Erfordernis, PFS gleichberechtigt als patientenrelevanten Endpunkt in die Auswertung einzubeziehen, da dessen Patientenrelevanz sich aus den erhobenen Lebensqualitätsdaten ableiten lässt.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## 5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO

Datum	23. Dezember 2013
Stellungnahme zu	Pomalidomid
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Pomalidomid (Imnovid®) wird im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) durchgeführt. Pomalidomid ist zugelassen für Patienten mit progredientem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer sieht in den Studiendaten für Pomalidomid den Beleg eines erheblichen Zusatznutzens. Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Kategorisierung des Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pomalidomid ist ein wirksames Präparat für Patienten mit progredientem Multiplem Myelom nach Behandlung mit Bortezomib und Lenalidomid. Es ist in dieser Krankheitssituation das erste Medikament mit einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit.</li><li>• Die Überlebenszeit wird statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert.</li><li>• Die statistisch signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit um 2,1 Monate korreliert mit einer Verbesserung des Performance Score, nicht mit einer deutlichen Verbesserung anderer krankheitsassoziierter Symptome.</li><li>• Die Nebenwirkungen sind relevant, aber gut überwacht und beherrschbar.</li><li>• Der Bericht des IQWiG zur Zahl der zu behandelnden Patienten in</li></ul>	<p>Die hier zusammengefassten Punkte werden jeweils in den folgenden Abschnitten einzeln adressiert.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Deutschland ist nachvollziehbar.	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Multiple Myelom ist eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung. Das klinische Bild wird bestimmt durch die vermehrte Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline, durch die Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark und durch Destruktion der Knochen.</p> <p>Das Robert-Koch-Institut rechnet für das Jahr 2014 in Deutschland mit 3.600 neuerkrankten Männern und 3.000 neuerkrankten Frauen [1]. Das Multiple Myelom ist nach Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen die dritthäufigste hämatologische Neoplasie. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 71 Jahre bei Männern und 73 Jahre bei Frauen.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Eine Therapie ist bei Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) indiziert [2]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen [3].</p> <p>Die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich durch die Einführung des Proteasom-Inhibitors Bortezomib und der beiden immunmodulatorischen Substanzen Thalidomid und Lenalidomid grundlegend gewandelt. Kombinationsregime mit diesen neuen Arzneimitteln sind in der Erstlinientherapie wirk-</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>samer als die bisherigen Anthrazyklin-haltigen Protokolle. Viele Fragen zur Dosierung, zu Zeitpunkt und Dauer, vor allem zur Auswahl der besten Kombinationen und zur Sequenztherapie sind noch offen. Ein Therapie - Algorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [3].</p> <p><b>Abbildung 1: Therapie - Algorithmus bei Erstdiagnose</b></p> <pre> graph TD     subgraph CRAB_Kriterien         A[asymptomatisch]         B[symptomatisch (behandlungsbedürftig)]     end      subgraph Behandlungsstrategie         C[w &amp; w]         D[für HD Therapie geeignet]         E[nicht für HD Therapie geeignet]     end      subgraph Genetische_Risiko_konstellation         F[del17p]         G[t(4;14)]         H[andere]     end      subgraph Induktion         I["BoCD / BoLD / BoAD / BoD"]         J["BoCD / BoLD / BoAD / LAD / Ld / BoLCD / BoD, BoThD"]         K["BoCD / BoMP / BoMP-BoTh / BoAD / BoD / Ld / MPTH / MPL-L"]     end      subgraph Konsolidierung         L["klinische Studien, z. B. Auto-Allo SZT"]         M[HD Therapie mit Auto SZT]     end      subgraph Erhaltung         N["w &amp; w / Bo / L"]         O[Bo-naltig]         P["w &amp; w / Bo / L"]         Q["w &amp; w / Bo / L"]     end      A --&gt; C     B --&gt; D     B --&gt; E     D --&gt; F     D --&gt; G     D --&gt; H     E --&gt; K     F --&gt; I     G --&gt; J     H --&gt; J     I --&gt; L     J --&gt; M     K --&gt; Q     L --&gt; N     M --&gt; O     M --&gt; P     </pre>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><sup>1</sup> w&amp;w - watch and wait: abwartendes Verhalten; <sup>2</sup> Therapie: A - Doxorubicin, Auto SZT - autologe Stammzelltransplantation, Auto-Allo SZT – autologe und nachfolgend allogene Stammzelltransplantation, Bo - Bortezomib, C – Cyclophosphamid, CRAB Kriterien, siehe <a href="#">Kapitel 6.1</a>; D – hochdosiertes Dexamethason, d – niedrigdosiertes Dexamethason; L – Lenalidomid; M - Melphalan, P - Prednisolon, T - Thalidomid;</p> <p>Die Vielfalt der Möglichkeiten in der Erstlinientherapie reflektiert, dass viele neue Substanzen zunächst gegen den alten Standard aber nicht gegeneinander getestet wurden. In aktuellen Studienergebnissen kristallisieren sich jetzt langsam sinnvolle Sequenzstrategien heraus.</p> <p>Im Rezidiv oder bei Refraktarität werden Substanzen eingesetzt, die in der Erstlinientherapie nicht verwendet wurden. Für Patienten, die sowohl Bortezomib als auch Lenalidomid erhalten haben, gibt es keine Standardtherapie. Eine Retherapie mit vorher wirksamen Substanzen, die Gabe von Zytostatika (Bendamustin, Melphalan, Anthrazykline) oder von Dexamethason kann zur Symptomlinderung und zum Rückgang des Paraproteins führen. Eine Verlängerung der progressionsfreien oder der Gesamt-Überlebenszeit wurde bisher für keine Substanz nach Bortezomib und Lenalidomid nachgewiesen.</p> <p>Pomalidomid ist ein neuer Immunmodulator mit guter Wirksamkeit bei Patienten mit Multiplem Myelom. Publierte Ergebnisse von zwei randomisierten Studien sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die erste Studie entspricht den Unterlagen dieser Nutzenbewertung. Die zweite Studie untersuchte das optimale Therapieschema.</p> <p><b>Tabelle 1: Pomalidomid bei Patienten mit fortgeschrittenem Multiplen</b></p>	

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
<b>Myelom, nach Vortherapie mit Bortezomib und Lenalidomid</b>							
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	≥ PR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>4</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (Monate) (HR <sup>3</sup> )
San Miguel, 2013A [4], 2013B [7] Dimopoulos, 2013 [8]	Rezidiv / Refraktärität nach Bortezomib und Lenalidomid	Dexamethason hoch	Pomalidomid Dexamethason niedrig	455	10 vs 31, <sup>6</sup> p < 0,001	1,9 vs 4,0 0,50 <sup>7</sup> p < 0,001	8,1 vs 12,7 0,74 p = 0,028
Leleu, 2013 [9]	Rezidiv / Refraktärität nach Bortezomib und Lenalidomid	Pomalidomid Tag täglich Dexamethason niedrig	Pomalidomid Tag 1-21 Dexamethason niedrig	84	34 vs 35 p < 0,001	3,7 vs 5,4 n. s. <sup>9</sup>	14,8 vs 14,9 n. s.
<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>2</sup> PR – partielle Remission; <sup>3</sup> HR – Hazard Ratio; <sup>4</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; <sup>5</sup> ÜL – Überlebenszeit in Monaten; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. e. – Median nicht erreicht; <sup>9</sup> n. s. – nicht signifikant;							

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Pomalidomid</b></p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase III Studie bei 455 Patienten im Rezidiv oder bei Refraktärität nach Therapie mit Bortezomib und Lenalidomid. Patienten wurden 2:1 zugunsten des Pomalidomid-Arms randomisiert. Crossover war im Protokoll vorgesehen.</p>	
	<p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Nach der derzeit gültigen Verfahrensordnung legt der G-BA bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie fest, sondern bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudie. In dieser Studie war hochdosiertes Dexamethason die Vergleichstherapie [4]. Patienten im Kontrollarm erhielten 480 mg Dexamethason innerhalb eines Zyklus von 4 Wochen, ältere Patienten (&gt;75 Jahre) erhielten 240 mg. Die Dexamethason-Dosierung ist in den beiden Studienarmen nicht identisch. Patienten im Pomalidomid-Arm erhielten mit 160 mg eine insgesamt deutlich niedrige Gesamtdosis. Ältere Patienten erhielten nur 80 mg.</p>	<p>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason zur 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, 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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Hochdosiertes Dexamethason ist auch heute eine akzeptable Vergleichstherapie. In der Zulassungsstudie zu Pomalidomid wurde sie auf Vorschlag der EMA festgelegt. Sie entspricht auch den Kontrollarmen der Zulassungsstudien von Bortezomib und Lenalidomid [5, 6].</p> <p>Allerdings ist Dexamethason bei älteren Patienten und bei Patienten mit Komorbiditäten wie Diabetes mellitus nicht in hoher Dosierung einsetzbar. Eine der Behandlungsrealität in Deutschland näher kommende Vergleichstherapie wäre Best Supportive Care mit der Möglichkeit des Einsatzes antineoplastisch wirksamer Substanzen nach Maßgabe des behandelnden Arztes.</p>	
	<p><b>4. 2. Endpunkt Überlebenszeit</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation, war aber nicht der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie. Pomalidomid führte zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers war der Median im Pomalidomid-Arm nicht erreicht worden, der Hazard Ratio lag bei 0,53. Die im Dezember präsentierte Auswertung zeigte eine Verlängerung der mittleren Überlebenszeit von 8,1 Monaten im Kontrollarm auf 12,7 Monate im</p>	<p>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;</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pomalidomid-Arm [7, 8].</p> <p>Eine Einschränkung bei Auswertung des Endpunktes Überlebenszeit ist das Crossover Design. Wir halten es für richtig, dass in dieser sehr fortgeschrittenen Krankheitssituation Crossover zugelassen wurde. Laut Dossier liegt die Crossover-Rate bei 50%, in der im Dezember 2013 präsentierten Auswertung bei 56% der Patienten im Kontroll-Arm. Eine mathematische Korrektur des pharmazeutischen Unternehmers mittels einer der Rank Preserving Structure Failure Time Modelle bestätigt, dass der Unterschied zugunsten von Pomalidomid durch das Crossover abgeschwächt wird.</p> <p>Die in Tabelle 1 aufgeführte, randomisierte Phase II Studie der französischen Studiengruppe zu unterschiedlichen Behandlungsschemata von Pomalidomid ergab eine mittlere Überlebenszeit von 14,8 bzw. 14,9 Monaten [9].</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Mono- bzw. Kombinationstherapie wurde nicht berichtet.</p> <p>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%.</p> <p>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 Pha-</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>se 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.</p> <p>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.</p>
	<p><b>4. 3. Endpunkt Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</b></p> <p>Gegenüber dem Endpunkt Überlebenszeit hat der Endpunkt progressionsfreies Überleben den Vorteil einer geringeren Beeinflussung durch spätere Störfaktoren wie Crossover und/oder Folgetherapien [10].</p> <p>Beim Multiplen Myelom ist das progressionsfreie Überleben ein diskussionswürdiger Endpunkt. Häufig ist ein signifikanter Anstieg des Paraproteins der Trigger zur Definition von Progress. In frühen</p>	<p>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.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Stadien des Multiplen Myeloms ist dieser Laborparameter klinisch oft asymptomatisch. In fortgeschrittenen Stadien wie hier, nach Vortherapie mit Bortezomib und Lenalidomid, folgt der biochemischen Progression in der Regel eine rasche klinische Progression mit Knochenschmerzen, Verschlechterung der Nierenfunktion und anderen Komplikationen.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wurde in der Zulassungsstudie statistisch signifikant, aber numerisch nur um 2,1 Monate verlängert. Wir sehen diesen Parameter im Zusammenhang mit den anderen Parametern der Morbidität, siehe Kapitel 4.4. Das trifft auch auf die Bewertung der signifikanten Steigerung der Remissionsrate um einen Faktor &gt;4 gegenüber der Kontrollgruppe zu.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
	<p><b>4. 4. Endpunkt Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Für die Erhebung der Lebensqualität wurden der allgemeine E-ORTC QLQ-C30, der krankheitsspezifische QLQ-MY2 sowie der EuroQoL Fragebogen eingesetzt. Zusätzlich wurden Parameter wie Knochenschmerzen evaluiert.</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt zeigten sich nur geringe Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, der Performance Score verbesserte sich signifikant.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 5. Endpunkt Nebenwirkungen</b></p> <p>Beim Vergleich der Nebenwirkungen zeigt sich der Nachteil der unterschiedlichen Dexamethason-Dosierungen in den beiden Studienarmen. Die wichtigsten Nebenwirkungen von Pomalidomid im Grad 3/4 sind hämatologisch: Anämie (45,7%), Neutropenie (45,3%) und Thrombozytopenie (27,0%). Bei diesen Symptomen überlappen sich allerdings Symptome der Grundkrankheit, Folgen vorher durchgeführten Therapien einschl. der autologen Stammzelltransplantation und die spezifischen Nebenwirkungen von Pomalidomid. Die in der Kontrollgruppe häufiger auftretenden Nebenwirkungen wie Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sowie Schlafstörungen sind alle auf die höhere Dexamethason-Dosierung zurückzuführen.</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen im Pomalidomid-Arm war mit 10% niedrig.</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, Hyperglykämien, Insomnie und Myopathien. Insgesamt bestätigen die Time-To-Event Analysen das bereits im Dossier berichtete Nebenwirkungsprofil.</p> <p>Bei der Bewertung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind die methodischen Limitationen der Studie zu berücksichtigen, insbesondere das hohe Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtschau der Nebenwirkungen sind die Häufigkeiten der UE im Allgemeinen zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, bei unterschiedlichen therapiespezifischen Schwerpunkten im Nebenwirkungsprofil.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Pomalidomid ist ein neues, wirksames Präparat für Patienten mit Multiplem Myelom. Der Einfluss auf die Überlebenszeit ist stärker als bei vielen anderen, neuen Arzneimitteln in der palliativen onkologischen Therapie. Die statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens korreliert mit einer Verbesserung des Performance Score, nicht mit einer deutlichen Verbesserung anderer krankheitsassoziierter Symptome. Die Nebenwirkungen sind relevant, aber gut überwacht- und beherrschbar.</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt sich für Pomalidomid eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie-relevanten 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.</p> <p>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.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2009 - 2010, Häufigkeiten und Trends: 9. Ausgabe 2013. [http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs\\_in\\_deutschland\\_2009\\_2010.pdf](http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Doc/krebs_in_deutschland_2009_2010.pdf)
2. Durie BG, Harousseau JL, Miguel JS et al.: International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 1467-1473, 2006. DOI: [10.1038/sj.leu.2404284](https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404284)
3. Kortüm M, Einsele H, Driessen C et al.: Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status September 2013. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
4. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al.: Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 352:2487-2498, 2005. DOI: [10.1182/blood-2006-08-036947](https://doi.org/10.1182/blood-2006-08-036947)
5. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A et al.: Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trial of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Leukemia* 23:2147-2152, 2009. DOI: [10.1038/leu.2009.147](https://doi.org/10.1038/leu.2009.147)
6. San Miguel J, Weisel K, Moreau P et al.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14:1055-1066, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70380-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70380-2)
7. Dimopoulos MA, Weisel K, Song KW et al.: Final Analysis, Cytogenetics, Long-Term Treatment, and Long-Term Survival In MM-003, A Phase 3 Study Comparing Pomalidomide + Low-Dose Dexamethasone (POM + LoDEX) Vs High-Dose Dexamethasone (HiDEX) In Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (RRMM). Annual Meeting of the American Society of Hematology, 2013 (Abstract 653). <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper56484.html>
8. San Miguel J, Weisel K, Song KW 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) Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. 55<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Hematology, 2013 (Abstract 686). <https://ash.confex.com/ash/2013/webprogram/Paper56539.html>
9. Leleu X, Attal M, Arnulf B et al.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone is active and well tolerated in bortezomib and lenalidomide-refractory multiple myeloma: Inter-groupe Francophone du Myélome 2009-02. *Blood* 121:1968-1975, 2013. DOI: [10.1182/blood-2012-09-452375](https://doi.org/10.1182/blood-2012-09-452375)
10. Wörmann B et al.: Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie Kapitel 6.2.4.1: 32ff, 2013. [http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](http://www.dgho.de/informationen/gesundheitspolitische-schriftenreihe/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf)

## 5.6 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	19.12.2013
Stellungnahme zu	Pomalidomid / Imnovid®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

### Einführende Hinweise

Janssen-Cilag ist pharmazeutischer Unternehmer des Arzneimittels Velcade® (Bortezomib), das zugelassen ist

- als Monotherapie oder in Kombination mit polyethylenglykolisiertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind,
- in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind, sowie
- in Kombination mit Dexamethason oder mit Dexamethason und Thalidomid für die Induktionsbehandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation geeignet sind.

Der zur Bewertung stehende Wirkstoff Pomalidomid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidierten oder refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorangegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

Vor diesem Hintergrund ist Janssen-Cilag von der Nutzenbewertung von Pomalidomid betroffen und gesetzlich dazu berechtigt, eine Stellungnahme zur Nutzenbewertung dieses Wirkstoffs abzugeben, was im Folgenden geschieht.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Patientenrelevanz von PFS</b></p> <p>In der Nutzenbewertung von Pomalidomid (1) stellt der G-BA die Patientenrelevanz von PFS in Frage: „Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Kategorien (Mortalität und Morbidität) zusammensetzt. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung in der Endpunktkategorie Morbidität bewertet, die Patientenrelevanz ist allerdings fraglich.“ (Seite 8).</p> <p>Die Patientenrelevanz im Sinne der frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ist noch nicht legaldefiniert; eine Definition des Begriffes "Patientenrelevanz" sowie eine abschließende Gewichtung von Endpunkten stehen auch zwei Jahre nach der Einführung von AMNOG und 5. Kapitels der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss noch aus.</p> <p>Der Endpunkt PFS ist jedoch sowohl aus Gründen der nachgewiesenen Korrelation zwischen PFS und OS, der Morbidität und Lebensqualität, sowie aus Studien zu Patientenpräferenzen als patientenrelevant herzuleiten und zu bejahen.</p> <p>a) PFS als Surrogat für OS</p> <p>Neben der guten Korrelation von PFS mit patientenrelevanten Endpunkten wie Lebensqualität und Morbidität zeigt sich beim Multiplen Myelom eine hohe Korrelation zwischen PFS und Mortalität, wie in einer aktuellen Arbeit von Felix et al. (2) herausgearbeitet. Hier wurde nachgewiesen, dass zur Prognoseabschätzung für das mediane OS bei Multiplem Myelom der Endpunkt PFS hochsignifikant mit dem medianen OS korreliert</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(<math>p &lt; 0,0001</math>, Spearman rank correlation von 0,75 für PFS).</p> <p>b) PFS als Surrogat für Lebensqualität</p> <p>Ein erneuter Progress des Multiplen Myeloms wirkt sich sowohl unter Erhaltungstherapie als auch von Therapiepausen heraus negativ auf die Lebensqualität aus. In einer Nachanalyse der Myelomstudie MM-015 mit 459 Patienten durch Dimopoulos et al. (3) zeigte sich, dass bei Patienten mit Krankheitsprogress unter Therapie die Lebensqualität in 3 von 6 Subdomänen der verwendeten Fragebögen (EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20) signifikant schlechter war, als bei Patienten ohne Krankheitsprogress.</p> <p>Die britische Querschnittstudie mit 605 Patienten von Acaster et al. (4) untersuchte, inwiefern sich eine therapiefreie Zeit, sprich ohne medizinische Intervention oder gemessenen Fortschritt der Erkrankung auf die Lebensqualität auswirkt. Insbesondere verglichen mit späteren Therapielinien wurde aufgezeigt, dass die Lebensqualität einer therapiefreien Zeit in 8 von 13 untersuchten Subdomänen signifikant besser ist, als bei einem Fortschritt der Erkrankung.</p> <p>Daher ist PFS beim Multiplen Myelom als patientenrelevanter Endpunkt für Lebensqualität zu werten.</p> <p>c) PFS als Surrogat für Morbidität</p> <p>Ein erneuter Progress des Multiplen Myeloms ist gemäß den Empfehlungen der International Myeloma Working Group (IMWG) meist als klinischer oder serologischer Progress definiert. In</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kohortenstudien konnte nach erfolgter Erstlinientherapie mit autologer Transplantation gezeigt werden, dass je etwa zur Hälfte die Patienten einen klinischen bzw. serologischen Progress erleiden (5).</p> <p>Es ist selbstevident, dass der klinische Progress definiert nach IMWG (6) als</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. neu aufgetretene Weichteil- oder Knochenmanifestation</li><li>2. relevantes Fortschreiten von Weichteil- oder Knochenmanifestation (Größenzunahme um mindestens 50%)</li><li>3. relevante Laborveränderungen<ul style="list-style-type: none"><li>– Hyperkalzämie (11,5 mg/dL; 2,875 mM/L)</li><li>– Abfall des Hämoglobin um mehr als 2 g/dL (1,25 mM) oder aber Abfall auf unter 10 g/dL</li><li>– Anstieg des Serumkreatinin <math>\geq</math> 2 mg/dL (177 mM/L)</li></ul></li><li>4. Hyperviskosität</li></ol> <p>eine relevante Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten bedeutet und somit als patientenrelevanter Endpunkt einzustufen ist. Der serologische Progress ist per Definition asymptomatisch, steht aber zeitlich in etwa <math>\frac{3}{4}</math> aller Patienten in engem Zusammenhang zu einem erneuten Therapiebeginn (5) und stellt somit ebenfalls einen patientenrelevanten Endpunkt dar.</p> <p>Zusammenfassend ist PFS beim Multiplen Myelom als patientenrelevanter Endpunkt für Morbidität zu werten.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>d) PFS als Patientenpräferenz</p> <p>Für das Multiple Myelom konnten beispielsweise Mühlbacher &amp; Nübling (7) zeigen, dass in einer Befragung von 282 Patienten in Discrete-Choice-Analysen (DCE) diese neben der reinen Wirkung einer Behandlung andere Endpunkte für ihr subjektives Krankheitserleben als wichtiger bewerten.</p> <p>Aus insgesamt 16 abgefragten Endpunkten wie z.B. Wirksamkeit („very high effectiveness“) oder Verbesserung der physischen Lebensqualität bevorzugten Faktoren sind vor allem eine lang anhaltende Wirkung der Therapie, krankheitsfreie Lebenszeit und Therapiepausen. Diese drei letztgenannten Endpunkte werden von den Patienten insgesamt stärker als eine reine Verlängerung des Gesamtüberlebens allein gewichtet. Um diesem expliziten Patientenwunsch zu entsprechen ist es daher unerlässlich, das Überleben ohne Fortschritt der Krebserkrankung (PFS) –im Sinne eines Morbiditätsparameters- als imminent nützlich und wertvoll für den betroffenen Patienten zu betrachten.</p> <p>Zusammenfassend ist PFS in der Indikation des Multiplen Myelom als patientenrelevanter Endpunkt anzuerkennen.</p>	
<p><b>Patientenrelevanz von Ansprechen und Remission als Maß für Therapieerfolg</b></p> <p>Ein Ansprechen der Therapie und das Erreichen einer kompletten Remission (CR) stellen aus mehreren Gründen einen patientenrelevanten</p>	<p>Die Argumente wurden gewürdigt, hatten jedoch keine Konsequenzen für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nutzen dar.</p> <p>Das IQWiG erkannte bereits im Jahr 2011 (8) die komplette Remission beim Multiplen Myelom als Endzielgröße als patientenrelevant an, wenn sie mit weniger Morbidität oder verbesserter Lebensqualität einhergeht. (vgl. IQWiG-Bericht N05-03C 2012 zu Stammzelltransplantation beim Multiplen Myelom).</p> <p>Dies ist nur konsequent:</p> <p>Bei einer CR lässt sich kein monoklonales Protein in Serum und Urin nachweisen, der Anteil der Plasmazellen im Knochenmark liegt unter 5% und es findet sich keine Zunahme der Zahl und Größe bereits bestehender Osteolysen (9). D.h., dass Fortschreiten der Erkrankung wurde durch die Therapie gestoppt.</p> <p>Während der Tumorremission sind die Patienten frei von typischen, assoziierten Symptomen (z.B. anämiebedingte Schwäche und Müdigkeit) bzw. bestehende Symptome nehmen nicht zu oder bessern sich (z.B. Knochenschmerzen). Durch die komplette Remission wird also die Beeinträchtigung der Patienten vermindert oder es wird zumindest verhindert, dass sie weiter zunimmt. Je schneller die CR eintritt, desto länger ist der Patient nicht oder geringer von den krankheitstypischen Beschwerden betroffen.</p> <p>Wird eine CR im Rahmen der Primärtherapie erreicht, wird zudem die zytotoxische Therapie, die mit unerwünschten Nebenwirkungen einhergeht, ausgesetzt. In einer Analyse von</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Harousseau et al. 2010 (10) konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer CR die "Dauer bis zur nächsten Therapie" (HR=0,48, p=0,0001) sowie das "therapiefreie Intervall" (HR=0,42, p=0,0001) signifikant länger sind, im Vergleich zu Patienten mit lediglich einer partiellen Remission (PR).</p> <p>Für den Patienten bedeutet dies:</p> <p>Hat die Behandlung mit Erfolg gezeigt und besteht eine CR, desto günstiger ist die Aussicht auf ein längeres therapiefreies Intervall ohne behandlungsassoziierte Nebenwirkungen. Aus diesem Grund wird der Endpunkt als patientenrelevant betrachtet.</p> <p>Zudem konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit CR einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens, verglichen mit Patienten mit sehr guter partieller Remission (very good partial response, VGPR) oder partieller Remission (PR), in der Primärtherapie haben. Nach einer medianen Beobachtungsdauer von 29 Monaten lag das 3-Jahresüberleben bei Patienten mit einer CR bei 91%, bei Erreichen einer VGPR nur bei 70% (HR=0,15, 95%-KI 0,08-0,28, p&lt;0.001) und bei einer erreichten PR nur bei 67% (HR=0,08, 95%-KI 0,04-0,16, p&lt;0.001).</p> <p>Weitere Analysen, z.B. durch Gay et al. zeigten zudem, dass das Erreichen einer CR ein unabhängiger Vorhersagewertprognostischer Faktor für ein längeres progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) und Gesamtüberleben ist, und nicht durch die Faktoren wie Alter des Patienten, Erkrankungsstadium oder Behandlungsregime beeinflusst wird (11).</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Patientenrelevanz ist zudem vor dem Hintergrund zu sehen, dass das Erreichen einer CR einen entscheidenden Einfluss auf das weitere Behandlungsregime hat. Bei Patienten mit CR wird es zunächst nicht notwendig, weitere zytotoxische Behandlungen durchzuführen oder eine Therapieumstellung auf andere Substanzen vorzunehmen, die ggf. mit einer noch höheren Toxizität einhergehen.</p> <p>Bereits in einer früheren Nutzenbewertung hat der G-BA festgehalten (12), dass die CR einen wichtigen Prognosefaktor darstellen kann, welcher relevant für die Therapieentscheidung ist und stellte in der Nutzenbewertung von Decitabin für die Behandlung einer rezidierten hämatologischen Erkrankung (akute myelotische Leukämie, AML) fest (12), dass</p> <p><i>„Der Endpunkt CR kann als wichtiger Prognosefaktor gesehen werden, welcher für die Therapieentscheidung relevant ist.</i></p> <p><i>Die Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes CR+CRp (+Dauer) ist nicht abschließend einschätzbar. Es kann festgehalten werden, dass die CR einen wichtigen Prognosefaktor darstellt, welcher relevant für die Therapieentscheidung ist.“</i></p> <p>Vgl. Nutzenbewertung Decitabin, S.32-33</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag

Allgemeine Anmerkung											Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																		
<p><i>Tabelle 7: Matrix der vom pU als patientenrelevant bezeichneten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen; Datenverfügbarkeit</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th>Mortalität</th> <th colspan="7">Morbidität</th> <th>QoL</th> <th>NW</th> </tr> <tr> <th>Gesamtüberleben</th> <th>komplette Remission (CR)</th> <th>Freiheit von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) <sup>1)</sup></th> <th>Dauer der CR und CRp <sup>2)</sup></th> <th>Ereignisfreies Überleben (EFS)</th> <th>Rezidivfreies Überleben (RFS)</th> <th>Nächte im Krankenhaus (Hospitalisierungen)</th> <th>komplette Remission plus die Remission ohne Erholung der Thrombozytenanzahl (CR+CRp)</th> <th>Gesundheitsbezogene Lebensqualität <sup>3)</sup></th> <th>Fatigue Subskala 3)</th> <th>Verträglichkeit <sup>4)</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>DACO-016</td> <td>Ja</td> </tr> </tbody> </table> <p><sup>1)</sup> Als Kriterium für komplette Remission. Nicht explizit als sekundärer Endpunkt im Studienprotokoll gelistet.  <sup>2)</sup> Stellt eine Teilmenge der Patienten mit CR oder CRp dar.  <sup>3)</sup> Anhand des EORTC QLQ-C30.  <sup>4)</sup> Unerwünschte Ereignisse allgemein, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse die zu einem Studienabbruch führten, unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse.            QoL = Lebensqualität; NW = Nebenwirkungen</p>											Studie	Mortalität	Morbidität							QoL	NW	Gesamtüberleben	komplette Remission (CR)	Freiheit von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) <sup>1)</sup>	Dauer der CR und CRp <sup>2)</sup>	Ereignisfreies Überleben (EFS)	Rezidivfreies Überleben (RFS)	Nächte im Krankenhaus (Hospitalisierungen)	komplette Remission plus die Remission ohne Erholung der Thrombozytenanzahl (CR+CRp)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität <sup>3)</sup>	Fatigue Subskala 3)	Verträglichkeit <sup>4)</sup>	DACO-016	Ja											
Studie	Mortalität	Morbidität							QoL	NW																																			
	Gesamtüberleben	komplette Remission (CR)	Freiheit von Transfusionen (Transfusionsunabhängigkeit) <sup>1)</sup>	Dauer der CR und CRp <sup>2)</sup>	Ereignisfreies Überleben (EFS)	Rezidivfreies Überleben (RFS)	Nächte im Krankenhaus (Hospitalisierungen)	komplette Remission plus die Remission ohne Erholung der Thrombozytenanzahl (CR+CRp)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität <sup>3)</sup>	Fatigue Subskala 3)	Verträglichkeit <sup>4)</sup>																																		
DACO-016	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja																																		

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

- (1) Gemeinsamer Bundesausschuss. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Pomalidomid. <http://www.g-ba.de/downloads/92-975-364/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf> 2013 December 2 [cited 2013 Dec 20];
- (2) Felix J, Aragao F, Almeida J, Calado FJ, Ferreira D, Parreira AB, et al. Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC Cancer* 2013;13(1):122.
- (3) Dimopoulos MA, Palumbo A, Hajek R, Kropff M, Petrucci MT, Lewis P, et al. Factors that influence health-related quality of life in newly diagnosed patients with multiple myeloma aged  $\geq$  65 years treated with melphalan, prednisone and lenalidomide followed by lenalidomide maintenance: results of a randomized trial. *Leuk Lymphoma* 2013 Oct 21;1-9.
- (4) Acaster S, Gaugris S, Velikova G, Yong K, Lloyd AJ. Impact of the treatment-free interval on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: a UK cross-sectional survey. *Support Care Cancer* 2013;21(2):599-607.
- (5) Fernandez de Larrea C, Jimenez R, Rosinol L, Gine E, Tovar N, Cibeira MT, et al. Pattern of relapse and progression after autologous SCT as upfront treatment for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2013 Sep 30.
- (6) Rajkumar SV, Harousseau JL, Durie B, Anderson KC, Dimopoulos M, Kyle R, et al. Consensus recommendations for the uniform reporting of clinical trials: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 1. *Blood* 2011 May 5;117(18):4691-5.
- (7) Mühlbacher A, Nübling M. Analysis of physicians perspectives versus patients preferences: direct assessment and discrete choice experiments in the therapy of multiple myeloma. *Eur J Health Econ* 2011;12(3):193-203.
- (8) Großelfinger R, Herrmann-Frank A, Bender R, Kiefer C, Kromp M, Lange S. Stem cell transplantation in multiple myeloma. IQWiG Report N05-03C. [in German]. *IQWiG Reports* 85, 1-195 2012 [cited 2013 Dec 20];
- (9) Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Blade J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia* 2006 Jul 20;20(9):1467-73.
- (10) Harousseau JL, Palumbo A, Richardson PG, Schlag R, Dimopoulos MA, Shpilberg O, et al. Superior outcomes associated with complete response in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with nonintensive therapy: analysis of the phase 3 VISTA study of bortezomib plus melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone. *Blood* 2010 Nov 11;116(19):3743-50.
- (11) Gay F, Larocca A, Wijermans P, Cavallo F, Rossi D, Schaafsma R, et al. Complete response correlates with long-term progression-free and overall survival in elderly myeloma treated with novel agents: analysis of 1175 patients. *Blood* 2011 Mar 17;117(11):3025-31.
- (12) Gemeinsamer Bundesausschuss. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Decitabin. [http://www.g-ba.de/downloads/92-975-163/Decitabin\\_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-163/Decitabin_Nutzenbewertung%20G-BA.pdf) 2013 February 1 [cited 2013 Dec 20];

## 5.7 Stellungnahme der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	<< 17.12.13>>
Stellungnahme zu	<< Pomalidomid >>
Stellungnahme von	<< medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH >>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Monika Essink/ Dr. Bettina Schild

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Entspricht Wahl der Vergleichsmedikation den Therapie-Leitlinien?	<p>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.</p> <p>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.</p>

Pomalidomid wurde von der europäischen Kommission am 5. August 2013 in Kombination mit Dexamethason für den Einsatz bei Patienten mit multiplen Myelom zugelassen, die mindestens zwei Vortherapien, einschließlich Revlimid (Lenalidomid) und Velcade (Bortezomib), erhalten haben und dennoch eine Krankheitsprogression aufweisen [1]. Die Zulassung begründet auf der Studie CC-4047-MM-003. In dieser Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason an 455 erwachsenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem multiplen Myelom untersucht, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten hatten und unter der letzten Therapie eine Progression ihrer Erkrankung gezeigt hatten. Die Vergleichstherapie in dieser Studie war hochdosiertes Dexamethason [2].

Während Dexamethason als Monotherapie in dieser Indikation zwar nicht unwirksam ist (in der Studie CC-4047-MM-003 wurde bei den nur mit Hochdosis-Dexamethason behandelten Patienten ein PFS von 1,9 Monaten erreicht) [2], ist diese Therapie möglicherweise nicht die beste Vergleichstherapie zum Nachweis eines Zusatznutzens. In einer Phase-I/II-Studie bei stark vorbehandelten Patienten mit rezidiertem oder refraktärem MM konnte gezeigt werden, dass eine Kombination von Bendamustin mit Lenalidomid und Dexamethason bei diesen Patienten wirksam und gut durchführbar ist. Das mediane PFS lag in dieser Studie bei 6,1 Monaten [3], also dreimal so lang wie mit hochdosiertem Dexamethason. Auch in den aktuellen deutschen Leitlinien bei refraktärem und rezidiertem multiplen Myelom, die für die klinische Praxis von Relevanz sind, wird in dieser Indikation z.B. Bendamustin für Patienten mit fortgeschrittenem MM im Stadium II mit Progress oder im Stadium III (nach Salmon und Durie) in Kombination mit Prednison empfohlen [4].

Es stellt sich daher die Frage, ob eine Vergleichstherapie mit einem die Monopräparat dazu geeignet ist, einen möglichen Zusatznutzen abzubilden, wenn vergleichbare Kombinationstherapien mit einem gutem Therapieerfolg zugelassen und verfügbar sind.

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Literaturverzeichnis

[1] [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)

[2] Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, Lacy M, Song K, Delforge M, Karlin L, Goldschmidt H, Banos A, Oriol A, Alegre A, Chen C, Cavo M, Garderet L, Ivanova V, Martinez-Lopez J, Belch A, Palumbo A, Schey S, Sonneveld P, Yu X, Sternas L, Jacques C, Zaki M, Dimopoulos M. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1055-66. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70380-2. Epub 2013 Sep 3.

[3] Combination of bendamustine, lenalidomide, and dexamethasone (BLD) in patients with relapsed or refractory multiple myeloma is feasible and highly effective: results of phase 1/2 open-label, dose escalation study. Lentzsch S, O'Sullivan A, Kennedy RC, Abbas M, Dai L, Pregja SL, Burt S, Boyiadzis M, Roodman GD, Mapara MY, Agha M, Waas J, Shuai Y, Normolle D, Zonder JA. *Blood.* 2012 May 17;119(20):4608-13. doi: 10.1182/blood-2011-12-395715. Epub 2012 Mar 26.

[4] <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom/multiples-myelom.pdf>

## 5.8 Stellungnahme der Pierre Fabre Pharma GmbH

Datum	19.12.2013
Stellungnahme zu	Pomalidomid / Imnovid®
Stellungnahme von	Pierre Fabre Pharma GmbH

### Vorbemerkung:

Am 02.12.2013 hat der G-BA seinen Bewertungsbericht [1] sowie die Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiGs – Nutzenbewertung (IQWiG-Bericht Nr. 195; Auftrag G13-03) gemäß § 35a SGB V [2] zu Pomalidomid veröffentlicht.

Pierre Fabre Pharma GmbH (Pierre Fabre) vertreibt in Deutschland das Produkt Busilvex® (Busulfan). Busilvex ist wie folgt zugelassen:

*Busilvex® , gefolgt von Cyclophosphamid (BuCy2), wird bei erwachsenen Patienten zur Konditionierung vor einer konventionellen hämatopoetischen Stammzelltransplantation angewendet, wenn die Kombination als die bestgeeignete Behandlungsmöglichkeit erachtet wird.*

*Busilvex®, gefolgt von Cyclophosphamid (BuCy4) oder Melphalan (BuMel), wird bei Kindern und Jugendlichen zur Konditionierung vor einer konventionellen hämatopoetischen Stammzelltransplantation angewendet.“ [3]*

Die Stammzelltransplantation ist nach dem allgemein anerkannten Stand des medizinischen Wissens in der Indikation Multiples Myelom sowohl in der Primärbehandlung als auch im Rezidiv bzw. Krankheitsprogression eine wichtige Behandlungsoption [4-7]. Daher ist Pierre Fabre ein von der Nutzenbewertung zu dem Wirkstoff Pomalidomid betroffenes Unternehmen. Deshalb möchte Pierre Fabre gemäß § 19, Kap. 5 G-BA VerfO Stellung nehmen.

**Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten**

keine Stellungnahme

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pierre Fabre Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA, S. 10 [1]	<p>Der G-BA beschreibt in der Einleitung seiner Dossierbewertung zu Pomalidomid, dass bislang keine Medikamente in der Indikation von Pomalidomid (Behandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie einen Progression gezeigt haben) zugelassen sind.</p> <p>Hierzu ist zu ergänzen, dass mit der Stammzelltransplantation neben rein medikamentösen auch nichtmedikamentöse Behandlungsoptionen für Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet von Pomalidomid bestehen und zu berücksichtigen sind. Dies entspricht dem Stand des medizinischen Wissens, so wie es in wichtigen internationalen und nationalen Leitlinien beschrieben wird [4-7].</p>	<p>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason zur 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, 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.</p> <p>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.</p>

## Literaturverzeichnis

1. G-BA (2013): Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Pomalidomid URL: <http://www.g-ba.de/downloads/92-975-364/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf> [Zugriff: 19.12.2013].
2. IQWiG (2013): Pomalidomid – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V URL: <http://www.g-ba.de/downloads/92-975-365/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf> [Zugriff: 19.12.2013].
3. PierreFabre (2012): Fachinformation Busilvex (Stand: November 2012) URL: <http://www.fachinfo.de/viewFI?FINR=006083&RL=Busilvex%26reg%3B%206%26nbsp%3Bmg/ml%20Konzentrat%20zur%20Herstellung%20einer%20Infusionsl%26ouml%3Bsung> [Zugriff: 19.12.2013].
4. Anderson KC, Alsina M, Bensinger W, Biermann JS, Chandler JC, Costello C, et al. (2014): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Multiple Myeloma, version 2.2014 URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf) [Zugriff: 19.12.2013].
5. Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Pratt G, Ashcroft J, et al. (2011): Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2011. British journal of haematology; 154(1):32-75.
6. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M, et al. (2013): Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO; 24 Suppl 6:vi133-7.
7. DGHO (2013): Onkopedia Leitlinien: Multiples Myelom URL: [http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom/index\\_html](http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom/index_html) [Zugriff: 19.12.2013].

**5.9 Stellungnahme von PD Dr. med. Katja Weisel, Universitätsklinik Tübingen und Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt, Universitätsklinik Heidelberg.**

Datum	23.12.2013
Stellungnahme zu	Pomalidomid/Imnovid <input type="checkbox"/>
Stellungnahme von	<p>PD Dr. med. Katja Weisel          Universitätsklinik Tübingen          Abt. Hämatologie, Onkologie, Immunologie, Rheumatologie          und Pulmonologie          Otfried-Müller-Straße 10          72076 Tübingen          Tel. 07071/29-89200          katja.weisel@med.uni-tuebingen.de</p> <p>und</p> <p>Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt          Universitätsklinik Heidelberg          Sektion Multiples Myelom der Medizinischen Klinik V und          des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT)          Im Neuenheimer Feld 410          69120 Heidelberg          Tel. 06221/56-8003          hartmut.goldschmidt@med.uni-heidelberg.de</p> <p>als Sachverständige der medizinischen Wissenschaft</p>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Multiple Myelom ist mit einer Inzidenz von 3-5/100.000 Jahr die zweithäufigste hämatologische Neoplasie. Die Einführung von neuen Therapiekonzepten konnte die Prognose des Multiplen Myeloms in der letzten Dekade erheblich verbessern. Die konsequente Inklusion der sog. „neuen“ Substanzen Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid in die Myelomtherapie sowie die Hochdosistherapie mit Melphalan mit nachfolgender autologer Blutstammzelltransplantation für geeignete Patienten hat zu einem signifikant längeren Überleben der Myelompatienten geführt. So beträgt das mittlere Überleben der Patienten heute ca. 5 Jahre<sup>1</sup>. Trotz dieser Entwicklungen bleibt das Multiple Myelom meist eine inkurable Erkrankung. Patienten, die auf die etablierten Therapien, insbesondere auf Lenalidomid und Bortezomib nicht mehr ansprechen, haben eine sehr ungünstige Prognose. Hier wird das mittlere Überleben mit 9 Monaten beziffert<sup>2</sup>. Patienten in dieser brisanten Situation sind aber häufig noch in gutem Allgemeinzustand und haben einen großen Therapiewunsch. Fehlt allerdings eine wirksame therapeutische Option, die zu einer erneuten Myelomkontrolle führt, werden die Patienten rasch symptomatisch und versterben in der Regel innerhalb weniger Wochen bis Monate. Für diese Patienten, für die bisher keine Standardtherapie existierte, werden dringend neue therapeutische Optionen benötigt. Mit Pomalidomid steht erstmals nun eine neue Standardtherapie in Deutschland zur Verfügung, die in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason (loDex) in einem signifikanten Prozentsatz zu einer erneuten Myelomkontrolle führt und das progressionsfreie sowie das Gesamtüberleben der Patienten mit Bortezomib- und Lenalidomid-refraktärer Erkrankung signifikant verbessert. Dies konnte in der MM-003 Studie nachgewiesen werden<sup>3</sup>. Die Patienten, die in die MM-003 Studie eingeschlossen wurden, mussten refraktär auf die zuletzt verab-</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>reichte Therapie sein und durften nicht mehr auf Bortezomib und Lenalidomid ansprechen. Darüber hinaus mussten sie mit einer adäquaten Alkylanzientherapie vorbehandelt sein. Die Patienten in der MM-003-Studie waren im Median mehr als 5 Jahre am Multiplen Myelom erkrankt und entsprechen demnach der oben dargestellten Patientenpopulation. Dies wird mit der Anzahl der Vortherapien in der Studienpopulation von im Median 5 (2-17) bestätigt. In der MM-003 Studie wurde nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 10 Monaten nachgewiesen, dass Pomalidomid in Kombination mit loDex einen signifikanten Gesamtüberlebensvorteil von 12.7 versus 8.1 Monaten, der für die Standardtherapie mit hochdosiertem Dexamethason (hiDex) erzielt wurde, führt. Dieser signifikante Gesamtüberlebensvorteil wurde trotz einer hohen cross-over Rate von 50% der Patienten im Standardarm, die nachfolgend Pomalidomid erhielten, erreicht. Aktuell (Dezember 2013, Dimopoulos et al., ASH 2013) wurden nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15.4 Monaten die Ergebnisse in einer weiteren Analyse gefestigt. Bei einer jetzt höheren cross-over Rate von 56% betrug das mediane Gesamtüberleben im Pomalidomid-Arm 13.1 Monate versus 8,1 Monate im Standardarm. Der Gesamtüberlebensvorteil erstreckte sich über die bisher analysierten Subgruppen (Hochrisikozytogenetik, Nierenfunktionseinschränkung, Patienten älter als 65 Jahre). Pomalidomid zeigte in der MM-003 Studie wie auch bereits in vorangegangenen Studien ein günstiges und beherrschbares Nebenwirkungsspektrum. Die orale Applikationsform ermöglicht den Patienten eine gewisse Unabhängigkeit und vermeidet häufige intravenöse Punktionen. Zusammenfassend konnte erstmals in einer randomisierten Studie ein Überlebensvorteil mit einer neuen Therapieoption für Myelompatienten in einer refraktären Therapiesituation gezeigt werden. Aus medizinischer Sicht sind diese Ergebnisse als klinisch hochrelevant einzustufen und stellen einen signifikanten Fortschritt in der Myelomtherapie dar.</p>	

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Durch das verbesserte Überleben bei guter Lebensqualität der Myelompatienten und der Exposition nahezu aller Patienten mit den neuen Substanzen sehen wir einen hohen therapeutischen Bedarf für Pomalidomid.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.8, Z 41-44	<p>Anmerkung:</p> <p>Die Benennung des progressionsfreien Überlebens (PFS) als primären Endpunkt in einer Studie beim Multiplen Myelom entspricht dem Endpunkt der Wahl in der Mehrzahl der derzeit durchgeführten Phase III Studien in der Indikation Multiples Myelom und ist auch von der International Myeloma Working Group (IMWG) als solcher empfohlen. Das PFS ist aus klinischer Sicht ein patientenrelevanter Endpunkt. Das PFS ist klinisch dem Zeitraum der Erkrankungskontrolle gleichzusetzen. In diesem Zeitraum kommt es bei einer wirksamen Erkrankungskontrolle zur Reduktion der Knochenschmerzen, Steigerung oder Stabilisierung des Hb-Wertes und Stabilisierung der Nierenfunktion. Alle genannten Punkte haben erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Darüber hinaus ist von relevanter Bedeutung, dass eine Myelomkontrolle, gerade in dieser schwierigen Therapiesituation einer refraktären Erkrankung, für den Patienten eine psychische Stabilisierung bedeutet, bzw. eine erneute Progression mit einer erheblichen psychischen Belastung einhergeht, die in der Refraktärsituation existenziellen Charakter hat.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Unternehmens 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.
S.19, Tabelle 6	Anmerkung: Aus den oben dargelegten Gründen halten wir die Bewertung des PFS zum Ausmaß des Zusatznutzens in der vorliegenden Studie für geeignet.	
S. 22, Zeilen 10/11	Anmerkung: Die Publikation der Studie erfolgte nach einer Nachbeobachtungszeit von im Median 10,0 Monaten. In Anbetracht der Gesamtprognose der Patienten mit einem geschätzten medianen Überleben von nicht mehr als 9 Monaten ist die Nachbeobachtungsphase als angemessen anzusehen. Da ca. ein Fünftel der Patienten in den letzten 2 Monaten der Rekrutierungsphase in die Studie eingeschlossen wurden, war die erneute Datenauswertung, die jüngst im Dezember mit einer medianen Nachbeobachtung von 15,4 Monaten präsentiert wurde, von Bedeutung. Hier festigte sich der signifikante Überlebensvorteil für Patienten, die mit Pomalidomid und Iodex	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%.

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>behandelt wurden mit einem Median von 13,1 Monaten gegenüber dem Standardarm mit einem medianen Gesamtüberleben von 8,1 Monaten (Quelle: Dimopoulos et al., ASH 2013, Vortragspräsentation). Wir sehen daher die Nachbeobachtungsphase als angemessen an, um den Zusatznutzen von Pomalidomid zu bewerten.</p>	
S.32 Zeilen 31-32	<p>Eine generelle Verblindung der Medikation in der Studie wäre aus klinischer Sicht unlogisch. Die Profile der eingesetzten Therapien in den beiden Studienarmen, sowohl hinsichtlich Wirkung als auch Nebenwirkung, sind unterschiedlich. 98% der Patienten in der MM-003 Studie waren bereits mit Dexamethason im Rahmen der Vortherapien vorbehandelt und waren mit der Substanz Dexamethason vertraut. Da Dexamethason in der Regel an den Einnahmetagen zu charakteristischen Beschwerden wie Schlaflosigkeit, psychomotorische Unruhe und Gesichtsrötung führt, hätten sowohl Arzt als auch Patient die Tage, an denen Dexamethason verabreicht wurde, in einem großen Teil der Patienten erkennen können. Von klinischer Seite sprachen gegen eine Verblindung auch Bedenken hinsichtlich der Patientensicherheit: Es ist bekannt, dass Dexamethason in den verabreichten hohen Dosen klinische Symptome maskieren kann und den Blutzucker erhöht. In einer fragilen Patientenpopulation, wie es die untersuchte Patientenpopulation war, könnte mangelndes Wissen um die verabreichte Medikation möglicherweise zu klinischen Fehleinschätzungen oder zu spätem</p>	<p>Bei der Bewertung der Ergebnisse zu den Knochenschmerzen, Lebensqualität und Nebenwirkungen sind die methodischen Limitationen der Studie zu berücksichtigen, insbesondere das hohe Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung.</p>

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Erkennen von Toxizitäten führen. Darüber hinaus gestaltet sich die Rekrutierung einer verblindeten Studie schwieriger, insbesondere stellt dies für ältere Patienten, die in der Indikation Multiples Myelom die repräsentative Patientengruppe darstellen, oft ein Hindernis für eine Studienteilnahme dar.	
S.9, Zeilen 25/26 S. 35 Zeilen 15/16	Die Häufigkeiten der unerwünschten Nebenwirkungen war auch aus Sicht der Stellungnehmenden in beiden Armen vergleichbar. Gewichtet man die unterwünschten Nebenwirkungen aus klinischer Sicht, so zeigt Pomalidomid/loDex ein zum Vergleichsarm eher günstigeres Nebenwirkungsprofil. Neutro- und Thrombozytopenien, die unter Pomalidomid verstärkt aufgetreten waren, haben für den Patienten in der Regel keinen lebensqualitätseinschränkende Konsequenz, sofern es nicht zu behandlungsbedürftigen Infektionen oder Blutungen kommt. In der Studie sind 9% neutropenieassoziierte Grad 3/4 Infektionen und keine schwerwiegenden (Grad 3/4) Blutungsereignisse aufgetreten. Im Kontrollarm hingegen wurde eine deutlich vermehrte Rate an Dexamethason-typischen Nebenwirkungen wie Schlaflosigkeit und Muskelschwäche beschrieben, die für die Patienten auch in niedrigen Schweregraden erheblich einschränkend sein können. Die Anzahl der aufgetretenen Nebenwirkungen ist bei einem längeren Verbleib der Studienpatienten auf der Prüfmedikation Pomalidomid und loDex (im Median 5 Zyklen) im Vergleich zum Kontrollarm (im Median 2 Zyklen) über einen sig-	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.

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	nifikant längeren Zeitraum erhoben worden.	
S.36, Tabelle 15	Die Nutzenbewertung ergibt keinen Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollarm hinsichtlich der Lebensqualität. Aus klinischer Sicht ist jedoch der Gewinn an Lebensqualität für Patienten unter Therapie mit Pomalidomid und Iodex evident. Patienten haben unter der Pomalidomid Therapie eine signifikant längere Erkrankungskontrolle als im Kontrollarm erreicht. Dies hat bei günstigem Nebenwirkungsprofil in der überwiegenden Mehrheit der Patienten, die in unserer Betreuung während der Studie waren, zu einer deutlichen Symptomkontrolle und Lebensqualitätsverbesserungen bis hin zum Erhalt der häuslichen Selbständigkeit geführt. Die Nebenwirkungen im Kontrollarm, insbesondere die psychischen Veränderungen, sind hingegen häufiger mit deutlicher Einschränkung der Lebensqualität verbunden. Andere in der refraktären Situation eingesetzten Regime sind häufig Kombinationstherapien, die eine entsprechend enge Krankenhausbindung oder auch intravenöse Verabreichungen bedingen.	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

Stellungnehmer: PD Dr. med. Katja Weisel, Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
		<p>zu berücksichtigen, insbesondere das hohe Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung.</p> <p>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.</p>

## **Literaturverzeichnis**

1. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvement in survival of older adults with multiple myeloma: results of an updated period analysis of SEER data. *The oncologist* 2011;16:1600-3.
2. Kumar SK, Lee JH, Lahuerta JJ, et al. Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: a multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* 2012;26:149-57.
3. Miguel JS, Weisel K, Moreau P, et al. Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The lancet oncology* 2013;14:1055-66.

## **Anlagenverzeichnis:**

- 1\_Pulte\_2011 (pdf)
- 2\_Kumar\_2012 (pdf)
- 3\_Miguel\_2013 (pdf)

### **5.10 Stellungnahme von Prof. Dr. Hermann Einsele, Universitätsklinikum Würzburg und Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom**

Datum	23.12.2013
Stellungnahme zu	Pomalidomid / Imnovid®
Stellungnahme von	Prof. Dr. Hermann Einsele, Universitätsklinikum Würzburg u. Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Hermann Einsele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p style="text-align: center;"><b>Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Pomalidomid</b></p> <p style="text-align: center;"><b>veröffentlicht am 2. Dezember 2013</b></p> <p style="text-align: center;"><b>Vorgangsnummer 2013-09-01-D-075</b></p> <p style="text-align: center;"><b>IQWiG Bericht Nr. 195</b></p>	<p>Die hier zusammengefassten Punkte werden jeweils in den folgenden Abschnitten einzeln adressiert.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Hermann Einsele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>1. Zusammenfassung</li><li>2. Einleitung</li><li>3. Stand des Wissens</li><li>4. Dossier und Bewertung von Pomalidomid (Imnovid®)<ul style="list-style-type: none"><li>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</li><li>4. 2. Endpunkt Überlebenszeit</li><li>4. 3. Endpunkt Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</li><li>4. 4. Endpunkte Nebenwirkungen</li><li>4.5. Endpunkt Lebensqualität</li></ul></li><li>5 Ausmaß des Zusatznutzens</li></ul>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Hermann Einsele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Pomalidomid (Imnovid®) wird im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) durchgeführt. Pomalidomid ist zugelassen für Patienten mit progredientem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer sieht in den Studiendaten für Pomalidomid den Beleg eines erheblichen Zusatznutzens. Meine Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pomalidomid ist ein sehr wirksames und gut verträgliches Präparat für Patienten mit progredientem Multiplem Myelom nach Behandlung mit Bortezomib und Lenalidomid.</li><li>• Die Überlebenszeit wird statistisch signifikant und klinisch relevant verlängert. Die statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um 1,8 Monate geht auch mit einer Verbesserung des Performance Scores einher.</li><li>• Unter Therapie mit Pomalidomid treten Nebenwirkungen auf, die aber klinisch wenig signifikant und gut kontrolliert sind.</li></ul>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Hermann Einsele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Multiple Myelom ist die zweithäufigste Hämatologische Neoplasie und durch eine monoklonale Plasmazellvermehrung charakterisiert. Durch die Verdrängung der normalen Blutbildung im Knochenmark kommt es vor allem zu Anämie und anderen Zytopenien, die bei den meisten Patienten auftretende vermehrte Produktion kompletter und inkompletter monoklonaler Immunglobuline führt zu Infektionsanfälligkeit, Hyperviskositätssymptomatik und Verschlechterung der Nierenfunktion. Zusätzlich tritt durch Freisetzung bestimmter Bodenstoffe durch die Plasmazellen eine Aktivierung von Osteoblasten und damit eine Destruktion des Knochens auf (bei etwa 75% der Patienten).</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Hermann Einsele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Derzeit wird das multiple Myelom erst beim Auftreten von sogenannten CRAB-Kriterien behandelt, d.h. es muss zum Auftreten von Endorganschädigungen durch das Multiple Myelom gekommen sein.</p> <p>Die Primärtherapie des jüngeren Patienten beinhaltet eine Induktionstherapie, welche zumindest eine der neuen Substanzen (Bortezomib, Thalidomid und/oder Lenalidomid) umfasst, gefolgt von einer Stammzellmobilisierungsbehandlung und anschließender einfacher oder Tandem-Hochdosistherapie gefolgt jeweils von einer oder 2 Stammzelltransplantationen. Aktuelle Studien zeigen zunehmend die Bedeutung der Konsolidierungs- und Erhaltungstherapie nach Stammzelltransplantation. Dies aber bedeutet, dass ein Großteil der jüngeren Patienten bereits im Rahmen der Primärbehandlung mit fast allen neuen Substanzen behandelt wird. In den letzten Jahren hat sich die Prognose vor allem des jüngeren Patienten mit Multiplem Myelom deutlich gebessert, dazu haben zum einen die Hochdosistherapie mit autologer Stammzelltransplantation, aber auch die neuen Substanzen (Bortezomib, Thalidomid, Lenalidomid) erheblich beigetragen.</p> <p>Trotzdem ist bei den meisten dieser Patienten das Multiple Myelom nicht heilbar. Bei der überwiegenden Mehrzahl auch der jüngeren Patienten, die dann zum Teil erheblich vortherapiert sind, tritt ein Rückfall</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Hermann Einsele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Erkrankung nach meist 2 -4 Jahren auf.</p> <p>Beim nicht transplantations-geeigneten Patienten hat sich die Prognose in den letzten Jahren ebenfalls erfreulicherweise gebessert, vor allem durch den Einsatz der neuen Substanzen (Bortezomib, Thalidomid, Lenalidomid) , welche entweder in Kombination mit einem Corticosteroid oder mit Corticosteroid und Melphalan bei diesen Patienten eingesetzt wurden. Aktuelle Studien belegen vor allem den Vorteil des Verzichtes auf klassische Chemotherapeutika und den langfristigen Einsatz von neuen Substanzen in Kombination mit Steroiden bis zum Progress.</p> <p>Bei allen älteren Patienten, die dann meist auch mit einer der neuen Substanzen behandelt wurden, kommt es nach etwa 1-2 Jahren zum Rückfall der Erkrankung.</p> <p>Im Rezidiv oder bei Refraktarität werden Substanzen eingesetzt, die in der Erstlinientherapie nicht verwendet wurden. Bei längerer Therapiepause kann auch eine der initial wirksamen Substanzen erneut eingesetzt werden. Für progrediente Patienten, die sowohl Bortezomib als auch Lenalidomid erhalten haben, gibt es keine Standardtherapie.</p> <p>Aufgrund zunehmender genetischer Instabilität, neuer Mutationen, Selektion von resistenten Tumorzellklonen wird das Multiple Myelom unter Therapie zunehmend therapierefraktärer und aggressiver. Außerdem schränken die kumulative Toxizität der Vortherapie, die fortschreitende Knochenmarkinsuffizienz und die Immunparalyse, wie auch die sich häufig verschlechternde Nierenfunktion die Behandlungsmöglichkeiten des Patienten mit Bortezomib- und Lenalidomid vorbehandelten</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Hermann Einsele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Myelompatienten ein.</p> <p>Eine Verlängerung der progressionsfreien oder der Gesamt-Überlebenszeit wurde bisher für keine Substanz nach Bortezomib und Lenalidomid nachgewiesen.</p> <p>Pomalidomid ist eine neue Substanz aus der Gruppe der immunmodulatorischen Substanzen mit guter Wirksamkeit bei Patienten mit fortgeschrittenem Multiplem Myelom. Randomisierte Studien zeigen die Wirksamkeit bei erheblich vorbehandelten Patienten.</p> <p><b>4. Dossier und Bewertung von Pomalidomid</b></p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist eine internationale, randomisierte, offene, multizentrische, Phase III Studie bei 455 Patienten im Rezidiv oder bei Refraktärität nach Therapie mit Bortezomib und Lenalidomid. Patienten wurden 2:1 zugunsten des Pomalidomid-Arms randomisiert. Ein Crossover (d.h. Wechsel von dem Standard in den experimentellen Arm mit Pomalidomid) war im Protokoll möglich.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Nach der derzeit gültigen Verfahrensordnung legt der G-BA bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie fest, sondern bewertet das Ausmaß des Zusatznutzens ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudie. In dieser Studie war hochdosiertes Dexamethason die Vergleichstherapie. Patienten im Kontrollarm erhielten 480 mg Dexamethason innerhalb eines Zyklus von 4 Wochen, ältere Patienten (&gt;75 Jahre) erhielten 240 mg.</p> <p>Hochdosiertes Dexamethason ist auch heute eine akzeptable Vergleichstherapie. Im Pomalidomidarm wurde die zwischenzeitlich für andere immunmodulatorische Substanzen (Thalidomid u. vor allem Lenalidomid) als am besten verträglich und wirksam Dosis definierte an Dexamethason von 40mg 1mal pro Woche für Patienten bis 75 Jahre und 20mg einmal pro Woche bei Patienten über 75 Jahre in Kombination mit Pomalidomid eingesetzt.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Zum Zeitpunkt der im Studienprotokoll geplanten finalen Analyse des</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>4. 2. Endpunkt Überlebenszeit</b></p> <p>Das Gesamtüberleben ist ein wichtiger Endpunkt für den Lenalidomid- und Bortezomib- vorbehandelten Patienten mit progredientem multiplen Myelom. Die Erkrankung ist meist unheilbar und wird unter Therapie aufgrund der genetischen Instabilität, neuer genetischer Veränderungen und der Selektion behandlungsresistenter Klone zunehmend aggressiver mit zum Teil extramedullärer Erkrankung und Plasmazellleukämie. Diese zunehmenden Veränderungen der Biologie der Erkrankung führen auch dazu, dass Rückfälle des Multiplen Myeloms in immer kürzeren Abständen auftreten und die Erkrankung zunehmende Therapierefraktärität aufweist. Durch die intensive Vorbehandlung, die kumulative Toxizität (Neuropathie, Knochenmarkinsuffizienz, etc. ), aber auch die krankheitsbedingte Immunschwäche und häufige Nierenfunktionsstörungen, sowie Knochenveränderungen verschlechtert sich der Allgemeinzustand zunehmen und weitere krankheitsbedingte Komplikationen wie Knochenbrüche und Schmerzen, Infektionen, Leistungsschwäche, Müdigkeit und auch den Patienten belastende extramedulläre Manifestationen beeinträchtigen Lebensqualität und Therapiefähigkeit. Daher sind diese Patienten mit einer schlechten Prognose behaftet (9 Monate Überlebenszeit), so dass &gt;5 Monate Überlebenszeit Gewinn (Überlebenszeit 14,8 bzw. 14,9 Monate in den Pomalidomidstudien) bei vergleichsweise guter Lebensqualität einen erheblichen Fortschritt darstellen. Der angegebene Hazard Ratio von 0,53 lässt sogar eine Verdoppe-</p>	<p>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.</p> <p>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%.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lung der Überlebenszeit erwarten.</p> <p><b>4. 3. Endpunkt Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</b></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Das progressionsfreie Überleben stellt gerade für den Patienten/in mit fortgeschrittenem Multiplen Myelom einen relevanten Endpunkt dar. Zwar ist häufig nur der signifikante Anstieg des Paraproteins der Trigger zur Definition eines Progresses, aber gerade bei erheblich vorbehandelten und in ihrer Krankheit fortgeschrittenen Patienten geht der laborchemische Progress rasch mit erheblichen Komplikationen und Verschlechterung der Lebensqualität einher, welche durch das Auftreten von Anämie (mit Leistungsknick/Leistungseinschränkung) Müdigkeit, Nierenfunktionseinschränkungen, Infektionen, Knochenschmerzen, Hypokalziämie und Blutungskomplikationen (durch Knochenmarkinsuffizienz plus Paraproteinämie ausgelöst) gekennzeichnet sind. So wurde auch in der Studie MM-003 eine signifikante Verschlechterung der Lebensqualität bei progredienten Patienten beobachtet. Aus diesem Grunde sehe ich in der signifikanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Pomalidomid/Dexamethason-Arm vs. Hochdosis-Dexamethason-Arm eine patientenrelevante Verbesserung der Therapieoptionen für Patienten mit fortgeschrittenem Multiplen Myelom.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt Komponente „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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>4. 4. Endpunkte Nebenwirkungen</b></p> <p>Erfreulicherweise war die Abbruchrate in beiden Studienarmen gering, was den hohen Bedarf und Patientenwunsch nach zusätzlicher Behandlung auch im Stadium der Refraktärität gegenüber den beiden „neuen“ Substanzen Bortezomib und Lenalidomid unterstreicht. Außerdem lässt dies auch auf eine relativ gute Verträglichkeit der Therapie schließen. Bis auf die geringfügig häufigeren unerwünschten Ereignisse der Grade 1 / 2 im Interventionsarm ist die Häufigkeit an Nebenwirkungen in beiden Armen vergleichbar, so dass kein zusätzlicher Schaden durch Pomalidomid/Dexamethason versus Hochdosis-Dex festzustellen ist.</p> <p>Etwas spezifischer zu einigen der genannten Nebenwirkungen: die signifikant häufigeren Neutropenien Grade 3 / 4 unter Pom/LD-Dex sind eine für den Hämatologen/Onkologen gut beherrschbare Nebenwirkung (Wachstumsfaktoren/antibiotische Prophylaxe ggf. Dosismodifikation). Die geringe Zahl der Todesfälle in Folge einer Infektion unter Pomalidomid spricht dafür, dass die Infektionen überwiegend gut behandelt werden konnten außerdem war die Inzidenz der Infektionen Grad 3 / 4 nicht signifikant unterschieden in den beiden Armen. Eine Erklärung für die geringere Rate an Neutropenien und febrilen Neutropenien im Hochdosis-Dexamethason-Arm besteht auch in der Stimulation der Myelopoese durch hohe Dexamethasondosien (Anstieg der neutrophili-</p>	<p>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.</p> <p>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 Studienar-</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>len Granulozyten) und dem entzündungshemmenden Einfluss der hochdosierten Steroide (geringer oder abgeschwächter Fieberanstieg unter Dexamethason). Infektionen stellen v.a. bei Patienten mit fortgeschrittenem MM die mit Abstand häufigste Todesursache dar, so dass die geringe Rate an Infekt-bedingter Mortalität in beiden Studienarmen gegen eine schwere Beeinträchtigung der Infektabwehr oder induzierte Infektschwäche durch die Pomalidomid/LD-Dex Therapie spricht. Ein positiver Effekt des Pomalidomid ist seine stimulierende Wirkung auf die Erythropoese, die auch zu einer Verminderung der Transfusionshäufigkeit in der früheren Phase der Behandlung im Pomalidomid-Arm führte.</p> <p><b>4. 5. Endpunkt Lebensqualität</b></p> <p>Bei der Bewertung der Lebensqualität in beiden Studienarmen muss zunächst die erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität unter der Standardtherapie mit HD-Dexamethason hervorgehoben werden (Obstipation, ausgeprägte Schlafstörungen, erhebliche psychische Alterationen mit z.T. Depressionen oder auch manischen Zügen, Schwäche der Skelettmuskulatur, Stoffwechsel – und Elektrolytentgleisungen. Fast jeder Myelompatient empfindet diese HD-Dexamethasontherapie als extrem belastend, so dass regelmäßig Dosisreduktionen durchgeführt werden müssen. Das rasche Ansprechen des Multiplen Myeloms auf die Pomalidomid/Dexamethasontherapie mit Rückbildung der ausgeprägten Kranheits-assoziierten Symptome führte in früheren Behand-</p>	<p>men (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.</p> <p>Bei der Bewertung der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen sind die methodischen Limitationen der Studie zu berücksichtigen, insbesondere das hohe Verzerrungspotential aufgrund der fehlenden Verblindung.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtschau der Nebenwirkungen sind die Häufigkeiten der UE im Allgemeinen zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, bei unterschiedlichen therapiespezifischen Schwerpunkten im Nebenwirkungsprofil.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lungszyklen zu einem Hinweis auf Verbesserung der Lebensqualität. Die signifikante Verzögerung der Progression im Pomalidomid/Dexamethason-Arm trägt auch zu einem längeren Erhalt der Lebensqualität im Vergleich zum HD-Dexamethason bei, da in diesem Arm die Progression rascher eintritt und so eine Verstärkung der krankheitsassoziierten Symptome (Knochenschmerzen, Anämie, Infektionsneigung etc.) schneller auftritt mit einer entsprechenden Reduktion der Lebensqualität.</p> <p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Pomalidomid ist eine neue, wirksame immunmodulatorische Substanz und im Vergleich zu den bisher zur Verfügung stehenden immunmodulatorischen Medikamenten (Thalidomid, Lenalidomid) besser verträglich. Die Nebenwirkungen waren nicht signifikant ausgeprägter als im Kontrollarm (HD-Dexamethason) und alle gut beherrschbar. Pomalidomid stellt für Patienten mit fortgeschrittenen Multiplen Myelom eine wirkliche Verbesserung der therapeutischen Optionen dar, mit einer für diese Krankheitssituation klinisch, relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens und Symptomlinderung.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt sich für Pomalidomid eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapie relevanten Nutzens, insbesondere eine moderate Verlängerung der Lebensdauer.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Hermann Einsele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Hermann Einsele, Med. Klinik und Poliklinik II in Würzburg erstellt.</i>	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.

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

### 5.11 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.12.2013
Stellungnahme zu	Pomalidomid / Imnovid®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin <i>Dr. Andrej Rasch / Dr. Ch.-Markos Dintsios</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 02. Dezember 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Webseite die von ihm erstellte Nutzenbewertung zusammen mit der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) erstellten Bewertung zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und zu den Therapiekosten für das Orphan-Medikament Pomalidomid (Imnovid®) veröffentlicht. Pomalidomid ist in Kombination mit Dexamethason zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidivierten oder refraktären multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. Bislang gibt es in Deutschland keine für diese Indikationen zugelassenen Medikamente.</p> <p>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. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Beim multiplen Myelom handelt es sich um eine maligne Erkrankung des Knochenmarks, die durch eine Vermehrung monoklonaler Plasmazellen gekennzeichnet ist. Es macht etwa 10 % aller hämatologischen Neoplasien aus, mit ca. 28.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Europa und einem medianen Erkrankungsalter von 65 Jahren. Die Symptome sind unspezifisch, häufig sind Müdigkeit, Knochenschmerzen, Infektneigung, Gewichtsverlust. Die Erkrankung ist nicht heilbar und das 5-Jahres Überleben liegt nach EMA bei 40-50 %.</p> <p>Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Pomalidomid basiert auf der Zulassungsstudie CC-4047-MM-003, einer multizentri-</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schen, randomisierten, offenen Phase-III-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierten oder refraktären multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Grundlage der Bewertung sind die Zulassungsstudien. Der Hersteller beansprucht einen erheblichen Zusatznutzen. Über das Ausmaß des Zusatznutzens entscheidet der G-BA in seiner noch ausstehenden Beschlussfassung.</p>	
<p><b>G-BA Bewertung</b></p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS), basierend auf den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) und beurteilt durch eine unabhängige Auswertungsstelle (Independent Response Adjuication Committee, IRAC). Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Ansprechen (Gesamt, objektiv, Dauer, Zeit bis), klinisches Ansprechen, Lebensqualität und Sicherheit.</p> <p>Berücksichtigt wurden in der Nutzenbewertung durch den G-BA laut dem Abschnitt 2.5.1.: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Knochenschmerzen, körperliche Funktionsfähigkeit (ECOG-PS), Lebensqualität und Sicherheit.</p> <p>Hinsichtlich der Wertigkeit des primären Endpunktes PFS, handelt es sich jedoch laut G-BA um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Endpunktkategorien (Mortalität und Morbidi-</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tät) zusammensetzt. Er sei aufgrund seiner Zusammensetzung verschiedener Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Relevanz und Schwere in seiner Patientenrelevanz fraglich und für eine Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht geeignet. Dies ist nach Auffassung des vfa nicht nachvollziehbar, da dieser Endpunkt laut der Darstellung in Tabelle 15 das geringste Verzerrungspotenzial aufweist. Eine Nichtberücksichtigung von PFS ist vor dem Hintergrund der zuletzt erfolgten Nutzenbewertungen (insb. für Orphan Drugs) auch insoweit inkonsistent, da dieser Endpunkt in diesen Verfahren bzw. in ähnlich gelagerten Fällen in die Bewertung offensichtlich eingeschlossen wird.</p> <p>Folgende Endpunkte wurden gänzlich aus der Bewertung ausgeschlossen: Time To Progression, Complete Response, Very Good Partial Response, Partial Response, Duration of Response, Erhöhung des Hb-Wertes, Verbesserung der Nierenfunktion. Insbesondere für den Bereich der Response-bezogenen Endpunkte gilt dieselbe nicht nachvollziehbare fehlende Verfahrenskonsistenz, die diese Endpunkte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung ausdrücklich nicht aus der Auswertung ausgeschlossen waren. Ebenso intransparent verbleiben die Gründe für den Ausschluss der o.g. Endpunkte. Der G-BA belässt die inhaltliche Würdigung der Patientenrelevanz der Endpunkte bei der übergreifenden Aussage: „Bei diesen Endpunkten handelt es sich um nicht validierte Surrogatparameter, die angesichts der zur Verfügung stehenden patientenrelevanten Endpunkte nicht berücksichtigt wurden.“ Diese Argumentation bei der Begründung des Ausschlusses von Endpunkten aus der Nutzenbewertung ist nach Auffassung des vfa deutlich unzureichend und steht in keinem Verhältnis zu den Anforderungen an die pharmazeutischen Unternehmen, um das Ausmaß des Zusatznutzens nachzuweisen.</p>	<p>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.</p>
<p>Auch diesmal hat der G-BA seine Aussage zum Zusatznutzen sowie die</p>	<p>Die Argumente wurden gewürdigt, hatten jedoch keine Konsequenzen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hierzu maßgeblichen Bewertungsgrundlagen dem Leser seines Bewertungsberichtes vorenthalten. Hierdurch wird die Stellungnahme zur G-BA-eigenen Bewertung deutlich erschwert. Dem Ergebnis der Prüfung des G-BA zu den bereits bei früheren Stellungnahmeverfahren in diesem Zusammenhang geäußerten Bedenken (wie z.B. im Stellungnahmeverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin) kann nach Auffassung des vfa nicht gefolgt werden. Der G-BA weist diese Einwände als unbegründet ab und verweist auf den Sinn und Zweck des nach § 35a Abs. 3 Satz 2 iVm § 92 Abs. 3a SGB V durchzuführenden schriftlichen und mündlichen Stellungnahmeverfahrens (Quelle: Zusammenfassende Dokumentation zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Brentuximab Vedotin). Hierzu heißt es laut G-BA: „Nach der Gesetzesbegründung zu § 92 Abs. 3a SGB V dient das Stellungnahmeverfahren in erster Linie dazu sicherzustellen, dass die Sachkenntnis der pharmazeutischen Hersteller, der Apotheker sowie der Sachverständigen der besonderen Therapierichtungen berücksichtigt wird (BT-Drs. 13/7264 S. 64). Das Verfahren dient damit vorrangig dem öffentlichen Interesse, über die Sachkunde der Mitglieder des G-BA hinaus die Sachkenntnis Dritter bei der Ermittlung des der Normsetzung zu Grunde liegenden Entscheidungssachverhaltes und zur Erleichterung der vorzunehmenden Abwägungsprozesse einzubeziehen“. In der zur Anhörung gestellten Nutzenbewertung hat der G-BA nach seiner Auffassung „das für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens relevante wissenschaftliche Erkenntnismaterial (Zulassungsstudien) methodengerecht ausgewertet und sich dabei auch eingehend mit der für die Bewertung der therapeutischen Bedeutung des gesetzlich fingierten Zusatznutzens insbesondere erforderlichen Fragestellung der Beeinflussung von patientenrelevanten Endpunkten eingehend befasst.“ Auf dieser Grundlage seien die stellungnahme-berechtigten Personen und Organisationen in zweckentsprechender Weise in die Lage versetzt, „zu einer Bewertung</p>	<p>für die Bewertung des Zusatznutzens durch den G-BA.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>des Ausmaßes des Zusatznutzens von Brentuximabvedotin entsprechend den in § 5 Abs. 7 AM-NutzenV festgelegten Quantifizierungsstufen Stellung zu nehmen.“</p> <p>Zum Vorgehen des G-BA bei Orphan Drugs ist jedoch festzuhalten, dass die vom G-BA erstellte Nutzenbewertung wiederholt eher dem Charakter einer deskriptiven Ergebniswiedergabe mit einer methodisch-kritischen Auseinandersetzung zu dem vom Hersteller eingereichten Dossier entspricht und damit nicht den Sinn des §7 AM-NutzenV wiedergibt, wonach bei der Nutzenbewertung zu prüfen ist, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist (laut Gesetz bei Orphan Drugs immer gegeben) sowie welcher Zusatznutzen für welche Patientengruppen in welchem Ausmaß belegt ist, wie die vorliegende Evidenz zu bewerten ist und mit welcher Wahrscheinlichkeit der Beleg jeweils erbracht wird (laut Gesetz bei Orphan Drugs auch immer gegeben).</p> <p>Insbesondere widerspricht nach Auffassung des vfa die gängige Bewertungspraxis zu den Arzneimitteln für seltene Leiden den Intentionen des Gesetzgebers hinsichtlich des Stellenwertes von vorgesehenen schriftlichen und mündlichen Anhörungen nach §7 Abs.1 AM-NutzenV. In der Begründung zur AM-NutzenV heißt es demnach: „Die Anhörung erfolgt auf der Grundlage der Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 1 schriftlich und mündlich. Die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 1 enthält wie auch das Dossier des Unternehmers eine Zusammenfassung der Ergebnisse. Diese Zusammenfassungen bilden die maßgebliche Entscheidungsgrundlage für den Gemeinsamen Bundesausschuss. Für alle Beteiligten ist damit absehbar, ob der Auffassung des Unternehmers zum Zusatznutzen des Arzneimittels, zur Validität der vorgelegten Unterlagen und zur Einstufung eines Zusatznutzens gefolgt wird. Eine Anhörung auf der Grundlage eines Beschlussentwurfes des Gemeinsamen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bundesausschusses ist damit nicht erforderlich.“ Die schriftliche und mündliche Anhörung dient somit nicht nur dazu, die Sachkenntnis Dritter einzubeziehen, sondern auch um die notwendige Verfahrenstransparenz zu gewährleisten. Insbesondere ist hierbei die Möglichkeit einer Stellungnahme zu einer Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens entsprechend den in § 5 Abs. 7 AM-NutzenV festgelegten Quantifizierungsstufen eingeschränkt. Folglich ist auch zu hinterfragen, ob eine Anhörung auf der Grundlage eines Beschlussentwurfes im Sinne des Gesetzgebers als nicht mehr erforderlich angesehen werden kann. Insbesondere ist aus der Nutzenbewertung nicht ersichtlich, ob der Auffassung des Unternehmers zum Ausmaß des Zusatznutzens gefolgt wird.</p>	

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

keine Stellungnahme

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

## **hier: Wirkstoff Pomalidomid**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 13. Januar 2014  
von 10.08 Uhr bis 11.33.Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH**:

Frau Briswalter

Herr Dr. Stross

Herr Schindler

Herr Völkl

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Biotest AG**:

Frau Dr. Aigner

Herr Rübesam

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH**:

Herr Dr. Fleischmann

Herr Dr. Wirth

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Pharma GmbH**:

Herr Dr. Erdmann

Frau Reim

Angemeldeter Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Ludwig

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI)**:

Frau Lietz

Herr Dr. Lewis

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Heidelberg**:

Herr Prof. Dr. Goldschmidt

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Tübingen**:

Frau Dr. Weisel

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Würzburg**:

Herr Prof. Dr. Einsele

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Dintsios

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.08 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur Anhörung Pomalidomid. Wir haben es mit einer Orphan Drug zu tun. Grundlage der heutigen mündlichen Anhörung und des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens waren zum einen die Dossierbewertung, die durch die Fachberatung Medizin des hiesigen Hauses angestellt wurde, und dann die Bewertung des IQWiG hinsichtlich der Patientenzahlen etc. pp. Wir haben eine ganze Reihe von Stellungnahmen; wir haben heute auch eine ganze Reihe von Anhörungen. Vor diesem Hintergrund will ich ohne große Umschweife in diese Anhörung einführen.

Wir haben Stellungnahmen von Celgene GmbH, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von Biotest AG, vom BPI, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von Janssen-Cilag, von der medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, von Pierre Fabre Pharma GmbH, von den Universitätskliniken Tübingen und Heidelberg, vom Universitätsklinikum Würzburg, von der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom und vom vfa.

Zur heutigen Anhörung sind als Teilnehmer angemeldet Frau Briswalter, Herr Dr. Stross, Herr Schindler und Herr Völkl von Celgene, Frau Dr. Aigner und Herr Rübesam von Biotest, Herr Dr. Fleischmann und Herr Dr. Wirth von Janssen, Herr Dr. Erdmann und Frau Reim von medac, Herr Professor Ludwig von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Frau Lietz und Herr Dr. Lewis vom BPI, Herr Professor Wörmann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Herr Professor Goldschmidt vom Universitätsklinikum Heidelberg, Frau Dr. Weisel vom Universitätsklinikum Tübingen, Herr Professor Einsele vom Universitätsklinikum Würzburg, Herr Dr. Dintsios und Herr Dr. Rasch, beide vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir sollten diese Anhörung damit beginnen, dass wir zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer, also Celgene, Gelegenheit geben, entsprechende Einwendungen gegen die Dossierbewertung geltend zu machen oder zu Anregungen aus der Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Dann würden wir auch den anderen Stellungnehmern Gelegenheit geben, das im Bedarfsfall noch zu ergänzen. Es ist nicht erforderlich – und ich bitte auch darum –, dass man noch einmal alles herunterbetet, weil die schriftliche Stellungnahme ja allen Beteiligten bekannt ist.

Ich weise noch einmal darauf hin – die meisten von Ihnen kennen es schon –, dass wir wie üblich Wortprotokoll führen. Deshalb meine ganz herzliche Bitte: Mikrofone benutzen und jeweils, bevor Sie Ihren Wortbeitrag hier abgeben, die Institution bzw. das Unternehmen benennen, für das Sie sprechen. Wir haben heute ein kleines Problem. Die zweite Reihe hat keine Mikrofone zur Verfügung, weil wir ein technisches Problem mit Störungen haben, die die Mikrofone verursachen. Wir müssten also entweder versuchen, sehr laut zu sprechen, oder ein Mikrofon nach hinten reichen oder kurzfristig die Plätze tauschen. Das ist ein bisschen umständlich, aber es ist halt wie immer: Wenn die Technik funktionieren soll, dann funktioniert sie nicht.

So viel zur Einführung. Wer möchte für den PU beginnen? – Herr Völkl, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Völkl (Celgene):** Guten Morgen an Sie alle und vielen Dank für die Möglichkeit, hier Stellung nehmen zu dürfen. Ich erlaube mir, das aus Sicht von Celgene zu tun. Eingangs möchte ich kurz meine Kollegen vorstellen. Heute in der Anhörung sind dabei: Frau Stephanie Briswalter – sie ist Gesundheitsökonomin und hat bei Celgene die Dossierleitung inne –, Herr Dr. Leonhard Stross, der für den medizinischen Part des Dossiers verantwortlich ist, und Herr Thomas Schindler, der die Statistik in unserem Hause verantwortet. Mein Name ist Martin Völkl, ich bin Leiter der Abteilung Market Access & Public Affairs.

Wir möchten an dieser Stelle – darum wurde ja gebeten – nicht im Detail wiederholen, was im Dossier und in der Stellungnahme schon ausreichend vorgebracht wurde. Von daher konzentrieren wir uns gerne auf einige wesentliche Aspekte, die aus unserer Sicht für die Bewertung von Pomalidomid von entscheidender Bedeutung sind und in jedem Falle in die Entscheidung über das Ausmaß des Zusatznutzens dieses Produktes einfließen sollten.

Pomalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason ist für die Behandlung des rezidierten oder refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten zugelassen, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben. Beim multiplen Myelom handelt es sich um eine für die meisten Patienten unheilbare Erkrankung, die durch eine Vermehrung monoklonaler entarteter Plasmazellen gekennzeichnet ist. Da auch die aktuellen Therapieregime im Allgemeinen nicht in der Lage sind, die Tumorzellen zu eliminieren, kommt es auch nach erfolgreichem Ansprechen auf eine gegebene Therapie in der Regel zu einem Rezidiv. Die wiederkehrenden Rezidive treten dabei mit der Zeit in immer kürzeren Abständen auf, und die Patienten werden refraktär auf die in den jeweiligen vorherigen Therapielinien verabreichten Therapieregime. Unbehandelt versterben 50 Prozent der neu diagnostizierten Myelom-Patienten innerhalb eines halben Jahres. Die Einführung der Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation sowie der sogenannten neuen Substanzen Thalidomid, Bortezomib und Lenalidomid haben das mediane Gesamtüberleben deutlich erhöht, sodass es nun bei etwa fünf Jahren liegt. In der Krankheitsphase, für die Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason zugelassen ist – also nach einer Vorbehandlung mit Bortezomib und Lenalidomid –, sehen sich die Patienten einer sehr schlechten Prognose ausgesetzt. Unbehandelt haben diese Patienten noch eine Lebenserwartung von circa drei Monaten. Es besteht daher ein hoher Behandlungsbedarf, der von Pomalidomid als erstem in dieser Indikationsstellung bei multiplen Myelom zugelassenen Arzneimittel gedeckt wird.

Pomalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason zeigte in der pivotalen Zulassungsstudie MM-003 ein medianes Gesamtüberleben von 12,7 Monaten. Im Vergleich zum Kontrollarm mit hoch dosiertem Dexamethason konnte damit ein Überlebensvorteil von 4,6 Monaten gezeigt werden. Eine aktuelle Folgeauswertung nach längerer Nachbeobachtungszeit bestätigte den signifikanten Überlebensvorteil von nunmehr genau 5 Monaten mit konkret 13,1 Monaten im Interventionsarm gegenüber 8,1 Monaten im Kontrollarm, und dies trotz eines Cross-overs von circa 56 Prozent der Patienten aus dem Kontrollarm.

Wir folgen dem Gemeinsamen Bundesausschuss in seiner Nutzenbewertung, dass das Sicherheitsprofil im Hinblick auf die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse zwischen Interventions- und Kontrollarm vergleichbar ist. Die Kombination von Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason weist ein akzeptables und gut handhabbares Nebenwirkungsprofil auf, welches überwiegend hämatologischer Art ist und den Erfahrungen aus den Phase-II-Studien entspricht.

Die Frequenz von therapieassoziierten unerwünschten Ereignissen war in beiden Armen vergleichbar. Die unerwünschten Ereignisse traten überwiegend in frühen Behandlungszyklen auf. Inzidenz und Häufigkeit nahmen mit der Zeit ab. Die unerwünschten Ereignisse konnten dabei durch Dosismodifikationen oder Dosisunterbrechungen sowie symptomkontrollierende Maßnahmen gut überwacht und unter Kontrolle gebracht werden. Zur fortlaufenden Monitorierung von Nebenwirkungen haben wir ein umfassendes und mit den Zulassungsbehörden abgestimmtes Risikominimierungsprogramm etabliert, ebenso ein globales Pharmakovigilanzsystem und Studienprogramm, welches uns frühzeitig Signale auch zu solchen Nebenwirkungen sendet, die gegenwärtig noch nicht aufgetreten sind.

Sehr wichtig ist aus unserer Sicht, dass der gezeigte Überlebensvorteil mit einem Erhalt der Lebensqualität verbunden ist. Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte dabei unter Verwendung von standardisierten und validierten Instrumenten der Lebensqualitätsmessung. In einzelnen Kategorien und in frühen Phasen der Behandlung zeigte sich sogar eine Verbesserung der Lebensqualität. In die gleiche Richtung zielt auch das Studienergebnis, das für einen höheren Anteil an Patienten unter Pomalidomid im Vergleich zum Startzeitpunkt der Zulassungsstudie eine Verbesserung des physischen Zustandes und des allgemeinen Wohlbefindens sowie der Aktivitäten des alltäglichen Lebens aufzeigt.

Schließlich möchte ich noch auf den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ zu sprechen kommen. Die Patientenrelevanz dieses pivotalen Endpunktes der Pomalidomid-Zulassungsstudie zeigt sich nicht nur in den Festlegungen durch Zulassungsbehörden, in der Literatur und in Guidelines oder auch Bewertungsberichten von HTA-Organisationen, sondern auch in dem Befund, dass eine Progression die Lebensqualität reduziert. Je weiter das Fortschreiten der Erkrankung also verzögert werden kann, desto länger kann die Lebensqualität erhalten werden.

Zusammenfassend möchte ich schlussfolgern, dass der in unserer Studie gezeigte Gewinn von fünf Monaten an Überlebenszeit in der betrachteten Indikation bei Erhalt der Lebensqualität und einem akzeptablen und gut handhabbaren Nebenwirkungsspektrum für Patienten einen erheblichen therapeutischen Fortschritt für die Zielpopulation darstellt, der es aus unserer Sicht rechtfertigt, mit einem erheblichen Zusatznutzen bewertet zu werden. Mit diesem Satz möchte ich mein Eingangsstatement schließen und bedanke mich noch einmal bei Ihnen, Herr Vorsitzender, für diese Möglichkeit der Eröffnung von unserer Seite.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Völkl. – Ich frage jetzt in die Runde: Gibt es zu diesem Einleitungsstatement schon konkrete Fragen? – Bitte schön, Frau Zentner.

**Frau Dr. Zentner:** Weil Sie das jetzt sehr schön ausführlich dargestellt haben, möchte ich gerne gleich eine Frage klären, die eine Diskrepanz zu dem Cross-over für mich aufgeworfen hat. Sie sprachen jetzt von 56 Prozent Cross-over, in der Nutzenbewertung ist von 30 Prozent die Rede. Wie kommt es zu dieser Diskrepanz?

Meine zweite Frage dazu ist: Habe ich es richtig verstanden, dass die Patienten in der Kontrollgruppe, die einen Progress hatten, isoliert in die Monotherapie Pomalidomid wechseln konnten und eben ohne Dexamethason weiterbehandelt wurden? Vielleicht können Sie mich darüber aufklären.

**Herr Dr. Stross (Celgene):** Die Diskrepanz bei den Cross-over-Zahlen kommt daher, dass nach der initialen Auswertung des progressionsfreien Überlebens nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von vier Monaten noch zwei weitere Auswertungszeitpunkte erfolgten. Die mediane Nachbeobachtungszeit von vier Monaten ist der Zeitpunkt, auf dem die Zulassung basiert und auf dem auch hauptsächlich unser Nutzenbewertungsdossier basiert. Es folgte dann eine Nachbeobachtung nach medianen zehn Monaten. Das war die finale Auswertung des Gesamtüberlebens. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Cross-over-Rate 50 Prozent. Es gab noch eine weitere Nachbeobachtung, die im Dezember auf dem Jahreskongress der amerikanischen Gesellschaft für Hämatologie präsentiert wurde, nach einer Nachbeobachtungszeit von medianen 15,4 Monaten; zu diesem Zeitpunkt betrug die Cross-over-Rate 56 Prozent.

Zu Ihrem zweiten Punkt. Sie haben ganz recht: In der ersten Phase der Studie – etwa bis zum Erreichen der Überlegenheit im primären Endpunkt – konnten die Patienten bei einem Progress unter Hochdosis-Dexamethason in eine Begleitstudie wechseln, in der sie dann mit Pomalidomid als Monotherapie weiterbehandelt wurden. Nachdem Pomalidomid im primären Endpunkt und auch im Overall Survival eine Überlegenheit gezeigt hatte, hat das Independent Data Monitoring Committee empfohlen, alle Patienten des Kontrollarmes mit Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason weiterzubehandeln. Es gibt also quasi zwei Phasen des Cross-overs: die eine vor dem Erreichen des primären Endpunktes in die Monotherapie und anschließend vom Kontrollarm in den Interventionsarm.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das Ihre Frage, Frau Zentner? – Nein, dann stellen Sie Ihre Nachfrage. Dann Herr Müller, Herr Mayer, Herr Wörmann, Frau Müller.

**Frau Dr. Zentner:** Ich habe dazu eine kurze Nachfrage. Können Sie noch einmal sagen, in welchem zeitlichen Zusammenhang dieses gestaffelte Cross-over stattfand?

**Herr Dr. Stross (Celgene):** Bis zum Erreichen des primären Endpunktes, des progressionsfreien Überlebens, was ja im September 2012 nach medianen vier Monaten Nachbeobachtungszeit erreicht war, konnten die Patienten in die Begleitstudie wechseln, in die MM-003/C-Studie. Nach der Empfehlung des Data Monitoring Committees aufgrund der nachgewiesenen Überlegenheit von Pomalidomid konnten die Patienten des Kontrollarms auf eigenen Wunsch und nach Absprache mit ihrem Therapeuten natürlich mit der Interventionstherapie weiter behandelt werden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Mayer, bitte.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe eine Frage, die sich auf eine Stellungnahme der AkdÄ bezieht, nämlich die Wahl des Vergleichsarms mit dem hoch dosierten Dexamethason. Ist heutzutage oder war zum Zeitpunkt der Studienplanung Dexamethason hochdosiert im Stellenwert als Einzeltherapie angezeigt? Dazu fehlt mir die Grundlage, bzw. es wurde an anderer Stelle, glaube ich, erwähnt, dass es eine Lenalidomid-Studie gibt, die Lenalidomid niedrigdosiert vs. Lenalidomid hochdosiert verglichen hat. Sie musste wegen eines Überlebensvorteils in der niedrig dosierten Kombination abgebrochen werden. Wie ist es da im Bezug zu sehen? Ist es dann letztendlich eine Kombi-Nebenwirkung, dass Dexa, wenn man es hoch dosiert einsetzt, toxischer ist oder der Überlebensvorteil vielleicht verloren geht, oder ist hoch dosiertes Dexa isoliert noch immer angezeigt?

**Herr Dr. Stross (Celgene):** Hoch dosiertes Dexamethason ist in der Tat weiterhin eine adäquate Vergleichstherapie in dieser Indikation, über die wir hier sprechen, also wo die Standardtherapien in den früheren Linien, insbesondere eben Lenalidomid und Thalidomid sowie Bortezomib wie auch die Hochdosis-Chemotherapie, bereits ausgeschöpft sind. Hoch dosiertes Dexamethason ist ja in dieser Therapieindikation ein seit langem etabliertes Schema. Es gibt eine sehr dichte Evidenz. Auch wenn man in die Literatur schaut, findet man dazu sehr viel. Hoch dosiertes Dexamethason wird zum Beispiel vom Tumormanual des Tumorzentrums München als effektivste Einzelsubstanz im Rezidiv bezeichnet. Die amerikanische Gesellschaft für Hämatologie bezeichnet hoch dosiertes Dexamethason als adäquate Therapie für Patienten, die die eben genannten anderen Alternativen schon ausgeschöpft haben. Und natürlich kommt dazu, dass hoch dosiertes Dexamethason Vergleichsarm auch in vielen anderen Meilenstein-Studien zu der Indikation multiples Myelom war, sodass natürlich auch die Vergleichbarkeit zwischen den verschiedenen Therapieregimen in der Hinsicht gut gewährleistet ist.

Zusammenfassend ist es aus unserer Sicht eine natürlich mit einer unbefriedigenden Wirksamkeit behaftete Therapie, aber aufgrund der großen Evidenz und der doch vorhandenen Wirksamkeit bei refraktären Patienten die aus unserer Sicht einzige adäquate Vergleichstherapie in diesem Setting.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage dazu?

**Herr Dr. Mayer:** Ja, ich wollte kurz nachfragen. Sie haben gesagt, dass die vorangegangenen Studien ein vergleichbares Design hatten. Da ist mir aufgefallen, dass zum Beispiel die Lena-Zulassungsstudie parallel hoch dosiertes Dexa im Interventionsarm hatte. Das heißt, da war die Vergleichbarkeit in beiden Armen mit hoch dosiertem Dexa. Ich glaube, bei Bortezomib war überhaupt kein Dexa im Interventionsarm dabei. Das heißt, es sind verschiedene Zulassungsstudien mit verschiedenen Dexa-Kombinationen gewesen.

Als Zusatzfrage: Sehen die anderen Stellungnehmer das auch so, oder gibt es da andere Meinungen?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Zunächst eine Antwort vom pharmazeutischen Unternehmer darauf. Danach Herr Professor Goldschmidt dazu.

**Herr Dr. Stross (Celgene):** Sie haben recht. Im Interventionsarm waren die Dosierungen von Dexamethason anders als in der MM-003-Studie. Der Kontrollarm war allerdings jedes Mal hoch dosiertes Dexamethason. Die Tatsache, dass jetzt im Kontrollarm die Kombination IMiD mit niedrig dosiertem Dexamethason gewählt wird, kommt einfach aus der Erfahrung, dass das niedrig dosierte Dexamethason ausreicht, um den nachgewiesenen Synergieeffekt zwischen der immunmodulatorischen Substanz und dem Kortikosteroid zu induzieren. Gleichzeitig hat man natürlich durch die niedrigere Dosierung einen abgeschwächten immunsuppressiven Effekt, der ja sonst theoretisch die Wirkung einer immunmodulatorischen Substanz konterkarieren könnte.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Herrn Professor Goldschmidt dazu. Dann gehen wir der Reihe nach: Herr Wörmann, Frau Müller, Herr Ludwig, Herr Einsele und Frau Weisel. – Bitte schön, Herr Goldschmidt.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg):** Ich möchte nur noch einmal unterstreichen, dass hoch dosiertes Dexamethason international als Vergleichsarm anerkannt wird. Sicherlich ist eine Diskussion in dieser Situation möglich. Aber in den Empfehlungen vieler Fachgesellschaften wird dies so festgehalten; es wird auch in der Empfehlung der DGHO genannt. Ich möchte noch einmal unterstreichen, dass in Studien, die zur Zulassung geführt haben, Dexamethason hochdosiert als Vergleichsarm in vergleichbarer ... (akustisch unverständlich).

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Jetzt müssen wir irgendwie ein Mikrofon nach hinten transportieren. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, dass die Endpunktdiskussion durchaus kritisch ist. Das progressionsfreie Überleben, was der primäre Endpunkt der Zulassungsstudie war, ist schon erwähnt worden. Das Ergebnis bei Overall Survival – das nicht primärer Endpunkt war – zeigte unerwarteterweise trotz Cross-over einen deutlichen Unterschied.

Deutschland ist im internationalen Vergleich, was das multiple Myelom angeht, besonders gut aufgestellt. Es gibt nur wenige Länder, in denen so viele Patienten in Studien eingeschlossen wurden wie in Deutschland. Es gibt zwei Netzwerke, und die beiden Leiter der Netzwerke, Professor Goldschmidt und Professor Einsele, sind heute hier. Die Frage ist, ob Sie die beiden Studienleiter vielleicht direkt zur Endpunktdiskussion befragen wollen. Wir haben selten die Chance, die medikamentöse Therapie so hochkarätig begleiten zu können. Das wäre mein Vorschlag.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Das werden wir sicher aufgreifen. – Frau Müller als Nächste.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe jetzt eigentlich eine Frage zum Cross-over, also dazu, welche Daten in der Nachbeobachtungszeit erhoben wurden, und zu möglichen Verzerrungen. Diese Frage sollten wir jetzt aber zurückstellen. Ich stelle sie später.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** So machen wir es und setzen Sie weiter hinten auf die Rednerliste. – Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich würde mich gerne kurz zu verschiedenen Punkten äußern. Natürlich ist es so, dass man sich, wenn man Zulassungsstudien durchführt und einen Vergleichsarm hat, der in dem Fall hoch dosiertes Dexa war, daran orientiert. Andererseits muss man natürlich wissenschaftliche Erkenntnisse, die in dem Zeitraum zwischen früheren Studien und der aktuellen Studie gewonnen wurden, berücksichtigen. Wir haben das deswegen bewusst in unserer Stellungnahme angesprochen, weil die Patienten, die in der MM-003-Studie behandelt wurden, zuvor zu 100 Prozent Dexamethason hatten. Das heißt, der Stellenwert in dieser doppeltrefraktären Situation von Dexamethason, insbesondere von hoch dosiertem Dexamethason, muss kritisch hinterfragt werden.

Sie haben eine Studie zitiert, die sicherlich nicht ohne weiteres mit der klinischen Situation vergleichbar ist, in der sich die Patienten der MM-003-Studie befanden, weil Lenalidomid mit hoch oder niedrig dosiertem Dexamethason kombiniert wurde. Die klinische Erfahrung zeigt – ich muss sagen, dass ich Leitlinien in dieser Situation immer sehr, sehr problematisch finde –, dass hoch dosiertes Dexamethason für diese Patienten natürlich auch eine erhebliche Toxizität hat. Die Frage, inwieweit man den gewünschten immunmodulatorischen Effekt

günstig oder weniger günstig beeinflusst, wenn man niedrig dosiertes Dexamethason nimmt, wird ja zunehmend wissenschaftlich bearbeitet. Hoch dosiertes Dexamethason ist mit Sicherheit stark immunsuppressiv. Das führt natürlich dazu, dass in der MM-003-Studie die Toxizität in der Kontrollgruppe eher höher war. Damit wird natürlich der Vergleich zur Interventionsgruppe schwierig. Für mich ist es in dieser Situation auch ein Stückchen toxisches Placebo, weil die Patienten zu 100 Prozent vorbehandelt waren.

Ich will zwei andere Punkte ansprechen. Wir haben den generellen Verzicht auf eine Verblindung in dieser Studie kritisiert. Mich würde die Position des pharmazeutischen Unternehmers dazu interessieren. Es gibt dazu ganz klare Hinweise aus vielen Studien. Auch bei den Zulassungsbehörden, sowohl auf europäischer als auch auf amerikanischer Ebene, wird in dieser Situation eine doppelte Verblindung gefordert. Wenn man in dieser Situation Patienten aufgrund der notwendigen Thromboembolieprophylaxe ein Heparin geben muss, dann muss man das halt auch so geben, wie es heute in Studien State of the Art ist; das ist durchaus möglich.

Ein weiterer Punkt ist die aus unserer Sicht relativ kurze Nachbeobachtungszeit. Wir haben die Zahlen zu den späteren Nachbeobachtungen ja eben erst erfahren. Grundlage unserer Stellungnahme war die kurze Nachbeobachtungszeit von 18,1 Wochen. Dazu wollte ich noch einmal klipp und klar sagen: Eine Nachbeobachtungszeit von 18,1 Wochen erlaubt so gut wie keine Aussage hinsichtlich der Morbidität durch Nebenwirkungen und andere Dinge; denn sie ist viel zu kurz. Wenn die neueren Daten, die ich nicht kenne, das alles bestätigen, sind wir sehr zufrieden.

Die Lebensqualität wurde angesprochen. Ich muss sagen: Die Unterlagen, die uns vorlagen, haben wirklich keine vernünftige Bewertung dieses Parameters erlaubt, insbesondere nicht der Patient-reported Outcome. Letztlich taucht ja in der Studie, in der Publikation selber so gut wie gar nichts dazu auf. Deswegen wäre ich wirklich daran interessiert, etwas detaillierter zu erfahren, ob man Patient-reported Outcomes mit validen Systemen erfasst hat und, wenn ja, wie sich das verhalten hat. Nach den Unterlagen, die wir hatten, bestand kein wesentlicher Unterschied in der Lebensqualität zwischen Interventionsarm und Kontrollgruppe. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. Es trifft sich gut, dass wir als Nächstes Herrn Professor Einsele haben, der als Studienleiter sicherlich einen Großteil der von Ihnen aufgeworfenen Fragestellungen beantworten kann. – Bitte schön, Herr Professor.

**Herr Prof. Dr. Einsele (Universitätsklinikum Würzburg):** Guten Tag! Zunächst einmal zum Kontrollarm mit Hochdosis-Dexamethason. Man muss klar sagen: Auch in den derzeit laufenden Studien, in denen es um eine Evaluierung neuer Substanzen für diese fortgeschrittenen Patienten mit multiplen Myelomen geht, ist nach wie vor das hoch dosierte Dexamethason der Standardarm. Ich gebe Herrn Ludwig sicher recht, dass dieser Standardarm mit erheblichen Nebenwirkungen assoziiert ist, aber es ist derzeit einfach der Standardkontrollarm. So wird es auch von den internationalen Aufsichtsbehörden gesehen.

Zur Verblindung. Auch hier wurde sicher zu Recht das Problem angesprochen, dass die Patienten unter Pomalidomid/Dexamethason ein erhöhtes Risiko von Thrombosen oder Embolien haben. Hier muss eine entsprechende Prophylaxe durch eine subkutane Gabe von niedermolekularem Heparin erfolgen. Ich bin nicht sicher, ob man einem Patienten, der nur mit

Dexamethason behandelt wird und dadurch nicht dieses hohe Risiko hat, wirklich zumuten kann, einmal täglich Placebo subkutan injiziert zu bekommen, ohne dass er davon einen Benefit oder eine Protektion gegenüber Nebenwirkungen hat. Also, ich bin nicht sicher, ob eine Verblindung in dem Setting, wie es in der Studie durchgeführt wurde, tatsächlich möglich und ethisch vertretbar ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Einsele. – Frau Weisel als Nächstes, dann haben wir noch einmal Frau Müller, dann Frau Malack.

**Frau Dr. Weisel (Universitätsklinikum Tübingen):** Ich war in der Zulassungsstudie Leiterin der klinischen Prüfung für Deutschland. Ich möchte nochmals kurz auf den Vergleichsarm eingehen. Darüber gab es im Vorfeld in der Tat eine intensive Diskussion. Ich möchte auch noch einmal betonen, dass die internationalen Behörden diesen Arm so vorgeschlagen haben. Es war eine europaweite Studie. Dieser Arm war zu dem Zeitpunkt der Therapie ganz klar der Konsens aller beteiligten großen europäischen Studiengruppen.

Zu der 100-Prozent-Dexamethason-Vorbehandlung. Es ist in Europa Standard, dass alle Patienten in der Erstbehandlung Kortikosteroide erhalten und letztlich im Verlauf der Behandlung – hier wurde eine refraktäre Population behandelt – immer Steroide in Form von Dexamethason bekommen. Aber die Patienten, die eine auf hoch dosiertes Dexamethason refraktäre Erkrankung hatten, waren ausgeschlossen. Das war explizit in den Ein- und Ausschlusskriterien so festgelegt, sodass keine Patienten mit einer Refraktärität in die letzte Therapie, die dann Hochdosis-Dexamethason gewesen wäre, hätten eingeschlossen werden können.

Zur Verblindung möchte ich ganz kurz aus klinischer Sicht Stellung nehmen. Aus meiner Sicht wäre die Studie nicht verblindbar gewesen; denn das Nebenwirkungsprofil der beiden Substanzen ist sehr unterschiedlich. Wir und auch die Patienten kennen das Hochdosis-Dexamethason sehr gut; Professor Ludwig hat es angesprochen. Es bewirkt zum Beispiel die unmittelbare Nebenwirkung der Schlaflosigkeit. Die Patienten und auch der Arzt hätten sofort gemerkt, an welchen Tagen Dexamethason gegeben worden wäre.

Ich möchte darauf eingehen, warum im Interventionsarm nicht das gleiche Dexamethasonregime gewählt wurde. Hier spielt das Dexamethason aus klinisch-wissenschaftlicher Sicht eine komplett andere Rolle. Es ist die Begleittherapie des Immunmodulators, um diesen Effekt zu verstärken, und ist nicht in der zytostatischen Wirkung aktiv. Die Verblindbarkeit wäre auch mit einem Kortisonarm problematisch gewesen, weil Dexamethason – das wissen wir Kliniker – sehr viel verschleiern kann. Es hätte die Patientensicherheit in einer solch fragilen Patientenpopulation, wie wir sie vor uns hatten, gefährden können. Das sind im Grunde aus-therapierte Patienten. Hier ist die Sicherheit der Patienten ein ganz, ganz wesentliches Element.

Zur Lebensqualität. Wir hatten in unserem Zentrum die meisten Patienten in Deutschland in die Studie einbringen können. Ich konnte also viele Patienten begleiten. Wir haben gesehen, dass die Erkrankungskontrolle zu einer nachhaltigen Lebensqualitätsverbesserung dieser Patienten geführt hat, und es wurde von uns, von klinischer Seite viel Aufwand betrieben, dass die Patienten compliant waren und entsprechend den Anforderung der Studie die Lebensqualitätsbögen ausgefüllt haben. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Professor Ludwig direkt dazu und dann zur Ergänzung noch Herr Stross. Dann gehen wir in der Rednerliste weiter.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich finde es natürlich sehr hilfreich, dass wir hier weitere Informationen zur Studie bekommen und auch zu den Überlegungen im Vorfeld der Studie. Trotzdem habe ich zwei, drei Anmerkungen.

Zu Dexamethason. Auch ich behandle relativ viele Patienten mit multiplen Myelomen. Wir wissen sehr wohl, dass die Definition der Refraktärität und die Entscheidungsprozesse in dieser Situation – ich will nicht sagen, dass sie willkürlich sind – derzeit keineswegs standardisiert sind. Das liegt einfach daran, dass wir eine Vielzahl neuer Substanzen haben, die wir mehr oder weniger aus der eigenen klinischen Erfahrung, aus gelegentlichen Einsätzen kennen. Wir haben weder für die Frontline-Therapie noch für diese Situation international gültige Leitlinien, die ganz klar besagen, wie man vorgehen sollte. Das heißt, es gibt eine relativ große Bandbreite, wie man sich entscheiden kann. Jeder von uns – ich bin sicher, auch die ohne Zweifel fachlich sehr kompetenten Vertreter, die heute hier anwesend sind – wird in solchen Situationen vor die Frage gestellt, ob man nicht möglicherweise einen Wirkstoff wieder einsetzt, den man am Anfang schon einmal eingesetzt hat und unter dem es eine Progression der Erkrankung gab, beispielsweise ein alkylierendes Zytostatikum, und so durchaus ein Ansprechen und auch eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erzeugt. Das heißt, wir haben eine Situation, die extrem schwierig ist. Für die Kliniker ist sie derzeit erfreulich, weil wir viele neue Substanzen haben. Problematisch dabei ist, dass viele dieser Dinge nicht wirklich Head to Head verglichen wurden. Das macht die Sache sehr, sehr schwierig.

Zur Frage, ob man die Studie hätte doppelt verblinden können. Ein kleines Argument dafür wäre, dass man auch im Vergleichsarm die niedrige Dosierung von Dexamethason hätte wählen können; dann hätte man dieses Problem, das Frau Weisel skizziert hat, nicht gehabt.

Zum letzten Punkt – das kann Frau Weisel nicht wissen, weil die Diskussion ja hier permanent geführt wird –: Wir reden hier nicht über Lebensqualität. Sowohl EMA als auch FDA akzeptieren nicht die Lebensqualität als Nutzenbeleg, sondern eine gute Untersuchung der Patient-reported Outcomes. Hier sind nur die Knochenschmerzen untersucht worden. Ich gebe zu, dass sich dieser Parameter im Fluss befindet und wir keine wirklich extrem gut validierten Instrumente haben. Trotzdem müssen wir uns auf die Patient-reported Outcomes konzentrieren. Auch bei diesen Patienten gibt es eine Vielzahl von Parametern, die man in diesem Zusammenhang untersuchen kann. Die Lebensqualität per se ist nicht der entscheidende Nutzenbeleg für die Situation eines Patienten mit doppelt refraktärem multiplem Myelom.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Ludwig. – Herr Stross dazu, dann auch Herr Professor Goldschmidt zu Herrn Ludwig. Dann gehen wir in der Rednerliste weiter.

**Herr Dr. Stross (Celgene):** Ich möchte noch ein paar Punkte aufgreifen, die Herr Professor Ludwig gerade angesprochen hat. Noch kurz zur Wahl des hoch dosierten Dexamethasons. Es ist in der Tat so, dass es für diese Patienten, über die wir hier sprechen, keine Standardtherapie gibt. Ich kann insofern nur wiederholen, dass wir Dexamethason in Absprache mit den Zulassungsbehörden und internationalen Myelom-Experten als Vergleichsarm gewählt haben, weil hier eben eine sehr dichte Evidenz vorliegt, dass hoch dosiertes Dexamethason bei diesen Patienten auch als Monotherapie eine gewisse Wirksamkeit hat, die mit

Sicherheit der von niedrig dosiertem Dexamethason überlegen gewesen wäre. Auch die Refraktärität als Kriterium war in der Studie MM-003 klar nach IMWG-Kriterien, also nach den Kriterien der International Myeloma Working Group, definiert.

Als Nächstes zu der offenen Randomisierung. Dazu wurde jetzt schon sehr viel Wichtiges gesagt. Ich möchte noch einmal kurz zusammenfassen, warum wir als pharmazeutischer Unternehmer uns auch wieder in Absprache mit Myelom-Experten und den Zulassungsbehörden für dieses Design entschieden haben. Ganz kurz zusammengefasst: Es ging auf der einen Seite darum, die Patientensicherheit dieses doch sehr schwierigen und herausfordernden Patientenkollektivs maximal zu gewährleisten. Auf der anderen Seite haben wir ja auch Maßnahmen ergriffen, um die dadurch natürlich auftretenden Verzerrungen – wir haben diese ja auch ganz offen in unserem Nutzenbewertungsdossier angesprochen – zu minimieren. So haben wir zum Beispiel ein Independent Response Adjudication Committee eingesetzt, welches die Progressionen und das Ansprechen verblindet nachbewertet hat, und wir haben den Zusatznutzen in unserem Dossier auf diese Daten, die dieses Komitee verblindet nach erhoben hat, gestützt.

Insofern zusammenfassend: Auf der einen Seite stand Maximierung der Patientensicherheit im Vordergrund, auf der anderen Seite sind Maßnahmen ergriffen worden, um eine möglichst hohe Ergebnissicherheit herzustellen. Auch das Gesamtüberleben wird ja nicht durch die offene Randomisierung beeinflusst. Das muss man natürlich dazusagen.

Auch die kurze Nachbeobachtungszeit wurde angesprochen. Ich möchte einmal kurz zusammenfassen, weil diese Daten ja ganz neu sind, was bei diesen verlängerten Nachbeobachtungen herausgekommen ist. Die Beobachtungszeitpunkte nach median vier Monaten und zehn Monaten sind ja im Nutzenbewertungsdossier dargestellt worden, aber es gab jetzt noch den dritten Nachbeobachtungszeitpunkt nach median 15,4 Monaten. Erfreulicherweise sieht man hier, dass sich das Gesamtüberleben – Herr Völkl hat es schon in seinem Eingangsstatement angesprochen – auf nunmehr glatt fünf Monate erhöht hat, trotz einem Cross-over von 56 Prozent. Die Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“, „Ansprechraten“ und „Zeit bis zur Progression“ sind so geblieben, wie sie auch schon bei den vorherigen Beobachtungszeitpunkten waren. Erfreulicherweise haben sich auch beim Nebenwirkungsprofil keine neuen unerwarteten Signale eingestellt. Dort haben sich die Zahlen ein wenig geändert, aber es hat sich nichts Signifikantes getan. Das Nebenwirkungsprofil ist so, wie wir es auch schon im Nutzenbewertungsdossier dargestellt haben und wie es ja auch die Phase-I- und Phase-II-Studien bestätigt haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Stross. – Herr Professor Goldschmidt.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg):** Ich möchte zunächst noch einmal zum hoch dosierten Dexamethason Stellung nehmen und dazu auch als Leiter einer Studiengruppe einen Kommentar geben. In der Primärtherapie können wir uns auf eine internationale Studie zum Vergleich von unterschiedlichen Dexamethason-Dosierungen berufen. In der Rezidiv-Situation gibt es einfach keine vergleichende Untersuchung. Die Botschaft ist, dass wir in Studien, gerade beim Dexamethason, auf Bewährtes zurückgreifen müssen, uns aber vergleichende Untersuchungen fehlen.

Die zweite Frage bezog sich auf das Progression-free Survival. Lange Diskussion: in der Primärtherapie beim Myelom sicherlich heute nicht mehr durchhaltbar, in der Sekundär- oder Tertiärtherapie Progression-free Survival akzeptiert. Viel wichtiger ist Overall Survival. Nach

meiner Ansicht besteht kein Zweifel, dass ein Gewinn von fünf Monaten Overall Survival in der Myelom-Situation ein signifikanter Gewinn ist und dass das in der internationalen Szene auch akzeptiert wird.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Schindler vom pU hat dazu noch eine Anmerkung. Dann Herr Kulig, Herr Wörmann, Frau Müller, Frau Malack, Frau Holtkamp. – Bitte schön, Herr Schindler.

**Herr Schindler (Celgene):** Ich möchte nur eine kurze Anmerkung zur Quality of Life machen. Wir sehen natürlich das hohe Verzerrungspotenzial durch das offene Studiendesign. Trotzdem glauben wir, dass die Daten absolut anwendbar sind. Es liegen keine für uns eindeutigen Publikationen vor, die sagen, in welche Richtung das Verzerrungspotenzial geht. Das könnte durchaus in beide Richtungen gehen. Ich möchte auch anmerken, dass unser Nutzenstatement nicht auf Lebensqualität basiert. Wir sehen hier auch keinen Vorteil bei Pomalidomid, obwohl es sogar kurzzeitige Hinweise gibt. Wir sehen hier aber die vergleichbare Lebensqualität bei dem Überlebenszeitgewinn.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Klarstellungen. – Herr Kulig und dann Herr Wörmann.

**Herr Dr. Kulig:** Ich habe einige Nachfragen zu patientenrelevanten Endpunkten außer der Mortalität, die schon ein bisschen angesprochen worden sind. Sie haben das ECOG-Instrument gewählt. Da würde ich jetzt noch einmal fragen: Wieso? Das ist ja eher ein Instrument zur Prognosebestimmung, aber eher unüblich für die Messung von Therapieeffekten. Also, wieso haben Sie dieses Instrument in der Studie gewählt? Wie weit ist das validiert? Mir ist nicht bekannt, dass es für solche Effektmessungen validiert ist. Wie das da das Problem der Verblindung bei der Erhebung auch mit Missing-Data? Dazu würde ich gerne ein bisschen mehr hören.

**Herr Dr. Stross (Celgene):** Ich beantworte gerne die Frage, warum wir das gewählt haben. Zu den methodischen Aspekten wird dann Herr Schindler noch ein paar Worte sagen. Wir haben uns für die Auswertung des ECOG-Status entschieden, weil dieser unserer Ansicht nach ein recht gutes Maß dafür ist, ob ein Patient in seiner Krankheitssituation in der Lage ist, seinen Aktivitäten des täglichen Lebens nachzugehen, was wir gerade vor dem Hintergrund der sehr fortgeschrittenen Erkrankung der Patienten für einen sehr wichtigen patientenrelevanten Wert halten. Wir haben den ECOG-Status ja nicht nur erhoben, um das klinische Ansprechen und die Symptomlast zu messen. Wir haben auch noch andere Endpunkte hinzugenommen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Schindler, bitte.

**Herr Schindler (Celgene):** Noch ganz kurz zu den fehlenden Werten: Sowohl bei ECOG und auch bei Knochenschmerzen wurde eine Verbesserung gegenüber Baseline gemessen. Jetzt ist es so, dass die primäre Auswertung für die progressionsfreie Überlebenszeit durch eine bestimmte Anzahl an Events getriggert wurde. Und es war so, dass diese Analyse gerade in den letzten zwei Monaten vor dem Studienende getriggert wurde, als noch viele Patienten eingeschlossen wurden. Von daher liegen für manche Patienten noch gar keine Änderungen zu Baseline vor. Darin ist auch ein Teil der fehlenden Werte begründet. Uns liegen inzwischen neuere Analysen vor, genauso wie auch zur Lebenszeit. Da geht der Prozentsatz

der fehlenden Werte zum Beispiel bei Knochenschmerzen runter von 37 Prozent auf 25 Prozent. Diese Endpunkte liefern aber trotzdem ganz vergleichbare Ergebnisse, also immer noch einen signifikanten Vorteil für den ECOG und auch einen numerischen Vorteil für die Knochenschmerzen, der allerdings nicht signifikant ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Eine Nachfrage?

**Herr Dr. Kulig:** Ja, ich habe eine kurze Nachfrage. Sind Ihnen Studien bekannt, die untersucht haben, ob das ein valides Instrument zur Messung von Therapieeffekten ist oder ob es dort so eine Art klinische Relevanzschranke gibt? Was ist also Minimal Important Difference? Gibt es solche Erfahrungen mit diesem Instrument?

**Herr Schindler (Celgene):** Speziell für therapierelevante Effekte im Myelom sind uns keine Untersuchungen bekannt. Trotzdem haben wir diesen Endpunkt gewählt, um einfach – lassen Sie es mich so formulieren – einen großen Blumenstrauß an Endpunkten zu haben und alle Möglichkeiten zu untersuchen. Wir haben ja, wie erwähnt, auch therapiespezifischere Endpunkte.

Zur MID, die Sie erwähnten: Auch hier liegen uns keine Untersuchungen vor; wir kennen keine publizierten. Allerdings sind wir davon überzeugt, dass die gewählten Kategorien des ECOG – deswegen ist es unserer Meinung nach auch so verbreitet – implizit patientenrelevant sind, wenn man sich die Unterschiede anschaut: gehfähig, nicht gehfähig – arbeitsfähig, nicht arbeitsfähig. Von daher spricht ein Schritt von einer Kategorie unserer Meinung nach ganz deutlich für eine Patientenrelevanz.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich als Nächstes Herrn Wörmann, dann Frau Müller, Frau Malack, Frau Holtkamp, Frau Teupen, Herrn Ludwig. – Danach würde ich einmal versuchen, das abzubinden.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich möchte kurz einmal den Überblick herstellen. Das Pomalidomid hat ja leider eine ungewöhnlich schlechte deutsche Tradition, da es eigentlich aus dem Thalidomid kam. Insofern ist es erfreulich, dass jetzt eine Generation von Präparaten vorhanden ist, die nicht mehr diese schrecklichen Nebenwirkungen haben. Thalidomid ist für uns nicht nur wegen der Teratogenität als Contergan so schwierig gewesen, sondern auch, weil es bei den Patienten, die wir seit über zehn Jahren damit behandeln, schwere Neurotoxizität macht, was Pomalidomid nicht zu machen scheint. Insofern ist das, glaube ich, ein deutlicher Fortschritt.

Folgendes gilt es aus meiner Sicht abzuwägen: Ein großer, starker Punkt dieser Studie ist, dass es eine randomisierte ist. Wir haben nicht viele Orphan Drugs, wo 450 Patienten randomisiert wurden. Das finde ich richtig und mutig, dass man das für eine Orphan Drug gemacht hat. Ein weiterer starker Punkt ist, dass das Overall Survival so ganz klar trotz Cross-over verbessert worden ist. Ich finde es auch richtig und gut – darüber kann man lange mit dem IQWiG diskutieren; ich jedenfalls finde es schwierig, Patienten hier kein Cross-over erlauben zu wollen –, dass man es gemacht hat. Ich glaube, das alternative Design wäre sehr, sehr schwierig in dieser Situation gewesen.

Ein Schwachpunkt in dieser Studie ist in der Tat das progressionsfreie Überleben und die nicht guten Daten zu Patient-reported Outcomes. Progression-free Survival heißt hier, dass das Paraprotein, also ein Laborparameter, angestiegen ist. Das korreliert nicht in jedem Falle

mit einer Verschlechterung. Das kann ein paar Monate später kommen. Ich glaube, die Studie hätte sogar besser ausgesehen, wenn man sich auf klinische Symptome verlassen hätte, weil die wirklich später aufgetreten wären. Das ist aber nicht der primäre Endpunkt der Studie gewesen. Das wäre meine Abwägung.

Insgesamt, glaube ich, dass es eine der ungewöhnlichsten Orphan Drugs ist, bei der der Vorteil sogar quantifizierbar ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine prinzipielle Frage, und zwar geht es darum, welche Daten im Follow-up erhoben wurden, also nach Progress, und welche mögliche Verzerrung da vorliegt. Für das Overall Survival ist es ja relativ klar, dass je mehr Patienten in den Cross-over gehen, desto geringer der Unterschied zwischen den Armen wird, also eher zuungunsten von Pomalidomid. Ich habe das so verstanden, dass neben den Overall-Survival-Daten, die ja in der Nachbeobachtung weiter erhoben werden, auch Sicherheitsdaten noch weiter erhoben werden. Wenn das richtig ist, wäre meine Frage: Wie lange werden die erhoben, und wäre es möglicherweise denkbar, dass eine Verzerrung insofern da ist, dass es, weil die Patienten im Kontrollarm sozusagen durch Cross-over ebenfalls Pomalidomid erhalten, dann in dem Sinne nicht mehr vergleichbar wäre?

Eine Anmerkung habe ich noch zum offenen Studiendesign; das wurde ja schon ausführlich diskutiert. Dass es, wie Sie angesprochen hatten, ohnehin eine gewisse Teilentblindung gegeben hätte, insbesondere bei den Behandlungen wegen des typischen Nebenwirkungsspektrums, ist natürlich richtig. Aber das trifft auf klinische Studien ja häufiger zu. So ganz nachvollziehbar ist es aus unserer Sicht bisher noch nicht. Vielleicht könnten Sie noch etwas dazu sagen, warum es ethisch nicht vertretbar gewesen wäre, beispielsweise im Vergleichsarm Dummy-Injektionen subkutan zu geben. Notfallentblindungen sind ja ohnehin immer standardmäßig in klinischen Studien möglich. Wobei, wie gesagt – das wurde ja auch schon kurz angesprochen bezüglich des Overall Survival –, da vermutlich die Verzerrung nicht so groß sein sollte wie vielleicht bei anderen Endpunkten wie Lebensqualität usw.

**Herr Schindler (Celgene):** Kurz zur Nachbeobachtungszeit der Endpunkte nach Progression. Sicherheit wurde noch nachbeobachtet, allerdings nur für den Fall, dass kein Pomalidomid gegeben wurde. Sobald Pomalidomid gegeben wurde, wurden die Nebenwirkungen nicht mehr für den Kontrollarm dokumentiert. Nur für Patienten, die nicht sofort Pomalidomid bekommen haben, sind noch die Nebenwirkungen bis zu vier Wochen nachdokumentiert worden. Es sind also dadurch keine Pomalidomid-Nebenwirkungen im Kontrollarm dokumentiert. So viel zu den Nebenwirkungen.

Ich möchte noch eine kurze Anmerkung zu dem Punkt „Progressionsfreies Überleben“ und zum primären Endpunkt machen: Die Studie war für das Gesamtüberleben gepowert, und es wurde in einem hierarchischen Testverfahren getestet, sodass auch der Endpunkt „Gesamtüberleben“, der ja signifikant ist, hier die gleiche Güte hat.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Stross zur Verblindung oder Nichtverblindung.

**Herr Dr. Stross (Celgene):** Prinzipiell hätte man die Studie natürlich rein methodisch auch doppelverblindet durchführen können. Mir ist es aber sehr wichtig, dass wir uns vor Augen

führen, dass es sich hierbei um ein Patientenkollektiv handelt, das in seinem Krankheitsverlauf sehr weit fortgeschritten ist, das bereits sehr viele Vortherapien durchgemacht hat. Da muss natürlich die Verantwortung einer Studie sein, auch die Sicherheit dieser Patienten bei der doch sehr schlechten Prognose zu gewährleisten. Insofern war hier eine Abwägung zwischen maximaler Ergebnissicherheit und Patientensicherheit notwendig. Es wurde dann in Absprache mit den Behörden und auch mit Myelom-Experten entschieden, hier die Patientensicherheit in den Vordergrund zu stellen und, wie ich bereits dargestellt hatte, bestimmte Maßnahmen zu ergreifen, um die Ergebnissicherheit trotzdem möglichst zu erhöhen, nämlich, wie gesagt, durch die verblindete Nachbewertung einiger Endpunkte und das Powern auf das Gesamtüberleben, was ja durch das offene Design nicht beeinflusst wird.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, Sie haben eine Nachfrage dazu.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe nur eine ganz kurze Anmerkung. Die Vortherapien wären ja nicht verblindet gewesen, sondern nur die Studientherapie. Es wäre also durchaus möglich gewesen, dort adäquat zu reagieren. Das nur als Anmerkung zu den ethischen Gründen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. Wir lassen es einfach mal so stehen. Sie haben ja nachher noch die Möglichkeit, Stellung zu nehmen. – Frau Malack, bitte.

**Frau Malack:** Ich habe zwei Fragen. Zunächst aus Interesse: Die Begleitmedikation habe ich so explizit nicht gefunden. Deswegen frage ich noch mal nach. Die wurde, jedenfalls was Blutverdünnung betrifft, im Pomalidomid-Arm zu 100 Prozent mit Heparin, wie ich entnommen habe, durchgeführt. Meine Frage ist: Was und zu wie viel Prozent wurde im Kontrollarm gegeben? – Die andere Frage stelle ich danach.

**Herr Dr. Stross (Celgene):** Sie haben ganz recht: Die Antikoagulationstherapie war obligat im Interventionsarm. Allerdings gab es hier die Möglichkeit, mit niedrig dosiertem Heparin oder auch mit niedrig dosiertem ASS zu behandeln. Das waren die Möglichkeiten.

Im Kontrollarm sollte in dem Fall eine Antikoagulationstherapie gemacht werden, wenn die Patienten bereits ein thrombotisches Vorereignis in ihrer Krankengeschichte aufwiesen. 20 Prozent im Kontrollarm wurden so mit ASS behandelt.

**Frau Malack:** Wissen Sie, ob es Unterschiede gab, ob die Patienten mit ASS oder mit Heparin behandelt wurden?

**Herr Dr. Stross (Celgene):** Sie meinen jetzt, ob es bei den Patientencharakteristika Unterschiede gab? – Nein, die Entscheidung lag hier ganz klar beim Therapeuten, und der hat diese Entscheidung nach dem individuellen Risikoprofil des Patienten getroffen. Dazu habe ich keine weiteren Informationen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Malack, Ihre zweite Frage.

**Frau Malack:** Wenn ich Sie richtig verstanden habe, beanspruchen Sie den Zusatznutzen bezüglich der Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zur gleichbleibenden Lebensqualität. Haben Sie auch irgendwelche Indikationen für PFS und, wenn ja, als Surrogat für was?

**Herr Dr. Stross (Celgene):** Wir beanspruchen den Zusatznutzen natürlich nicht nur auf Basis des Gesamtüberlebens und der Lebensqualität, sondern wir betrachten das Gesamtpa-

ket. Zum einen ist uns sehr wichtig, dass man sich die Indikationen vor Augen führt. Die entsprechenden Patienten haben eben eine sehr schlechte weitere Prognose. Es gibt keine Standardtherapie für diese Patienten. Herr Völkl hat die kurzen Überlebenszeiten nach der Refraktärität auf die vorhergehenden Standardtherapien bereits angesprochen. Das heißt, der therapeutische Bedarf bei dieser Patientengruppe ist sehr hoch. Wir sind natürlich erfreut gewesen, hier doch diesen massiven Überlebensvorteil bei Patienten zeigen zu können, die zum Teil schon auf zwei andere IMiDs sowie auf Bortezomib refraktär waren. Das sehen wir als ein sehr wichtiges Ergebnis.

Nach unserer Überzeugung ist aber auch der Vorteil, den wir bei Progression-free Survival und bei der progressionsfreien Zeit zeigen können, durchaus patientenrelevant. Wir sind uns bewusst, dass das durchaus diskussionswürdig sein kann. Aber unserer Meinung nach hat gerade in dieser doch sehr weit fortgeschrittenen schwierigen Therapiesituation eine Phase der Krankheitskontrolle sowohl für den Patienten wie auch für den Therapeuten einen immanten Wert. Das liegt natürlich auch daran, dass in dieser Zeit die Symptome nicht weiter fortschreiten. Wir haben ja in unserem Dossier auch Daten angeführt, die zeigen, wie sich ein Progress auf Lebensqualität auswirkt, dass ein Progress das Risiko für Nierenversagen erhöht. Insofern sehen wir in der Vermeidung oder in der Verzögerung der Progression durchaus einen patientenrelevanten Nutzen.

Dasselbe gilt im Prinzip auch für die Ansprechrate. Auch die Senkung des M-Proteins hat einen Wert, weil es zum einen zeigt, dass eine Therapie wirkt. Zum anderen gibt es aber auch Untersuchungen – das ist eine Studie von Niesvizky et al. –, die zeigen, dass ein Patient, bei dem zum Beispiel ein minimales Ansprechen erreicht wird, eine signifikant bessere Prognose im Hinblick auf Overall Survival hat als ein Patient, bei dem nur eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht wird. Das kann man dann durchdeklinieren. Ein Patient mit partieller Remission hat wiederum eine signifikant bessere Prognose als einer mit minimalem Ansprechen usw. Insofern sehen wir auch hier einen patientenrelevanten Gewinn.

Nicht zu vergessen ist natürlich auch der Erhalt der Lebensqualität und das doch moderate, handhabbare und – hier darf ich die EMA zitieren – akzeptable Nebenwirkungsprofil von Pomalidomid, ohne das Ganze dann sozusagen absolut –, sodass wir hier für dieses insgesamt schwierige Patientenkollektiv einen erheblichen Zusatznutzen sehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Malack?

**Frau Malack:** Aber klare Validierungsstudien auf bestimmte patientenrelevante Endpunkte haben Sie nicht vorgelegt?

**Herr Dr. Stross (Celgene):** Ich bin da ganz bei Ihnen. Wir haben keine, und uns liegen auch keine sozusagen offiziellen Validierungen von progressionsfreiem Überleben oder Ansprechen vor, die dieses als Surrogatparameter möglich machen. Es ist unsere eigene Überzeugung, die in der wissenschaftlichen Gemeinschaft diskutiert und sicherlich auch vielfach geteilt wird, dass in dieser Situation progressionsfreie Zeit und Ansprechen patientenrelevant sind. Aber offizielle Validierungen dazu gibt es nicht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Wir gehen jetzt in der Rednerliste weiter. Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich bin von der Deutschen Leukämie- und Lymphom-Hilfe und habe zwei Fragen zu den Bereichen Vergleichstherapie und Lebensqualität. Es wurde ja gerade sehr betont, dass es internationaler Standard sei und auch von internationalen Experten empfohlen werde, Dexamethason in Hochdosis zu verwenden. Ich habe mich allerdings gefragt, ob das so auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist. In der DGHO-Leitlinie ist es nicht explizit als Option in dem Abschnitt „Progress/Refraktäre Erkrankung/Rezidiv“ erwähnt. Wäre nicht eventuell doch, wie von der DGHO angeregt oder vorgeschlagen, ein Best-Supportive-Care-Ansatz mit der Möglichkeit eines Einsatzes antineoplastischer Substanzen nach Vorgabe des Arztes sinnvoller gewesen?

Die zweite Frage bezieht sich auf die Lebensqualität. Sie, Herr Stross, hatten ja gerade eben noch einmal ausführlich dargelegt, dass Sie einen Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und der PFS sehen. Das erscheint aus Patientensicht auch sehr plausibel. Ich hatte mich allerdings gefragt, wie Sie sich erklären, dass es sich in den Lebensqualitätsdaten dennoch nicht so sehr abbildet.

**Herr Schindler (Celgene):** Ich möchte mit dem zweiten Teil starten, also warum sich hier kein Unterschied in der Lebensqualität zeigt. Ich denke, man muss sehen, dass die Patienten im Kontrollarm vergleichsweise schnell ausscheiden. Von daher ist es vermutlich schwierig, einen signifikanten Vorteil zu zeigen. Aber in den ersten Zyklen sehen wir ganz klar Vorteile im Pomalidomid-Arm. Ich denke, die Frage ist so zu beantworten.

**Herr Dr. Stross (Celgene):** Ich setze das fort und beginne mit dem, was Sie noch einmal zur Vergleichstherapie ansprachen. Natürlich kann man in einer Situation, in der es keine Standardtherapie gibt, durchaus diskutieren, was man anwendet. Ich kann noch einmal wiederholen, dass wir uns da sehr viele Gedanken gemacht haben und uns auch mit internationalen Myelom-Experten sowie den Zulassungsbehörden sehr ausgiebig beraten haben. Natürlich sucht man in einer internationalen Studie auch den Nenner, der sich in den Leitlinien überwiegend findet, und das ist in dem Fall hoch dosiertes Dexamethason. Es ist von der Evidenz her unserer Ansicht nach die am besten abgebildete Therapiemöglichkeit für diese Patienten und auch eine, die eine sehr repräsentative Effektivität hat, wenn man sich die Daten zu anderen möglichen Kombinationen oder Regimesituationen anschaut.

Dann warfen Sie die Frage auf, warum es bei der Lebensqualität so wenig Unterschiede gibt. Wenn man sich die verschiedenen Datenpunkte anschaut – wir haben ja hier sehr viele Skalen und sehr viele Messzeitpunkte ausgewertet –, sieht man ganz klar, dass sich die signifikanten Verbesserungen, die wir unter Pomalidomid sehen, interessanterweise alle innerhalb der ersten paar Therapiezyklen zeigen, während Dexamethason ab Zyklus fünf und später die besseren Werte hat. Die mediane Behandlungszeit betrug ja vier Zyklen unter Pomalidomid. Insofern sehen wir es als sehr ermutigendes Zeichen, dass die positiven Werte für Pomalidomid quasi alle in diesen medianen Behandlungszeitraum fallen, während die positiven Werte für hoch dosiertes Dexamethason alle außerhalb der medianen Behandlungszeit des Dexamethasons liegen. Das heißt, wir schlussfolgern hier, dass es eine gewisse Gruppe von Patienten im Kontrollarm gab, die glücklicherweise sehr gut auf hoch dosiertes Dexamethason angesprochen haben; diese haben eben auch die paar wenigen Prozent der Ansprecher unter Hochdosis-Dexamethason ausgemacht und konnten dann tatsächlich über einen relativ langen Verlauf hier auch positive Werte zeigen.

Die Evidenz bei Lebensqualität ist aber in den ersten paar Zyklen am dichtesten; da ist auch die Adhärenz beim Ausfüllen der Fragebögen am höchsten. Genau in dieser Phase hat eben auch Pomalidomid die besten Ergebnisse erzielt. Wir haben uns ganz bewusst entschlossen, diese doch etwas heterogenen Daten vergleichsweise konservativ darzustellen und zu bewerten. Wir sehen auch, dass das in der wissenschaftlichen Gemeinschaft, in der Literatur, auf Kongressen durchaus positiver diskutiert wird, als wir es hier dargestellt haben. Aber wir haben das ganz bewusst gemacht, weil wir uns eben bewusst sind, dass die Daten etwas heterogen sind.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Noch eine Nachfrage, Frau Holtkamp?

**Frau Dr. Holtkamp:** Zu der Vergleichstherapie war noch anzumerken, dass gar nicht alle Patienten auf alle sogenannten neuen Substanzen refraktär waren. Also man hätte da auch noch etwas mit einbeziehen können.

**Herr Dr. Stross (Celgene):** Ein kurzer abschließender Kommentar. Alle Patienten der Studie waren refraktär. Sie hatten ein refraktäres multiples Myelom. Auch mussten alle Patienten gemäß Einschlusskriterien Bortezomib und Lenalidomid ausgeschöpft haben. Sie haben ganz recht, nicht alle dieser Patienten mussten refraktär sein auf Lenalidomid und Bortezomib gemäß der IMWG-Definition von Refraktärität, also Progress unter Therapie oder innerhalb von 60 Tagen danach. Das war allerdings die überwiegende Mehrheit, etwa 90 Prozent. Die anderen Patienten waren entweder auf die beiden genannten Substanzen innerhalb von sechs Monaten nach Therapieende progredient, was gemäß den Empfehlungen der US-amerikanischen und europäischen Leitlinien dann eine wiederholte Therapie mit Bortezomib oder Lenalidomid als höchstwahrscheinlich unwirksam erscheinen lässt, oder sie waren eben nicht Ansprecher oder nur sehr schwache Ansprecher auf Bortezomib bei gleichzeitiger starker Polyneuropathie, also intolerant.

Insofern noch einmal zusammenfassend: Alle Patienten in der Studie hatten ein refraktäres Myelom und mussten Bortezomib und Lenalidomid ausgeschöpft haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Goldschmidt dazu? Dann würde ich Sie nämlich jetzt vorziehen. – Ich lese zuvor einmal die Rednerliste vor, die ich dann auch gerne schließen will, damit wir nicht redundante Diskussionen führen: Frau Teupen, Herr Ludwig, Frau Müller, Frau Nahnauer und Herr Professor Einsele. – Herr Goldschmidt, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg):** Ich möchte gerne auf die Frage von Frau Holtkamp zu Hochdosis-Dexamethason antworten. Diese Definition geht – das zu sagen ist mir wichtig – auf die willkürliche Festlegung zurück, die vor 25 Jahren erfolgt ist, Dexamethason gegenüber der physiologischen Situation 40-fach überzudosieren. Meiner Ansicht nach ist Hochdosis auf diese einmalige Situation zu beziehen. Anders herum: 40 mg einmal pro Woche zu geben ist für mich auch eine Hochdosis-Dexamethason-Gabe. Als Kommentar: Die einzige Evidenz, die wir heute haben, was Hochdosis-Dexamethason ist, also vier Tage oder ein Tag, beruht auf dem Hinweis von einem Patienten, woraufhin eine Studie durchgeführt worden ist.

Abschließend: Für mich ist Hochdosis-Dexamethason aufgrund einer Festlegung so definiert, aber in der klinischen Praxis überhaupt nicht weitgehend oder abschließend untersucht.

Meiner Ansicht nach ist da auch noch viel zu tun. Anders herum ist wiederholt betont worden, dass das die einzige Evidenz ist, die wir haben, und dass das mehrfach auch in Studien geprüft worden ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Frau Teupen, bitte. Dann Herr Ludwig und Frau Müller.

**Frau Teupen:** Nachdem Frau Holtkamp hier schon etwas zur Lebensqualität gefragt hat, möchte ich sagen: Erst einmal begrüßen wir es außerordentlich, dass Sie für die Lebensqualität viele Instrumente gewählt haben, die für uns durchaus sehr wichtig sind, auch als Teil von Patient-reported Outcomes. Ich frage nur noch einmal nach: Habe ich es richtig verstanden, dass drei Skalen zur Anfangstherapie signifikant waren, aber die vielen anderen nicht? Das wäre der eine Aspekt.

Dann haben Sie vorhin gesagt, dass der Progress ja quasi so etwas wie ein Prädiktor für die Lebensqualität ist. Das haben Sie im Modul auch ausgeführt. Können Sie dazu noch etwas sagen? Denn das ist doch ein ganz neuer Ansatz.

**Herr Schindler (Celgene):** Zu Ihrer ersten Frage nach den kurzfristigen Ergebnissen bei der Lebensqualität. Es ist so: Wir haben verschiedenste Modelle gerechnet, und wir haben auch alle im Modul dargelegt. Diese Aussage basiert auf Änderungen zur Baseline. Wir haben die Änderungen zur Baseline zu den jeweiligen Visiten für alle Skalen berechnet. Das sind insgesamt 20 Skalen über die drei Instrumente EQ-5D, EORTC QLQ-C30 und QLQ-MY20. Bis zum fünften Zyklus gibt es 16-mal mal einen signifikanten Unterschied, und dieser ist 15-mal in Richtung von Pomalidomid. Nach dem fünften Zyklus gibt es dann signifikante Vorteile für Dexamethason, also für den Kontrollarm. Hierbei ist aber zu sagen, dass, wie vorhin schon erwähnt, sehr wenige Patienten dann noch im Kontrollarm sind; es sind nur noch 15 Patienten ab dem sechsten Zyklus. Dies zu den Ergebnissen.

Zum Einfluss des Progresses auf die Lebensqualität: Wir haben den Einfluss des Progresses auf die Lebensqualität untersucht und haben dabei einen signifikanten Einfluss auf einigen Skalen gefunden, die da waren: der EQ-5D und vom QLQ-C30 allgemeiner Gesundheitszustand, Lebensqualität, soziale Funktion, psychische Funktion und auch Dyspnoe und Schmerz. Die Werte in diesen Skalen haben sich also nach Auftreten einer Progression signifikant verändert.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Professor Ludwig, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich will zunächst einmal betonen, um hier nicht missverstanden zu werden, dass ich Pomalidomid als einen wichtigen Wirkstoff in der Erweiterung unserer therapeutischen Möglichkeiten sehe. Unsere Kritik bezieht sich konkret auf diese Studie und die Punkte, die dort noch unbeantwortet bleiben.

Ich will noch einige Anmerkungen machen. Herr Goldschmidt sprach von Overall Survival und den beeindruckenden fünf Monate Unterschied in einer Studie mit dieser Patientenzahl, die zwei zu eins randomisiert wurde; also waren weniger als 150 Patienten in der Kontrollgruppe. Ich wage zu bezweifeln, dass der sekundäre Endpunkt die Power aufweisen kann wie der primäre Endpunkt PFS. Aber dazu können sicherlich Biometriker hier im Raum noch fundiert Stellung beziehen.

Außerdem würde mich jetzt noch eine Auskunft des Herstellers interessieren. In der Publikation stand, dass die finale Analyse zum Überleben durchgeführt werden soll, nachdem 212 Patienten in beiden Therapiearmen gestorben sind. Bisher sind laut Publikation insgesamt 40 Patienten gestorben. Ich gehe also davon aus, dass die finale Analyse noch einige Zeit benötigt. Von daher würde ich die fünf Monate Überlebensvorteil in einer derartigen Situation mit größter Vorsicht beurteilen.

Zu Herrn Wörmann. Natürlich freuen wir uns alle darüber, wenn wir neue IMiDs haben, die weniger Polyneuropathie auslösen. Aber auch hier noch einmal – das sagte ich bereits in meiner ersten Stellungnahme –: Um mittel- und langfristig auftretende Nebenwirkungen beurteilen zu können, ist die mediane Beobachtungsdauer in den Zeiträumen, die hier jetzt genannt wurden, viel zu kurz. Wir haben in den letzten Jahren gerade bei dieser Substanzklasse einiges dazugelernt; ich erinnere an die weiter offene Diskussion der Zweitneoplasien nach Lenalidomid. Ich glaube, wir brauchen hier noch sehr viel mehr Zeit, um das abschließend beurteilen zu können. Generell ist es so, dass Zulassungsstudien hinsichtlich der Aussagekraft, was Nebenwirkungen angeht, begrenzt sind. Das ist hier, glaube ich, auch generell unbestritten.

Die Frage der Lebensqualität, die hier sehr ausführlich diskutiert wurde, bleibt für mich weiterhin ein bisschen nebulös; das muss ich ehrlich zugeben. Wenn die Daten so erfreulich waren, verstehe ich nicht, warum in der Publikation zu dieser Studie, die einen wirklich extrem umfangreichen Resultateteil hat, wie ich ihn ganz selten zu einer Studie gesehen habe, dieser Punkt überhaupt nicht angesprochen wurde. Wenn sie denn günstig wären, dann hätte man zumindest sagen können: Wir haben das und das, und wir werden das weiter beobachten. Also, da habe ich eine gewisse Skepsis, ob das wirklich Punkte sind, die patientenrelevant sind. Darüber hinaus will ich auf Folgendes hinweisen: Es gibt 93 Zentren. Dass man diese ganzen Dinge, auch die supportiven Dinge, so standardisieren kann, dass man alle Zentren auf einer gleichen Qualität hat, wage ich zu bezweifeln.

Den letzten Punkt habe ich überhaupt nicht verstanden. Deswegen spreche ich ihn auch an. Sie bringen aus ethischen Gründen die Patientensicherheit ins Spiel bzw. in die Diskussion. Sie sagen, dass Patienten mit einer schweren Thrombopenie sowieso davon ausgeschlossen sind, Pomalidomid zu bekommen. Dass man einen Patienten im Vergleichsarm bei hoch dosiertem Dexamethason, was ich weiterhin nicht für korrekt halte, nicht mit Heparin behandeln kann, das erschließt sich mir als Kliniker überhaupt nicht. Ich sehe da auch die Patientensicherheit nicht wesentlich gefährdet. Das alles sind Patienten, die in ihrer Mobilität eingeschränkt sind, die auch ohne Kombination Dexamethason/Pomalidomid ein erhöhtes Thromboserisiko haben. Mit einer entsprechend dosierten Prophylaxe wäre das ohne Weiteres möglich gewesen. Das hat aus meiner klinischen Sicht nichts mit Patientensicherheit zu tun.

Aus diesen Beweggründen halten wir Pomalidomid für eine wesentliche Bereicherung, aber den Zusatznutzen halten wir anhand dieser einen Studie – ich wiederhole: eine randomisierte kontrollierte Studie – zum jetzigen Zeitpunkt nicht für quantifizierbar. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Ludwig. – Zu Herrn Ludwig Herr Schindler.

**Herr Schindler (Celgene):** Sie haben sehr viele Punkte angesprochen. Ich möchte zumindest zwei beantworten.

Power des primären und sekundären Endpunktes bezüglich OS: Primärer und sekundärer Endpunkt werden ja gerade dadurch definiert, wie die Studie gepowert wurde und ob die Endpunkte konfirmatorisch getestet wurden. Das bedeutet, auch für das Gesamtüberleben war die Studie gepowert, und auch dieses ist signifikant, was sozusagen in einem konfirmatorischen Testsetting zu sehen ist. Von daher hat es aus statistischer Sicht genau die gleiche Güte wie der primäre Endpunkt.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Können Sie kurz sagen, wann Sie die finale Analyse hinsichtlich Überleben erwarten, so wie es auch in der Studienpublikation erwähnt wurde?

**Herr Schindler (Celgene):** Die finale Analyse ist aus statistischer Sicht schon erfolgt. Diese war zum September. Sie war bereits hier schon signifikant. Neben der Septemberanalyse gibt es jetzt weitere Follow-up-Analysen – die lagen im März vor und auch auf dem ASH im Dezember –, die alle einen signifikanten Vorteil gezeigt haben. Aber aus statistischer Sicht war die finale konfirmatorische Auswertung bereits im September 2012.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Dann muss ich doch noch einmal nachhaken. Vielleicht schauen Sie einmal in die Publikation im *The Lancet Oncology*; denn dort steht klipp und klar, dass die finale Analyse hinsichtlich Überleben nach 212 Todesfällen in beiden Therapiearmen zu erfolgen hat. Die Todesfälle sind sicherlich derzeit, Gott sei Dank, bei weitem nicht erreicht.

**Herr Schindler (Celgene):** Diese 212 Todesfälle waren als Punkt für die finale Analyse geplant. Dadurch, dass bei der Interimsanalyse bereits statistisch gesprochen die O'Brien-Fleming-Grenze erreicht wurde, ist dies bereits zur Interimsanalyse konfirmatorisch gezeigt. Dadurch wird keine finale Analyse benötigt. Ich gebe zu, das ist jetzt nur statistisch gesprochen. Natürlich werden die weiteren Analysen trotzdem durchgeführt. Sie wurden im März und auch im November durchgeführt und haben die Ergebnisse bestätigt. Aber die finale Analyse ist deswegen schon die Interimsanalyse.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Schindler. – Frau Müller, Frau Nahnauer, Herr Professor Einsele, Frau Weisel. Dann würde ich einen Cut machen. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine kurze Frage, weil bezüglich der Vergleichstherapie darauf rekurriert wurde, dass die DGHO in der Stellungnahme gesagt habe, dass sozusagen Physician's Choice vorzuziehen gewesen wäre. Ich habe aber Sie, Herr Professor Wörmann, so verstanden, dass durchaus auch das hoch dosierte Dexamethason eine klinisch valide Vergleichstherapie wäre. Können Sie vielleicht noch ganz kurz etwas dazu sagen?

Noch einmal zur Lebensqualität: Es wurde ja lange darüber diskutiert, ob man möglicherweise einen Unterschied sehen würde und, wenn ja, zu welchem Zeitpunkt usw. Bei onkologischen Therapien ist ja eigentlich – vielleicht können sich die Experten dazu kurz äußern – normalerweise das Problem, dass man oft einen kleinen Überlebensvorteil mit mehr Nebenwirkungen, schlechterer Lebensqualität usw. erkauft. Hier haben wir ja einen doch relativ großen – ich will jetzt keine formalen Kriterien nennen – Überlebensvorteil und sehen zumindest, wenn man das als valide betrachtet, was hier, denke ich, von vielen vertreten wurde, keine Verschlechterung der Lebensqualität. Ich möchte nur noch einmal festhalten, dass ein Patient, wenn er vielleicht ein bisschen länger oder gar doppelt so lange lebt mit einer

gleichbleibenden Lebensqualität, das möglicherweise durchaus als Vorteil betrachten könnte.

Dann habe ich noch eine kurze Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Hier wurde nur ganz kurz das teratogene Risiko thematisiert. Dazu gibt es ja jetzt auch einen aktuellen Rote-Hand-Brief. Sie haben angekündigt, dass Sie nichtinterventionelle Studien machen werden, auch zur Adhärenz bei Schwangerschaftsverhütungsprogrammen. Meine Frage ist: Ist da auch irgendetwas für Männer geplant? Denn da besteht ja durchaus auch ein gewisses Risiko. Ist irgendetwas geplant, um zu sehen, ob da auch entsprechende Barrieremethoden verwendet werden? Es gibt ja hier in Tierversuchen das teratogene Risiko zumindest analog zu Thalidomid.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Müller. – Zunächst Herr Wörmann zur zVT.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich will mich nicht zu sehr an dieser Vergleichstherapie festbeißen, weil keine Vergleichstherapie einen Overall-Survival-Vorteil in dieser Situation gezeigt hat. Das heißt, egal, was man genommen hätte, es hätte den Endpunkt der Studie nicht kritisch beeinflusst. Wir hatten gesagt, ein anderer Endpunkt, Best Supportive Care, wäre besser. Es würde die Nebenwirkungen vielleicht beeinflussen, aber das, worum es hier geht, ist durch keine andere Vergleichstherapie beeinflussbar. Insofern ist es, glaube ich, interessant, das zu diskutieren, beeinflusst aber nicht Ihre Endentscheidung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Jetzt Herr Stross zu den Fragen an den pU zu den Männern etc. Bitte schön.

**Herr Dr. Stross (Celgene):** Bezüglich unseres Programms zur Minimierung des Teratogenitätsrisikos ist zu sagen, dass sich dieses auch an männliche Patienten mit gebärfähigen Partnerinnen richtet. Das heißt, auch diese Patienten müssen entsprechend gewisser Richtlinien aufgeklärt werden und sind quasi dazu verpflichtet, Kondome zu benutzen, wenn sie Geschlechtsverkehr mit einer gebärfähigen Partnerin haben. Insofern kann ich nur sagen: Das Risikominimierungsprogramm richtet sich in dieser Hinsicht genauso an männliche Patienten wie an weibliche Patienten. Im Rahmen des Registers und der weiteren Studien wird das natürlich auch genauso gehandhabt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Das wird auch entsprechend überprüft?

(Lachen)

– Ich frage nur, weil es bei Frauen überprüft und ansonsten häufig vergessen wird.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das wann wie oft? – Herr Stross, zur Überprüfung.

**Herr Dr. Stross (Celgene):** Über die Details der Überprüfung möchte ich mich jetzt nicht auslassen. Aber sagen wir mal: Es wird auf jeden Fall dokumentiert. Die Patienten müssen auch ein Schriftstück unterschreiben, dass sie aufgeklärt wurden. Wir gehen jetzt als Firma nicht in die Schlafzimmer und gucken uns das im Detail an. Aber es wird auf jeden Fall alles dokumentiert, und die Aufklärung erfolgt anhand von Richtlinien.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wir wollen das auch nicht vertiefen, weil wir ja noch mehrere Anhörungen haben. – Frau Nahnauer, bitte.

**Frau Dr. Nahnauer:** Meine Bemerkung hat sich durch die Ausführungen von Herrn Ludwig fast erübrigt. Ich möchte nur noch einmal darauf hinweisen, dass Pomalidomid strukturverwandt zu Thalidomid ist. Insofern muss man einmal abwarten, was dann tatsächlich der Stellenwert in der Langzeitbeobachtung ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Nahnauer. – Herr Professor Einsele und Frau Weisel. Dann hätten wir die Rednerliste abgearbeitet.

**Herr Prof. Dr. Einsele (Universitätsklinikum Würzburg):** Ich möchte gerne noch eine Lanze für das progressionsfreie Überleben brechen. Es handelt sich ja um weit fortgeschrittene Patienten. Der Progress wird laborchemisch definiert; das ist richtig. Aber bei diesen fortgeschrittenen Patienten kommt es nach Dokumentation des laborchemischen Progresses häufig sehr rasch zum Auftreten von Nebenwirkungen, sehr rasch kann sich die Nierenfunktion bei diesen Patienten verschlechtern, sehr rasch die Infektionsanfälligkeit erhöhen, es können Knochenschmerzen auftreten, es können sich extra-myeloische Manifestationen dokumentieren, sodass das für den Patienten sowohl in seiner Situation als auch psychologisch eine erhebliche Belastung darstellt. Von daher sehe ich das progressionsfreie Überleben gerade für dieses Patientenkollektiv als sehr wichtig an.

Dann wurde die Frage aufgeworfen, ob sich die Patienten die Verlängerungen im Overall Survival mit erheblichen Nebenwirkungen erkaufen. Dazu sei jetzt einmal aus der Arbeit referiert: In den beiden Studienarmen sind die Nebenwirkungen sehr vergleichbar, die Abbruchrate ist praktisch identisch, die Zahl schwerer Infektionen ist praktisch unverändert, und auch der Verbrauch an Medikamenten zur Infektkontrolle ist absolut vergleichbar. Von daher noch einmal die Bestätigung: Der Vorteil im Overall Survival wird nicht durch vermehrte Nebenwirkungen im Interventionsarm erkaufte. – Danke.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Einsele. – Frau Weisel als letzte Rednerin.

**Frau Dr. Weisel (Universitätsklinikum Tübingen):** Vielen herzlichen Dank, Herr Vorsitzender. – Ganz kurz zur Nachbeobachtung. Wir sind selbstverständlich als Investigatoren verpflichtet, eventuelle sekundäre Primärmalignome als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse über den Zeitraum von fünf Jahren zu melden. Die sind von dieser 28-Tage-Frist ausgenommen.

Weiterhin möchte ich die Ausführungen von Herrn Professor Einsele zu Nebenwirkungen noch einmal nachhaltig unterstützen.

Auch möchte ich auf ein Ergebnis der französischen Studiengruppe hinweisen, die in einer ganz ähnlichen Indikation Pomalidomid/Dexamethason eingesetzt hat. Hier hat man die Zeit bis zur Progression unter der letzten vorangegangenen Therapie im Vergleich zu der Zeit bis zur Progression unter Pomalidomid/Dexamethason ausgewertet. Wir wissen sehr genau, dass diese bei Myelomen normal sehr konstant von Linie zu Linie abnimmt. In der IFM 2009-02-Studie konnte hingegen gezeigt werden, dass die Zeit bis zur Progression unter Pomalidomid signifikant länger war als unter der letzten vorangegangenen Therapielinie, bei den Patienten, die unter beiden angesprochen haben, hat sie sich unter Pomalidomid sogar mehr

als verdoppelt. Das zeigt, wie wichtig der Zusatznutzen dieser Substanz für diese Patientenpopulation im klinischen Alltag ist. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Weisel. – Ich sehe keine weiteren Wortmeldungen. Dann würde ich dem pU noch einmal die Gelegenheit geben, ein kurzes Fazit zu ziehen, wobei ich ganz herzlich darum bitte, Herr Völkl, nicht noch einmal alles zu wiederholen. Wir haben es ja schon drei Mal durchgekaut.

**Herr Völkl (Celgene):** Ich kürze ab. – Vielen Dank für die Möglichkeit zu einem abschließenden Statement. Wir hoffen, mit unseren Ausführungen für den G-BA und die Bänke relevante Antworten und Informationen zur Verfügung gestellt zu haben.

Zusammenfassend möchte ich noch einmal bemerken, dass wir in der zugelassenen Indikation von Pomalidomid einen hohen Behandlungsbedarf sehen. Primäres Behandlungsziel ist die Kontrolle der fortgeschrittenen Erkrankung und damit einhergehend die Verlängerung des Überlebens bei Erhalt der Lebensqualität und Vermeidung von zusätzlichem Schaden für den Patienten durch ein akzeptables und gut handhabbares Nebenwirkungsprofil. Vor dem Hintergrund der eingangs geschilderten schlechten Prognose für Patienten, die Bortezomib und Lenalidomid bereits erhalten haben, stellen die in unserer Studie gezeigten fünf Monate gewonnene Lebenszeit nach unserer Überzeugung eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar, auch angesichts dessen, dass zum ersten Mal für dieses Patientenkollektiv eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer erzielt werden konnte. Wichtig ist auch, dass alle untersuchten Subgruppen im Hinblick auf das Gesamtüberleben von Pomalidomid profitierten.

In der Gesamtbetrachtung entspricht das Ausmaß des Überlebensvorteils bei akzeptablem Nebenwirkungsprofil und gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität aus unserer Sicht den Anforderungen der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung für einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese abschließenden Worte. – Ich bedanke mich für eine sehr spannende und, wie ich glaube, auch sehr instruktive Diskussion, in der wir die offenen Fragestellungen wirklich noch einmal sehr intensiv diskutieren konnten. Wir werden das jetzt alles abzuwägen haben und dann unsere Entscheidung treffen.

Danke, dass Sie da waren. Einen schönen Tag noch und einen guten Heimweg!

Schluss der Anhörung: 11.33 Uhr