

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

**Anlage XII - Beschlüsse über die
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid**

Vom 17. März 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	15
4. Verfahrensablauf	16

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung 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

Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, 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.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der maßgebliche Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 12 Nummer 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für Pomalidomid war der 1. Oktober 2015.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 11. August 2015 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V aufgefordert und hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 6 VerfO am 30. September 2015 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Januar 2016 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Mit dem Schreiben vom 9. Februar 2016 hat der G-BA das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung der Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers beauftragt.

Auf Basis der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Abs. 3 der Verfo und nach Würdigung der vom pharmazeutischen Unternehmer und den maßgeblichen medizinischen Fachgesellschaften vorgebrachten Argumente, erachtet der G-BA es als gerechtfertigt, die ursprünglich für die Nutzenbewertung von Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung von Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie progredient waren und folgenden Wortlaut hatte:

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

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

- eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes.

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

- Best-Supportive-Care

wie folgt zu fassen:

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

- eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Eine Teilpopulation von Patienten für die ausschließlich Best-Supportive-Care die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt wird im vorliegenden Beschluss nicht separat adressiert, sondern als eine im betreffenden Anwendungsgebiet mögliche Umsetzung „einer patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes“ angesehen.

Diese Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Dossierbewertung nicht erforderlich.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Pomalidomid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, des European Public Assessment Reports (EPAR) der European Medicines Agency (EMA), der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung, der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Pomalidomid nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22. April 2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pomalidomid (IMNOVID®) gemäß Fachinformation:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

- eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Neben Pomalidomid sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:

Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Cyclophosphamid, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (*pegyliert liposomal*), Interferon alfa-2b, Lenalidomid, Melphalan, Vincristin, Panobinostat, Prednisolon, Prednison

Mit Carfilzomib und Panobinostat stehen neue, für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassene, in der Versorgung noch recht neue Behandlungsoptionen zur Verfügung, deren therapeutischer Stellenwert derzeit noch nicht abschließend beurteilbar ist. Carfilzomib und Panobinostat werden deshalb vom G-BA noch nicht als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapien angesehen.

- zu 2. Im betreffenden Anwendungsgebiet wurde kein nicht-medikamentöses Behandlungsverfahren in Betracht gezogen. Es wird davon ausgegangen, dass für die Patienten zum Zeitpunkt der Therapie mit Pomalidomid eine Stammzelltransplantation nicht mehr infrage kommt.
- zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:
 Pomalidomid: Beschluss vom 20. Februar 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Aus der vorhandenen Evidenz lässt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet keine Standardtherapie ableiten. Die Patienten befinden sich zwar in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium und sind mit mindestens zwei vorausgegangenen Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib vorbehandelt, (Re-)Therapien mit anderen im Anwendungsgebiet von Pomalidomid zugelassenen Wirkstoffen, insbesondere Bortezomib, Lenalidomid, Cyclophosphamid, Dexamethason oder Melphalan, sind allerdings grundsätzlich möglich.

In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel wurde deshalb vom G-BA „eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens:

Die Bewertung des G-BA basiert auf den vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegten Daten der Pivotal-Studie CC-4047-MM-003.

In dieser randomisierten, aktiv kontrollierten, offenen Phase-III-Studie wurden 455 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplen Myelom, einer Interventionsgruppe, in der Pomalidomid zusammen mit niedrigdosiertem Dexamethason gegeben wurde oder einer Kontrollgruppe, in der hochdosiertes Dexamethason verabreicht wurde, im Verhältnis 2:1 zugeteilt.

Die Studienteilnehmer waren mit durchschnittlich 5 Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, vorbehandelt. Gegenüber Lenalidomid zeigten 92,1% der Patienten eine Refraktärität, 77,8% der eingeschlossenen Patienten waren gegenüber Bortezomib refraktär.²

Pomalidomid wurde an Tag 1-21 eines 28-Tage-Zyklus in einer Dosierung von 4 mg gegeben. Die Dosis von Dexamethason in Kombination mit Pomalidomid betrug 40 mg (bei Patienten ≤ 75 Jahre) beziehungsweise 20 mg (bei Patienten > 75 Jahre) an Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus.

Im Kontrollarm wurde Dexamethason zwar in gleicher Dosierung, allerdings an Tag 1–4, 9–12 und 17–20 eines 28-Tage-Zyklus gegeben. Die systemische Wirkstoffbelastung war somit deutlich höher als im Interventionsarm und überstieg auch die in der Fachinformation empfohlene übliche Dosierung im Rahmen einer palliativen Therapie maligner Tumore. Im

² EMA. Assessment report. Pomalidomide Celgene. 30. Mai 2013

Studienprotokoll waren allerdings Dosisreduktionen beim Auftreten von Dexamethason-typischen Nebenwirkungen vorgesehen.

Auf Basis der Ergebnisse zum ersten Datenschnitt vom 7. September 2012 (finale Analyse des primären Endpunktes Progressionsfreies Überleben) empfahl das IDMC³, die Studie zu beenden und Patienten im Kontrollarm eine Behandlung mit Pomalidomid (als Monotherapie oder in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason) zu ermöglichen. Patienten der Kontrollgruppe hatten jedoch bei Krankheitsprogression schon vor dem ersten Datenschnitt die Möglichkeit, durch Wechsel in eine Begleitstudie eine Monotherapie mit Pomalidomid zu erhalten.

Die finale Auswertung des Gesamtüberlebens, dem sekundären Studienendpunkt, erfolgte am 1. März 2013, eine weitere Datenanalyse wurde am 1. September 2013 durchgeführt.

Die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie, eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, wurde in der Studie CC-4047-MM-003 nicht vollständig adäquat umgesetzt, da undifferenziert allen Patienten im Vergleichsarm ein einheitliches Regime aus hochdosiertem Dexamethason verabreichte wurden.

Es liegen keine randomisierten, kontrollierten klinischen Studien vor, welche den Nutzen von hochdosiertem Dexamethason belegen, allerdings unterliegt die Evidenz für die Wirksamkeit anderer zugelassener Arzneimittel bei Patienten mit rezidierten oder refraktären multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben, ähnlichen Limitationen. Es lässt sich jedoch feststellen, dass nach Abbruch der Behandlung mit der Studienmedikation Folgetherapien mit Dexamethason (24%), Cyclophosphamid (14,5%), Melphalan (6,8%), Bortezomib (13,6%) oder Lenalidomid (4,2%) eingeleitet wurden (Datenschnitt vom 1. März 2013).

Der im Vergleichsarm der Zulassungsstudie verwendete Komparator bildet die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht vollständig adäquat ab, allerdings ist die Ableitung eines Zusatznutzens aus den Studienergebnissen unter der Berücksichtigung vorhandener Limitationen dennoch möglich.

Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes lassen sich unter Berücksichtigung der Zulassungsstudie CC-4047-MM-003 zwei Teilpopulationen identifizieren, für die eine differenzierte Betrachtung des gewählten Komparators erforderlich ist und die notwendigerweise auch in der Bewertung des Zusatznutzens unterschieden werden müssen.

Einerseits existiert eine Teilpopulation im Anwendungsgebiet, für die hochdosiertes Dexamethason eine hinreichende Abbildung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt. Demgegenüber steht eine Teilpopulation, für die eine patientenindividuelle Behandlung mit anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln oder Best-Supportive-Care eine Alternative gewesen wäre.

³ Independent Data Monitoring Committee (unabhängiges Datenüberwachungskomitee)

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pomalidomid wie folgt bewertet:

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Begründung:

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Zulassungsstudie CC-4047-MM-003 stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Pomalidomid für Patienten, für die hochdosiertes Dexamethason die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, 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.

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens, da eine moderate Verlängerung der Lebensdauer erreicht wird. Zusätzlich sind positive Effekte hinsichtlich einer Stabilisierung der bestehenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität festzustellen. Darüber hinaus weist Pomalidomid im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie keine relevanten Nachteile hinsichtlich der unerwünschten Nebenwirkungen auf.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für Patienten, für die hochdosiertes Dexamethason nicht die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Studie vorgelegt wurde, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie CC-4047-MM-003 wurde das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben. Zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes (7. September 2012) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zugunsten der Kombination aus Pomalidomid und Dexamethason (HR = 0,53; 95% KI [0,37; 0,74]; $p < 0,001$). Ein medianes Gesamtüberleben konnte nur in der Kontrollgruppe unter hochdosiertem Dexamethason bestimmt werden (34 Wochen), die Crossover-Rate betrug 29%.

Zum Zeitpunkt der im Studienprotokoll geplanten finalen Analyse des Gesamtüberlebens (Datenschnitt vom 1. März 2013) betrug die mediane Überlebenszeit unter der Kombination aus Pomalidomid und Dexamethason 54 Wochen versus 34,9 Wochen unter hochdosiertem Dexamethason (HR = 0,70; 95 % KI [0,54 - 0,92]; $p = 0,009$). Die Behandlung mit Pomalidomid und Dexamethason führte damit zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 19,1 Wochen, die Crossover-Rate lag bei 53%.

Ein weiterer, nicht im Studienprotokoll vorgesehener Datenschnitt wurde am 1. September 2013 durchgeführt. Das mediane Gesamtüberleben in der Interventionsgruppe lag bei 56,9 Wochen versus 35,3 Wochen in der Kontrollgruppe (HR = 0,72; 95% KI [0,56 - 0,92]; $p = 0,009$). Daraus ergibt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 21,6 Wochen, die Crossover-Rate lag bei 56%.

Bei der Bewertung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben sind methodische Limitationen der Studie zu berücksichtigen. Insbesondere die hohe Crossover-Rate von Patienten des Kontrollarms führt zu einer relevanten Ergebnisverzerrung. Eine Einschätzung der Richtung und des Ausmaßes dieser Verzerrung wird dadurch erschwert, dass ein Teil der Patienten zu einer Pomalidomid-Monotherapie wechselte. Wie im EPAR näher ausgeführt, ergab eine Phase-II-Studie zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit vom Pomalidomid als Monotherapie beziehungsweise in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason (CC-4047-MM-002) eine längere progressionsfreie Überlebenszeit für die Kombination mit Dexamethason, für die Pomalidomid-Monotherapie wurde der präspezifizierte Wirksamkeitsnachweis nicht erbracht.

Fazit:

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, operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod oder bis zum Krankheitsprogress nach IMWG⁴-Kriterien, war der primäre Endpunkt der Studie. Die Beurteilung der Progression erfolgte verblindet durch eine unabhängige Auswertungsstelle. Zum Zeitpunkt der finalen Analyse des PFS (Datenschnitt vom 7. September 2012) lag das mediane Progressionsfreie Überleben bei 15,7 Wochen in der Interventionsgruppe versus 8,0 Wochen in der Kontrollgruppe (HR = 0,45; 95% KI [0,35 - 0,59]; $p < 0,001$), was einem statistisch signifikanten Unterschied von 7,7 Wochen entspricht.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die

⁴ International Myeloma Working Group

Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer Verfahren.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik

Die Daten zur Symptomlast wurden unverblindet mit den Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 jeweils an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus sowie zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs oder der Progression erhoben. Die Möglichkeit des Behandlungswechsels führt deshalb nicht zu einer Verzerrung. Die untersuchte Population beinhaltet alle Patienten der ITT-Population, die mit der Studienmedikation behandelt wurden und mindestens einen erfassten Wert in einem der Patientenfragebögen besitzen.

Die klinische Relevanz der Veränderungen für die einzelnen Skalen (MCID⁵) wurde auf Basis von Daten aus der Studie CC-4047-MM-003 berechnet.

EORTC QLQ-C30

Für die Subskala „Schlafstörungen“ zeigte die Studie CC-4047-MM-003 einen statistisch signifikanten Vorteil von Pomalidomid. Demgegenüber steht ein nachteiliger Effekt, der in der Subskala „Obstipation“ deutlich wurde.

Für die Subskalen „Fatigue“, „Übelkeit / Erbrechen“, „Schmerzen“, „Dyspnoe“, „Diarrhö“ und „Appetitlosigkeit“ zeigte die Studie CC-4047-MM-003 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

EORTC QLQ-MY20

Für den Endpunkt Nebenwirkungen der Behandlung zeigte die Zulassungsstudie einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Pomalidomid.

Für den Endpunkt Krankheitssymptome zeigte die Studie CC-4047-MM-003 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

Fazit:

Aus den beobachteten Effekten, unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials eines offenen Studiendesigns, lässt sich in der Endpunktkategorie „Morbidität“ kein Zusatznutzen für Pomalidomid ableiten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Daten zur Lebensqualität wurden unverblindet mit den Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-MY20 jeweils an Tag 1 eines jeden Behandlungszyklus sowie zum Zeitpunkt des Behandlungsabbruchs oder der Progression erhoben. Die Möglichkeit des Behandlungswechsels führt deshalb nicht zu einer Verzerrung. Die untersuchte Population beinhaltet alle Patienten der ITT-Population, die mit der Studienmedikation behandelt wurden und mindestens einen erfassten Wert in einem der Patientenfragebögen besitzen.

Die klinische Relevanz der Veränderungen für die einzelnen Skalen (MCID⁵) wurde auf Basis von Daten aus der Studie CC-4047-MM-003 berechnet.

⁵ Minimal Clinically Important Difference

EORTC QLQ-C30

Für die Subskalen „körperliche Funktion“, „emotionale Funktion“ und „Rollenfunktion“ zeigte die Studie MM-003 jeweils einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Pomalidomid.

Für die Subskalen „allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität“, „soziale Funktion“ und „kognitive Funktion“ waren keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe festzustellen.

EORTC QLQ-MY20

Für die Subskalen „Zukunftsperspektiven“ und „Körperbild“ zeigte die Studie CC-4047-MM-003 jeweils einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Pomalidomid.

Fazit:

Insgesamt ist ein Vorteil für Pomalidomid hinsichtlich einer Stabilisierung der bestehenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität festzustellen, indem die überwiegende Anzahl der vorliegenden Parameter zur Messung der Lebensqualität positive Effekte von Pomalidomid aufzeigen.

Nebenwirkungen

Aufgrund der zwischen den Studienarmen unterschiedlich langen Beobachtungszeiten ist eine quantitative Interpretation der Ergebnisse zu den Endpunkten SUE und CTCAE Grad 3 und 4 auf Basis von relativen Risiken nicht sinnvoll. Trotz der längeren Beobachtungsdauer im Interventionsarm unter Pomalidomid und Dexamethason zeigte sich für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad 3 bis 4) und Therapieabbrüche aufgrund von UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

In der Gesamtschau der Nebenwirkungen sind die Häufigkeiten der UE im Allgemeinen zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, bei unterschiedlichen therapie-spezifischen 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.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Der Nutzenbewertung von Pomalidomid liegen die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde. Bezüglich der Aussagesicherheit können deshalb maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Aufgrund des offenen Studiendesigns sind insbesondere die Ergebnisse zu subjektiven Endpunkten als potenziell hoch verzerrt anzusehen und somit nur von begrenzter Aussagekraft. Außerdem muss davon ausgegangen werden, dass für einen Teil der untersuchten Patienten hochdosiertes Dexamethason nicht die patientenindividuelle Therapie im Sinne der zweckmäßigen Vergleichstherapie war. Zusätzlich führt der hohe Anteil von Patienten mit Behandlungswechsel zu einer relevanten Ergebnisverzerrung.

Insgesamt ist daher eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung in die Kategorie „Anhaltspunkt“ gerechtfertigt.

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, bei zugleich positiven Effekten auf die gesundheitsbezogene

Lebensqualität. 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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus der Dossierbewertung des IQWiG (Auftrag A15-42) zugrunde gelegt. Die Größe der Patientengruppe, für die Dexamethason (hochdosiert) eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellt, lässt sich aus den vorhandenen Daten nicht ableiten.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002682/WC500147717.pdf

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

Pomalidomid darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Der verschreibende Arzt muss weibliche und männliche Patienten über das zu erwartende teratogene Risiko und die strengen Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen, wie sie im Schwangerschafts-verhütungsprogramm 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-Taxe (Stand: 1. Februar 2016).

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.

Dexamethason

Laut Zulassung wird die Anwendung von Dexamethason in der Palliativtherapie maligner Tumore in Dosierungen von 8-16 mg/Tag, bei länger dauernder Therapie in Dosierungen von 4-12 mg/Tag empfohlen. Es wird allerdings darauf hingewiesen, dass die Höhe der

Dosierung auch von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten abhängig ist.

Die Kostendarstellung für den Wirkstoff Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes erfolgt daher mit Bezug auf das im Kontrollarm der Studie CC-4047-MM-003 eingesetzte Behandlungsschema.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Pomalidomid	4 mg täglich Tag 1-21 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason ⁶	40 mg täglich Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	4	52
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patientenindividuelle Therapie ⁷				
Dexamethason ⁶	40 mg täglich Tag 1-4, 9-12 und 17-20 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	12	156
Cyclophosphamid	1000 mg/m ² Tag 1 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	1	17
Prednison	2 mg/kg täglich Tag 1-4 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	4	68
Melphalan	0,25 mg/kg täglich Tag 1-4 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	4	52
Prednison	2 mg/kg täglich Tag 1-4 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	4	52
Bortezomib	1,3 mg/m ² Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage-Zyklus	4 - 8 Zyklen	4	16 - 32
Dexamethason	20 mg täglich Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 21-Tage-Zyklus	4 - 8 Zyklen	8	32 - 64
Lenalidomid	25 mg täglich Tag 1-21 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	21	273

⁶ Patienten > 75 Jahre werden mit 20 mg Dexamethason täglich behandelt.

⁷ Aufgrund der zahlreichen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe und möglicher Kombinationspartner werden hier beispielhaft einige mögliche Therapieschemata dargestellt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Dexamethason	40 mg täglich Tag 1-4, 9-12 und 17-20 ab 5. Zyklus Tag 1-4 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	4-12	84

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht oder Körperoberfläche wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2013 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 76,3 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,89 m² (Berechnung nach Du Bois 1916).

Dexamethason

Bezüglich der 20 mg-Dosierung in Kombination mit Bortezomib: Da derzeit keine Tablette a 20 mg auf dem deutschen Markt verfügbar ist, wird davon ausgegangen, dass jeweils 2½ Tabletten a 8 mg eingenommen werden. Eine Teilung der Tablette ist hier sachgerecht und stellt das preisgünstigere Vorgehen dar. Zur Berechnung der Therapiekosten wird aufgrund der zeitlich begrenzten Therapie die wirtschaftlichste Stückelung des preisgünstigsten Präparats herangezogen.

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Menge pro Packung	Jahresdurchschnittsverbrauch
Zu bewertendes Arzneimittel			
Pomalidomid	4	21	273 Hartkapseln
Dexamethason 40 mg	8	100	260 Tabletten
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patientenindividuelle Therapie			
Dexamethason 40 mg	8	100	780 Tabletten
Melphalan	2	50	520 Tabletten
Prednison	50	50	156 Tabletten
Cyclophosphamid	1000	6	34 Durchstechfl.
Prednison	50	50	204 Tabletten
Bortezomib	3,5	1	16 - 32 Durchstechfl.
Dexamethason 20 mg	8	20, 100	80 - 160 Tabletten
Lenalidomid	25	21	273 Hartkapseln
Dexamethason 40 mg	8	100	420 Tabletten

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Pomalidomid	10 428,58 €	9 831,81 € [1,77 € ⁸ ; 595,00 € ⁹]
Dexamethason ¹⁰	123,07 €	112,43 € [1,77 € ⁸ ; 8,87 € ⁹]
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patientenindividuelle Therapie		
Dexamethason ¹⁰	123,07 €	112,43 € [1,77 € ⁸ ; 8,87 € ⁹]
Melphalan ¹¹	162,70 €	86,31 € [1,77 € ⁸ ; 74,62 € ⁹]
Prednison ¹⁰	67,72 €	61,46 € [1,77 € ⁸ ; 4,49 € ⁹]
Cyclophosphamid	123,64 €	115,63 € [1,77 € ⁸ ; 6,24 € ⁹]
Prednison ¹⁰	67,72 €	61,46 € [1,77 € ⁸ ; 4,49 € ⁹]
Bortezomib	1 643, 25 €	1 516,34 € [1,77 € ⁸ ; 125,14 € ⁹]
Dexamethason ¹⁰ 100 Tabletten	123,07 €	112,43 € [1,77 €, 8,87 € ⁹]
Dexamethason ¹⁰ 20 Tabletten	32,96 €	29,45 € [1,77 € ⁸ ; 1,74 € ⁹]
Lenalidomid	7 912,21 €	7 459,15 € [1,77 € ⁸ ; 451,29 € ⁹]
Dexamethason ¹⁰	123,07 €	112,43 € [1,77 € ⁸ ; 8,87 € ⁹]

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2016

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie z.B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der

⁸ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁹ Rabatt nach § 130a SGB V.

¹⁰ Festbetrag.

¹¹ Solitäres Fertigarzneimittel.

üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen, da sie a) dynamisch verhandelt wird, b) aufgrund der Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender, größtenteils in nicht öffentlichen Verträgen geregelten Abrechnungsmodalitäten für Zytostatika-Zubereitungen, die nicht an die Hilfstaxe gebunden sind, für die Versorgung nicht repräsentativ ist, c) ggf. zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht alle relevanten Wirkstoffe umfasst und aus diesen Gründen insgesamt für eine standardisierte Kostenerhebung nicht geeignet ist. Demgegenüber ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: 6. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 30. Mai 2015) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 €, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € jeweils pro applikationsfertiger Einheit an. Diese Beträge können in Verträgen unterschrieben werden. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

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**

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 24. April 2015 eingegangen am 27. April 2015 eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Juni 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 19. Juni 2015 statt.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. September 2015 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. September 2015 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Pomalidomid beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Dezember 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Januar 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Januar 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Februar 2016 statt.

Mit dem Schreiben vom 9. Februar 2016 hat der G-BA das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung der Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers beauftragt.

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 8. März 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	9. Juni 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	3. Februar 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Februar 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	16. Februar 2016 1. März 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. März 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. März 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken