



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

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten.....	16
4. Verfahrensablauf	16
5. Beschluss	18
6. Anhang	28
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	28
B. Bewertungsverfahren.....	35
1. Bewertungsgrundlagen	35
2. Bewertungsentscheidung.....	35
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2 Nutzenbewertung	35
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	35
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	35
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35
2.2.4 Therapiekosten.....	35
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	36
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	37
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	42
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	43
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	44
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	45
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	47

5.1	Stellungnahme der Celgene GmbH	47
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....	156
5.3	Stellungnahme der Medac GmbH.....	177
5.4	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie (BPI).....	182
5.5	Stellungnahme Professor Weisel und Professor Goldschmidt.....	196
5.6	Stellungnahme der Takeda GmbH	212
5.7	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH	222
5.8	Stellungnahme Professor Einsele.....	237
5.9	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	248
5.10	Stellungnahme der Amgen GmbH	254
5.11	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	260
5.12	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH	269
5.13	Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).....	276
5.14	Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH	292
D.	Anlagen.....	297
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	297
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	326

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 rezidierten 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 vorge-

schlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in 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 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

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

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.

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

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 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 verabreicht wurde.

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 therapielevanten 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.

Ergebnisse der Studie CC-4047-MM-003 auf Endpunktebene

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 Endpunktkomponente „Mortalität“ wird bereits über den sekundären Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger

⁴ International Myeloma Working Group

Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditäts-komponente "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.

EORTC QLQ-C30

⁵ Minimal Clinically Important Difference

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 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.

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 therapielevanten 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 erfahrenen Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

Pomalidomid darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

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

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

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 ⁶	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

Zur Berechnung der Therapiekosten wird aufgrund der zeitlich begrenzten Therapie die wirtschaftlichste Stückelung des preisgünstigsten Präparats herangezogen.

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.

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		
Dexamethason10	123,07 €	112,43 € [1,77 € ⁸ ; 8,87 € ⁹]
Melphalan ¹¹	162,70 €	86,31 € [1,77 € ⁸ ; 74,62€ ⁹]
Prednison10	67,72 €	61,46 € [1,77 € ⁸ ; 4,49 € ⁹]
Cyclophosphamid	123,64 €	115,63 € [1,77 € ⁸ ; 6,24 € ⁹]
Prednison10	67,72 €	61,46 € [1,77 € ⁸ ; 4,49 € ⁹]
Bortezomib	1 643, 25 €	1 516,34 € [1,77 € ⁸ ; 125,14 € ⁹]
Dexamethason10 100 Tabletten	123,07 €	112,43 € [1,77 € ⁸ ; 8,87 € ⁹]
Dexamethason10 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]
Dexamethason10	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. Blutbildbestim-

⁸ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁹ Rabatt nach § 130a SGB V.

¹⁰ Festbetrag.

¹¹ Solitäres Fertigarzneimittel.

mungen, die nicht über den Rahmen der 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

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 17. März 2016

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

I. Anlage XII wird wie folgt geändert:

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

Pomalidomid

Beschluss vom: 17. März 2016
In Kraft getreten am: 17. März 2016
BAnz AT 21.04.2016 B3

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Pomalidomid (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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

- eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes.

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

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

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

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

² ITT-Population: alle randomisierten Patienten.

³ Mediane Nachbeobachtungszeit: 4,2 Monate; Crossover-Rate: 29%.

⁴ Mediane Nachbeobachtungszeit: 10,0 Monate; Crossover-Rate: 53%.

⁵ Mediane Nachbeobachtungszeit: 15,4 Monate; Crossover-Rate: 56%.

⁶ Angaben aus Modul 5 des pharmazeutischen Unternehmers.

⁷ Verblindete Erhebung durch ein Independent Response Adjudication Committee (IRAC).

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

⁸ Die Datenerhebung wurde zum Zeitpunkt des Progresses oder bei Behandlungsabbruch eingestellt.

⁹ Ergebnisse vom 2. Datenschnitt vom 01.03.2013.

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

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

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

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

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

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

Ca. 2 300 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

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

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

Pomalidomid darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten¹¹:

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

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

¹¹ Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2016.

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

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

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

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. 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 17. März 2016

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

I.

Anlage XII wird wie folgt geändert:

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

Pomalidomid

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Pomalidomid (IMNOVID[®]) ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidierten 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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

– eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes.

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

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

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

	Interventionsgruppe Pomalidomid + Dexamethason		Kontrollgruppe Dexamethason (hochdosiert)		Intervention vs. Kontrolle
	N ²	Wochen (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N ²	Wochen (Median) [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	

Mortalität

Gesamtüberleben

1. Datenschnitt vom 07.09.2012 ³	302	n. e. [48,1; n. e.] 76 (25,2)	153	34 [23,4; 39,9] 58 (37,9)	0,53 [0,37; 0,74] < 0,001 -
2. Datenschnitt vom 01.03.2013 ⁴	302	54 [45,3; 66,4] 147 (48,7)	153	34,9 [29,9; 39,1] 86 (56,2)	0,70 [0,54; 0,92] 0,009 AD: 19,1 Wochen
3. Datenschnitt vom 01.09.2013 ^{5, 6}	302	56,9 [47,7; 67,1] 176 (58,3)	153	35,3 [29,9; 39,9] 101 (66,0)	0,72 [0,56; 0,92] 0,009 AD: 21,6 Wochen

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS), IRAC-Bewertung⁷

1. Datenschnitt vom 07.09.2012 ^{3, 6}	302	15,7 [13,0; 20,1] 164 (54,3)	153	8,0 [7,0; 9,0] 103 (67,3)	0,45 [0,35; 0,59] < 0,001 AD: 7,7 Wochen
------------------------------------------------	-----	------------------------------------	-----	---------------------------------	---------------------------------------------------

	Interventionsgruppe Pomalidomid + Dexamethason		Kontrollgruppe Dexamethason (hochdosiert)		Intervention vs. Kontrolle
	N	Tage (Median) Patienten mit Ereignis n (%)	N	Tage (Median) Patienten mit Ereignis n (%)	

Morbidität^{8, 9}

Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Fatigue	289	57,0 166 (57,4)	144	57,0 71 (49,3)	0,77 [0,58; 1,02] 0,052
Übelkeit/Erbrechen	289	197,0 103 (35,6)	144	197,0 30 (20,8)	1,13 [0,75; 1,71] 0,547
Schmerzen	289	92,0 136 (47,1)	144	67,0 56 (38,9)	0,75 [0,55; 1,03] 0,070
Dyspnoe	289	76,0 154 (53,3)	144	84,0 50 (34,7)	1,17 [0,85; 1,61] 0,330

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

² ITT-Population: alle randomisierten Patienten.

³ Mediane Nachbeobachtungszeit: 4,2 Monate; Crossover-Rate: 29 %.

⁴ Mediane Nachbeobachtungszeit: 10,0 Monate; Crossover-Rate: 53 %.

⁵ Mediane Nachbeobachtungszeit: 15,4 Monate; Crossover-Rate: 56 %.

⁶ Angaben aus Modul 5 des pharmazeutischen Unternehmers.

⁷ Verblindete Erhebung durch ein Independent Response Adjudication Committee (IRAC).

⁸ Die Datenerhebung wurde zum Zeitpunkt des Progresses oder bei Behandlungsabbruch eingestellt.

⁹ Ergebnisse vom zweiten Datenschnitt vom 1. März 2013.



	Interventionsgruppe Pomalidomid + Dexamethason		Kontrollgruppe Dexamethason (hochdosiert)		Intervention vs. Kontrolle Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	N	Tage (Median) Patienten mit Ereignis n (%)	N	Tage (Median) Patienten mit Ereignis n (%)	
Schlafstörungen	289	169,0 114 (39,4)	144	57,0 64 (44,4)	0,48 [0,35; 0,65] < 0,001
Appetitlosigkeit	289	197,0 108 (37,4)	144	131,0 40 (27,8)	0,79 [0,55; 1,14] 0,200
Obstipation	289	86,0 134 (46,4)	144	265,0 30 (20,8)	1,85 [1,24; 2,75] 0,002
Diarrhoe	289	255,0 85 (29,4)	144	141,0 30 (20,8)	0,72 [0,47; 1,10] 0,122
Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik (EORTC QLQ-MY20)					
Krankheitssymptome	289	115,0 135 (46,7)	144	86,0 55 (38,2)	0,76 [0,55; 1,04] 0,080
Nebenwirkungen der Behandlung	289	89,0 143 (49,5)	144	71,0 63 (43,8)	0,72 [0,53; 0,97] 0,026
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^{8,9}					
Zeit bis zur Verschlechterung im EORTC QLQ-C30					
Allg. Gesundheitszustand/ Lebensqualität	289	65,0 158 (54,7)	144	57,0 64 (44,4)	0,80 [0,60; 1,07] 0,117
Körperliche Funktion	289	113,0 141 (48,8)	144	58,0 61 (42,4)	0,63 [0,47; 0,86] 0,002
Rollenfunktion	289	85,0 154 (53,3)	144	57,0 69 (47,9)	0,64 [0,48; 0,86] 0,002
Emotionale Funktion	289	145,0 122 (42,2)	144	64,0 59 (41,0)	0,57 [0,41; 0,79] < 0,001
Soziale Funktion	289	85,0 149 (51,6)	144	57,0 63 (43,8)	0,80 [0,59; 1,08] 0,123
Kognitive Funktion	289	85,0 155 (53,6)	144	58,0 64 (44,4)	0,78 [0,58; 1,05] 0,091
Zeit bis zur Verschlechterung im EORTC QLQ-MY20					
Zukunftsperspektiven	289	127,0 121 (41,9)	144	66,0 54 (37,5)	0,66 [0,47; 0,91] 0,009
Körperbild	289	203,0 103 (35,6)	144	109,0 47 (32,6)	0,68 [0,48; 0,96] 0,027



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

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

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

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



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

ca. 2 300 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imnovid® (Wirkstoff: Pomalidomid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 15. Februar 2016): http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002682/WC500147717.pdf

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

Pomalidomid darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten¹¹:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Pomalidomid	127 813,53 €
Dexamethason	292,32 €
- Gesamtkosten	128 105,85 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Patientenindividuelle Therapie¹²	
Dexamethason	876,95 €
Melphalan	897,62 €
Prednison	191,76 €
- Gesamtkosten	1 089,38 €
Cyclophosphamid	655,24 €
Prednison	250,76 €
- Gesamtkosten	906,00 €
Bortezomib	24 261,44 – 48 522,88 €
Dexamethason	112,43 – 200,78 €
- Gesamtkosten	24 373,87 – 48 723,66 €
Lenalidomid	96 968,95 €
Dexamethason	472,21 €
- Gesamtkosten	97 441,16 €

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung

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

¹¹ Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2016.

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



II.

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

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

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. September 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Pomalidomid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 4. Januar 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde am 24. Februar 2016 dem G-BA übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; 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 \(erneute Nutzenbewertung\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid (erneute Nutzenbewertung)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Pomalidomid
- **Handelsname:** Imnovid®
- **Therapeutisches Gebiet:** Multiples Myelom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Celgene GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen
Stellungnahmeverfahrens:** 04.01.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.01.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V (Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel VerfO G-BA § 1 Abs. 2 Nr. 2

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-10-01-D-193)

- [Modul 1 \(513.9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1161/2015-09-29_Modul1_Pomalidomid.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1161/2015-09-29_Modul1_Pomalidomid.pdf)
- [Modul 2 \(573.9 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1162/2015_09_29_Modul2_Pomalidomid.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1162/2015_09_29_Modul2_Pomalidomid.pdf)
- [Modul 3 \(2.4 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1163/2015-09-29_Modul3A_Pomalidomid.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1163/2015-09-29_Modul3A_Pomalidomid.pdf)
- [Modul 4 \(2.9 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1164/2015-09-29_Modul4A_Pomalidomid.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1164/2015-09-29_Modul4A_Pomalidomid.pdf)
- [Unterlage nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO \(393.7 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1165/Unterlage-nach-5-Kapitel-%C2%A717-Abs1-VerfO.pdf)
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1165/Unterlage-nach-5-Kapitel-%C2%A717-Abs1-VerfO.pdf>)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(956.9 kB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1167/2016-01-04_Informationen-zur-zVT_Pomalidomid.pdf) (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1167/2016-01-04_Informationen-zur-zVT_Pomalidomid.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pomalidomid (Imnovid®)

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms (MM) bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, ist,

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

Für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind:

- Best-Supportive-Care

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Stand der Information: Juni 2015

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 04.01.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(461.4 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1166/2015-12-23_A15-42_Pomalidomid_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.01.2016
- Mündliche Anhörung: 08.02.2016

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an 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 - 2015-10-01-D-193*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.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 Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.01.2016** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pomalidomid - 2015-10-01-*

D-193) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. 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 08.02.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.02.2016 unter 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 März 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.09.2013 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/77/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 08.02.2016 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Pomalidomid**

Stand: 18.01.2016

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Celgene GmbH	25.01.2016
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	25.01.2016
Medac GmbH	19.01.2016
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	20.01.2016
Professor Weisel, Fr. Professor Goldschmidt, Hr.	21.01.2016
Takeda GmbH	22.01.2016
Janssen-Cilag GmbH	22.01.2016
Professor Einsele, Hr.	25.01.2016
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	25.01.2016
Amgen GmbH	25.01.2016
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	25.01.2016
Novartis Pharma GmbH	25.01.2016
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	25.01.2016
MSD SHARP & DOHME GMBH	25.01.2016

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Celgene GmbH	Briswalter, Fr. Schindler, Hr. Stross, Hr. Dr. Völkl, Hr.
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Ludwig, Herr Prof. Dr. Spehn, Herr Dr.
Medac GmbH	Erdmann, Herr Dr.
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Finkler, Frau Wilken, Herr Dr.
Professor Weisel, Fr. Professor Goldschmidt, Hr.	Weisel, Fr. Prof.
Takeda GmbH	Nicht, Fr. Knierim, Fr.
Janssen-Cilag GmbH	Kampfenkel, Hr. Dr. Klesse, Fr.
Professor Einsele, Hr.	Einsele, Herr Prof. Dr.
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Rasch, Hr. Dr. Werner, Hr. Dr.
Amgen GmbH	Rieth, Hr. Dr. Wandeler, Hr. Dr.
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Abraham, Hr. Dr. Plesnila-Frank, Fr.
Novartis Pharma GmbH	Stürmer, Hr. Claus, Hr. Dr.
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Wörmann, Prof. Dr.
MSD SHARP & DOHME GMBH	Kaskel, Hr. Dr.

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Celgene GmbH						
Briswalter, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schindler, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Stross, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Völkl, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Ludwig, Herr Prof. Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Spehn, Herr Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Medac GmbH						
Erdmann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)						
Finkler, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Wilken, Herr Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Professor Weisel, Fr. und Professor Goldschmidt, Hr.						
Weisel, Fr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein
Takeda GmbH						
Nicht, Fr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Knierim, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Janssen Cilag GmbH						
Kampfenkel, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Klesse, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Professor Einsele, Hr.						
Einsele, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Amgen GmbH						
Rieth, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Wandeler, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Abraham, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Plesnila-Frank, Fr..	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Novartis Pharma GmbH						
Stürmer, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Claus, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)						
Wörmann, Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Kaskel, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Celgene GmbH

Datum	25.01.2016
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>Pomalidomid (IMNOVID®) wird aufgrund einer Überschreitung der 50 Mio. € Umsatzgrenze gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zum zweiten Mal bewertet. In der ersten Bewertung erhielt Pomalidomid vom G-BA mit Beschluss vom 20.02.2014 einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte Population im Anwendungsgebiet zugesprochen.</p> <p>In der aktuellen Bewertung wurden neue Daten eingereicht, die einen Zusatznutzen von Pomalidomid nun ebenfalls in den Nutzendimensionen Lebensqualität und Sicherheit zeigen. Zusätzliche Toxizitäten haben sich in der Zwischenzeit nicht gefunden und die Datenlage von Pomalidomid hat sich ausschließlich verbessert.</p> <p>Dennoch kommt das IQWiG in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass für die gesamte Population kein Zusatznutzen vorliegt. Dieser Bewertung kann der pharmazeutische Unternehmer (pU) nicht folgen. Die Gründe hierfür werden im zweiten Teil der Stellungnahme zu den spezifischen Aspekten im Detail diskutiert und an dieser Stelle kurz zusammenfassend dargestellt.</p> <p>Gemäß der Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) durch den G-BA unterscheidet auch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zwischen zwei Fragestellungen: Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie in Frage kommen (Fragestellung 1) und Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht in Frage kommen</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(Fragestellung 2). Für Fragestellung 1 wurde vom G-BA eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes als ZVT benannt.</p> <p>Das IQWiG sieht einen Zusatznutzen für die Fragestellung / Patientengruppe 1 als nicht belegt an. Die beiden Hauptkritikpunkte des IQWiG bezüglich Fragestellung 1 lauten:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Dexamethason wurde als alleinige Vergleichstherapie gewählt und vom pU nicht ausreichend dargelegt, dass Dexamethason als eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie anzusehen ist. Somit liegen keine geeigneten Daten zum Nachweis eines Zusatznutzens vor.2) Dexamethason wurde nicht zulassungskonform dosiert, sondern in einer zu hohen Dosis verabreicht. <p>Nach Ansicht des pU sind diese Kritikpunkte nicht gerechtfertigt.</p> <p>ad 1). Eine Studie gegen einen patientenindividuellen Vergleichsarm mit 12 in Frage kommenden, zielgerichteten Therapien, die auch noch in unterschiedlichen Kombinationen verabreicht werden können, ist praktisch in Bezug auf die Umsetzung, aufgrund des unterschiedlichen Zulassungsstatus einzelner Arzneimittel in diversen Ländern und in Bezug auf die Rekrutierung aufgrund der Orphan Drug-Indikation nicht durchführbar. Zudem würde eine solche Studie keine reliablen und validen statistischen Aussagen und Analysen zulassen. Aufgrund der Ergebnisse der Zulassungsstudie MM-003 zu Pomalidomid wäre zudem die nachträgliche Konzipierung einer solchen Studie aus ethischen Erwägungen nicht vertretbar gewesen. Die in der Studie MM-003 erhobenen</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Daten sind zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet, da (1) hochdosiertes Dexamethason grundsätzlich allen Patienten im Anwendungsgebiet verordnet werden kann und (2) für keine der anderen genannten Therapien Evidenz bzgl. der Wirksamkeit und Sicherheit im Anwendungsgebiet vorliegt. Auch die EMA und die DGHO haben bestätigt, dass hochdosiertes Dexamethason einen sinnvollen und für den Therapiealltag auch heute noch relevanten Vergleichsarm darstellt und somit eine Bewertung der Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens aus Zulassungsstudie MM-003 möglich, sinnvoll und aussagekräftig ist (European Medicines Agency (EMA), 2013, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014). Die Aussage der DGHO in der mündlichen Anhörung des ersten Nutzenbewertungsverfahrens zu Pomalidomid, dass keine andere mögliche Vergleichstherapie ein anderes Ergebnis im Gesamtüberleben als hochdosiertes Dexamethason gezeigt hätte, lässt sich mittels retrospektiver Daten aus der Studie MM-003 bestätigen. Diese Daten werden im Hauptteil dieser Stellungnahme wiedergegeben.</p> <p>ad 2). Die vom IQWiG unterstellte Obergrenze der Dexamethason-Dosis mit 16 mg/Tag ist in der Fachinformation eindeutig als Empfehlung formuliert und mithin keine verbindliche Maximaldosierung. Die Fachinformation gibt zudem eindeutig vor, dass der Verordner von dieser Empfehlung abweichen und mit einer anderen Dosis therapieren kann. Konkret heißt es: „Die Höhe der Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten auf die Therapie. Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosie-</p>	<p>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten ab S. 62 ff.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Empfehlungen“ (AbZ-Pharma GmbH, 2013). Dieser Ermessungsspielraum des Arztes ist insbesondere vor dem Hintergrund wichtig, dass Dexamethason in zahlreichen onkologischen Indikationen zugelassen ist und sich die Dosisangaben auf eine „palliative Behandlung maligner Tumoren“ im Allgemeinen beziehen. Der Wortlaut der Fachinformation trägt somit der Tatsache Rechnung, dass sich einzelne Dosierungsschemata auf Basis empirischer Erfahrungswerte in der Vergangenheit auch indikationsspezifisch weiterentwickelt haben. So ist insbesondere das in der Studie MM-003 verwendete Dosierungsschema das beim Multiplen Myelom etablierte, bewährte und gebräuchliche Schema für den Einsatz von hochdosiertem Dexamethason als Monotherapie und verfügt von allen vom G-BA genannten möglichen Vergleichstherapien über die beste klinische Evidenz (Alexanian et al., 1986, Baxter Oncology GmbH, 2009, Richardson et al., 2005, Weber et al., 2007, Dimopoulos et al., 2007, Kropff et al., 2012). Im Gegensatz zu niedrigdosiertem Dexamethason, für das bislang als Monotherapie im Rezidiv keine Wirksamkeit belegt ist, war auf Basis vorangegangener Myelom-Studien im Rezidiv sowie der allgemeinen klinischen Erfahrung für hochdosiertes Dexamethason eine Wirksamkeit bei refraktärer Erkrankung zu erwarten, die sich in den Ergebnissen der Zulassungsstudie MM-003 widerspiegelt (Celgene Corporation, 2015). Eine CHMP Positive Opinion sowie Orphan Designation von Dexamethason in der Wirkstärke 40 mg (Dez 2015) im Indikationsgebiet zeigt zudem die nach wie vor große Bedeutung dieser Wirkstärke zur Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom sowie den therapeutischen Fortschritt gegenüber Dexamethason-Tabletten geringerer Dosierung auf</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(European Medicines Agency (EMA), 2015). Wie der G-BA selbst in seiner ersten Nutzenbewertung zu Pomalidomid zitiert, bestätigt die EMA, dass die Studie MM-003 für die Bewertung von Pomalidomid geeignet und hochdosiertes Dexamethason ein geeigneter Komparator ist ((Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013) mit Bezugnahme auf den EPAR).</p> <p>Für Fragestellung 2 (Patienten, die nicht für eine zielgerichtete Therapie in Frage kommen) wurde vom G-BA Best Supportive Care (BSC) als ZVT benannt. Auch hier wurde vom IQWiG ein Zusatznutzen als nicht belegt angesehen. Bezüglich Patienten der Fragestellung 2 sei auf die Tatsache verwiesen, dass diese Population schwer abzugrenzen, jedenfalls im Versorgungsalltag vernachlässigbar gering ist und somit eine gesonderte Betrachtung dieser Population weder aussagekräftig noch zielführend erscheint. Zudem erscheint ein Vergleich BSC zu Pomalidomid schon deshalb nicht möglich, weil Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht in Frage kommen, für eine Behandlung mit Pomalidomid nicht geeignet sind.</p> <p>Zusammengefasst möchte der pU hervorheben, dass - im Gegensatz zur Einschätzung des IQWiG - die Studie MM-003 aufgrund ihrer methodischen Qualität als randomisierte kontrollierte Studie und wegen des gewählten Vergleichsarms sehr wohl zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet ist. In der folgenden Stellungnahme wird der pU diese Position detailliert begründen. Die in der Studie erhobenen und im vorliegenden Dossier dargestellten Daten, die unter Berücksichtigung der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit aus Sicht des pU in der Gesamtbetrachtung einen er-</p>	<p>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten ab S. 77 ff.</p> <p>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten auf S. 99 ff.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>heblichen Zusatznutzen von Pomalidomid zeigen, sollten ebenso gewürdigt werden.</p> <p>Die vorgelegten aktuellen Daten zeigen einen 5-monatigen Überlebensvorteil im Pomalidomid-Arm, der durch den erlaubten Behandlungswechsel deutlich unterschätzt wird und gemäß adjustierter statistischer Modelle im Bereich von 7 bis 8 Monaten liegt. Weiterhin zeigt sich eine Verdopplung des progressionsfreien Überlebens von 8,4 auf 17,3 Wochen und beinahe eine Verdreifachung des Ansprechens nach IMWG unter Pomalidomid (11,1 zu 32,1%).</p> <p>Bzgl. der Lebensqualität zeigt sich in den aktuellsten Daten eine signifikante Verbesserung in sechs Skalen der validierten Patientenfragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 und EQ-5D bzgl. der Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung. Diese Skalen sind: EORTC QLQ-C30-Skalen Physische Funktion, Rollenfunktion und Emotionale Funktion, EORTC QLQ-MY20-Skalen Zukunftsperspektiven und Körperbild und der EQ-5D Utility Index Score. Für keine Skala zeigten sich signifikante Unterschiede in der Verbesserung der Lebensqualität zugunsten des Kontrollarms. Dies ist insbesondere bemerkenswert, da diese Information erst durch den neuen Datenschnitt und die längere Nachbeobachtungszeit vorliegt und somit im ersten Nutzenbewertungsverfahren noch nicht zur Bewertung vorlag.</p> <p>Aufgrund der längeren Nachbeobachtungszeit liegen nun auch mehr Informationen zur Nutzendimension Sicherheit vor, wobei sich ein Vorteil von Pomalidomid zeigt. Die vergleichsweise gute Verträglichkeit (niedrigere Abbruchraten als im Kontrollarm) und das primär asymptomatische Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu den spürbaren Nebenwirkungen unter hochdosiertem Dexa-</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>methason (z.B. Muskelschwäche und Depression) lassen hier die Ableitung eines geringen Zusatznutzens aus Sicht des pUs zu. Dies wird auch durch den signifikanten Vorteil von Pomalidomid in der EORTC QLQ-MY20 Skala Nebenwirkungen der Behandlung bestätigt.</p> <p>Nachfolgend soll die klinische Relevanz des Gewinns an Gesamtüberlebenszeit durch Pomalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason gegenüber hochdosiertem Dexamethason bei Patienten mit rezidiviertem und refraktärem Multiplen Myelom dargelegt werden.</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, Howlader et al., 2014). 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 (Howlader et al., 2014). 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</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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. 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 dem Hintergrund der oben geschilderten schlechten Prognose der Patienten, die Bortezomib und Lenalidomid bereits erhalten haben, stellen die Ergebnisse der Studie MM-003 einen erheblichen Gewinn an Überlebenszeit und in der Überzeugung des pU einen wichtigen therapeutischen Meilenstein dar. Zum ersten Mal wurde für dieses Patientenkollektiv ein deutlicher Überlebensvorteil erreicht, noch dazu mit im Vergleich zum Kontrollarm verbesserter Lebensqualität. Auch das Nebenwirkungsprofil von Pomalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason (Pom + LD-Dex) ist handhabbar und weist gegenüber dem Komparator sogar eine leichte Verbesserung auf.</p>	<p>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.</p> <p>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 therapielevanten 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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 3, Zeilen 18f und S. 6, Zeilen 19f	<p>Der pU benennt hochdosiertes Dexamethason als alleinige Vergleichstherapie</p> <p><i>Abweichend vom G-BA benennt der pU hochdosiertes Dexamethason als alleinige Vergleichstherapie für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind.</i></p> <p>Dieser Schlussfolgerung des IQWiG schließt sich der pU nicht an. Der pU legt in Modul 3 Kapitel 3.1.2 des Nutzendossiers ausführlich und transparent dar, dass von den durch den G-BA benannten zugelassenen Wirkstoffen innerhalb der ZVT die Behandlung mit hochdosiertem Dexamethason</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.) eine adäquate Wahl darstellt, 2.) unabhängig von patientenindividuellen Faktoren wie Vortherapien und Ansprechen grundsätzlich für alle Patienten im Anwendungsgebiet geeignet ist, 3.) die einzige Therapieoption mit Evidenz im Anwendungsgebiet ist, 4.) über die beste Evidenz im breit angelegten Indikationsgebiet rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom verfügt und 5.) für eine Umsetzung der ZVT deshalb in Frage kommt, da hoch- 	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>dosiertes Dexamethason auf Basis retrospektiver Vergleichsdaten zum Gesamtüberleben mindestens gleichermaßen geeignet ist als andere zugelassene Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen.</p> <p>Der pU hat, wie in Modul 3 Kapitel 3.1.2 des Dossiers detailliert erläutert, eine systematische, bibliographische Literaturrecherche und Studienregistersuche nach randomisierten, kontrollierten Studien (randomized controlled trials, RCTs) durchgeführt. Diese Suche beinhaltete alle vom G-BA benannten im Anwendungsgebiet zugelassenen zielgerichteten Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen sowie BSC und bezog sich auf das breit angelegte Anwendungsgebiet rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom. Komplettiert wurde die Suche mittels einer bibliographischen Literaturrecherche nach systematischen Übersichtsarbeiten (systematischen Reviews und Meta-Analysen), einer Suche in Leitliniendatenbanken und einer freien Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien sowie relevanten Publikationen (siehe Modul 5; Anhang 3-A1 bis 3-D1 des Nutzendossiers).</p> <p>Aus den Ergebnissen folgt nach Ansicht des pU, dass hochdosiertes Dexamethason sowohl im Anwendungsgebiet als auch in der weiter gefassten Indikation rezidiviertes/refraktäres Multiples Myelom nach Pomalidomid über die beste Evidenz verfügt und somit mindestens gleichermaßen oder besser als zielgerichtete Therapie geeignet ist als die anderen, vom G-BA genannten Wirkstoffe. Weiterhin zeigte die Recherche, dass indirekte Vergleiche</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>nicht möglich sind, da keine RCTs für die anderen zugelassenen Wirkstoffe (außer hochdosiertes Dexamethason) im Anwendungsgebiet vorhanden sind. Selbst eine Erweiterung der Indikation mit Betrachtung des rezidierten Myeloms erlaubt keine indirekten Vergleiche. Auch Registerdaten lieferten keine Evidenz, da die verfügbaren deutschen Register noch nicht lange genug Daten erfassen, um über die ersten beiden Therapielinien hinaus aussagekräftige Daten zu liefern.</p> <p>Der pU ist somit nicht von der vom G-BA benannten ZVT abgewichen. Vielmehr hat er die Vorgaben des G-BA aus dem Beratungsgespräch umgesetzt und die Anforderungen an den Nachweis eines Zusatznutzens gemäß AM-NutzenV und VerfO G-BA erfüllt. Weiterhin ist die Therapie mit hochdosiertem Dexamethason in ihrer Wirksamkeit als adäquat anzusehen. So stellte die DGHO in ihrer Stellungnahme zum ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Pomalidomid sowie in der dazugehörigen mündlichen Anhörung fest, dass hochdosiertes Dexamethason „auch heute eine akzeptable Vergleichstherapie“ ist (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), 2013b). Weiterhin wurde von der DGHO ausgeführt, dass keine andere der im Indikationsgebiet des rezidierten und/oder refraktären Multiplen Myelom zugelassenen Substanzen ein höheres Gesamtüberleben induziert hätte als hochdosiertes Dexamethason, weswegen auch eine andere Vergleichstherapie, wie z.B. Treatment of Physician's Choice, die relevanten Wirksamkeitsendpunkte nicht beeinflusst hätte</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>(Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014). Auch retrospektive Analysen der Folgetherapien der MM-003, die im Rahmen dieser Stellungnahme dem G-BA zur Verfügung gestellt werden, weisen darauf hin, dass eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes im Allgemeinen nicht zu einem längeren Gesamtüberleben führt und die Wahl von hochdosiertem Dexamethason somit nicht nur adäquat, sondern hochdosiertes Dexamethason auch gegenüber einer freien Arztwahl aus zugelassenen Therapieoptionen mindestens gleichermaßen geeignet und somit als adäquater Komparator anzusehen ist (siehe Details S. 90ff.).</p> <p>Die Autoren einer Studie, welche hochdosiertes Dexamethason zur Behandlung des rezidivierten bzw. refraktären Multiplen Myeloms erstmalig untersuchte, kommen zu dem Schluss, dass dieses Regime geeigneter sei als alle anderen bis zu diesem Zeitpunkt angewandten Therapien (z.B. zeigt hochdosiertes Dexamethason ein besseres Ansprechen als Prednison und ein ebenso großes Gesamtüberleben wie das VAD-Schema, bei besserem Toxizitätsprofil) (Alexanian et al., 1986).</p> <p>Hochdosiertes Dexamethason kam aus o.g. Gründen somit auch als Komparator in Studie MM-003 zum Einsatz. Der G-BA verwies diesbezüglich in seiner schriftlichen Nutzenbewertung im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Pomalidomid explizit auf eine Aussage der EMA. Diese hält hochdosiertes Dexamethason im Anwendungsgebiet demnach für eine akzeptable und geeignete Ver-</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>gleichstherapie (EPAR, S. 50: „appropriate comparator (HD-Dex)“; ebenda S. 80: „acceptable comparator high-dose dexamethasone“) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013, European Medicines Agency (EMA), 2013). Diese Ansicht teilen zudem auch medizinische Fachexperten im Bereich des Multiplen Myeloms sowie regulatorische Behörden, die im Rahmen der Scientific Advice Meetings beim Design der Studie MM-003 in die Diskussion um die Vergleichstherapie einbezogen waren (Celgene Corporation, 2015). Entgegen den ursprünglichen Entwürfen des pU, die entweder Physician’s Choice oder niedrigdosiertes Dexamethason (+Plazebo) beinhalteten, wurde nach einem intensiven Austausch zwischen regulatorischen Zulassungsbehörden, medizinischen Fachexperten im Bereich des Multiplen Myeloms und dem pU hochdosiertes Dexamethason als einzige für alle Patienten im Anwendungsgebiet geeignete Vergleichstherapie gesehen und umgesetzt (Celgene Corporation, 2015).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein Vergleichsarm „Investigator’s Choice“ wurde verworfen, da es vor Zulassung von Pomalidomid keine Standardtherapie in der Indikation gab und sich die Vielfalt der angewandten Therapieoptionen in einer klinischen Studie nicht abbilden ließ. Weiterhin variiert der Zulassungsstatus vielfach von Land zu Land, so dass sich in einer multinationalen Studie kein Therapiestandard abbilden ließ. Ein valider und aussagekräftiger Vergleichsarm „Investigator’s Choice“ war somit aus methodischen und statistischen Gründen 	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>nicht möglich.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Da die Patienten bereits Bortezomib, Lenalidomid und Alkylanzien (z.B. Melphalan, Cyclophosphamid) als Vortherapien erhalten haben mussten, hielten die medizinischen Fachexperten im Bereich des Multiplen Myeloms diese Wirkstoffe als Vergleichstherapie für inakzeptabel (Celgene Corporation, 2015). • Niedrigdosiertes Dexamethason wurde von den medizinischen Fachexperten ebenfalls verworfen, da es zwar für die Darstellung des Pomalidomid-Effekts im Sinne einer Placebo-kontrollierten Studie gut geeignet gewesen wäre, aber in der vorliegenden Patientenpopulation aufgrund einer zu geringen Dosierung als nicht effektiv genug beurteilt wurde. • Hochdosiertes Dexamethason hingegen wurde von den medizinischen Fachexperten als etablierte und für die Patientenpopulation am besten geeignete Vergleichstherapie beurteilt, da es in verschiedenen internationalen Leitlinien dargestellt wurde (NCCN, IMWG), im Therapiealltag seinen Stellenwert hat und Wirksamkeit und Verträglichkeit bei rezidiviertem Myelom hinlänglich dokumentiert und untersucht sind. Die medizinischen Fachexperten dokumentierten einzeln ihre Unterstützung der Wahl von hochdosiertem Dexamethason als bestgeeignete Vergleichstherapie (Celgene Corporation, 2015). • 	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 soeben beschriebene Herangehensweise bei der Identifikation eines geeigneten Kontrollarms für Studie MM-003 zeigt, dass keine andere Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet für einen Vergleich mit Pom + LD-Dex besser geeignet gewesen wäre. Zudem zeigt eine gesonderte Auswertung von Folgetherapien aus den MM-003-Studiendaten auch nach Adjustierung aufgrund einer unterschiedlichen Anzahl an Vortherapien keine Hinweise darauf (siehe S. 90ff.), dass andere zugelassene Therapieoptionen nach Maßgabe des Arztes zu einem längeren Gesamtüberleben führen als hochdosiertes Dexamethason. Hochdosiertes Dexamethason stellt somit eine adäquate und repräsentative Vergleichstherapie dar, die allgemein auf die Situation im Anwendungsgebiet vor Zulassung von Pomalidomid übertragbar ist.</p> <p>Zusammenfassend ist aufgrund der vorliegenden klinischen Evidenz, der Anwendbarkeit von Dexamethason bei grundsätzlich allen Patienten unabhängig von Ansprechen und Vortherapie, und angesichts vergleichbarer Ergebnisse im Gesamtüberleben gegenüber Treatment of Physician's Choice, hochdosiertes Dexamethason als adäquater und repräsentativer Komparator bei der Umsetzung der ZVT zu betrachten.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 verabreicht wurden.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse der Zulassungsstudie CC-4047-MM-003 stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznut-</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>zens 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.</p> <p>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 therapie-relevanten 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.</p> <p>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.</p>
S. 4, Zeilen	<p>Die Studie MM-003 sei nicht für die Beantwortung der Fragestellung in Patientengruppe 1 geeignet.</p> <p><i>Die Studie ist zur Ableitung des Zusatznutzens von Pomalidomid</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>8ff</p> <p>S.8, Zeilen 13ff</p> <p>S. 8, Zeilen 16ff</p>	<p><i>ungeeignet, da das im Vergleichsarm allen Patienten verabreichte einheitliche Regime aus hochdosiertem Dexamethason keiner adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht. [...]</i></p> <p><i>Der pU legt in seinem Dossier nicht dar, dass die Therapie mit hochdosiertem Dexamethason für die Patienten der Studienpopulation als eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie anzusehen ist.</i></p> <p><i>Der pU begründet nicht, warum hochdosiertes Dexamethason als Einzelsubstanz für die Patienten der Studienpopulation mindestens gleichermaßen oder besser geeignet ist, als andere zugelassene zielgerichtete Therapien im Anwendungsgebiet.</i></p> <p>Der pU widerspricht diesen Schlussfolgerungen des IQWiG.</p> <p>Wie oben bereits ausgeführt, ist der pU nicht von der vom G-BA benannten ZVT abgewichen, sondern hat diese mit der Studie MM-003 adäquat umgesetzt.</p> <p>Der G-BA benennt Dexamethason als einen der zielgerichteten Wirkstoffe in Patientengruppe 1. Diese Ansicht wird auch vom IQWiG geteilt. Der G-BA hat hochdosiertes Dexamethason, wie es in der Studie MM-003 zum Einsatz gekommen ist, im Beratungsgespräch und in der Niederschrift zudem explizit als „zielgerichtete Therapie“ im Sinne der benannten ZVT bezeichnet (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015).</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Wie im Dossier ausgeführt, ist Dexamethason der einzige Wirkstoff, der vor der Einführung von Pomalidomid als „Standardtherapie“ im Anwendungsgebiet bezeichnet wurde (San-Miguel et al., 2013b, Raab und Goldschmidt, 2010), und galt vor der Einführung von Pomalidomid als effektivste Einzelsubstanz auch im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (Fischer et al., 2012, Alexanian et al., 1992, International Myeloma Foundation, 2007).</p> <p>Weiterhin legt der pU in seinem Dossier (Modul 2, Modul 3 Kapitel 3.1.2) dar, dass hochdosiertes Dexamethason als patientenindividuelle zielgerichtete Therapie anzusehen ist, die mindestens gleichermaßen oder besser geeignet ist, als andere zugelassene Therapien im Anwendungsgebiet.</p> <p>Zum einen ist hochdosiertes Dexamethason aufgrund seines Wirkmechanismus als zielgerichtet gegen das Multiple Myelom wirksame Substanz charakterisiert (Celgene GmbH, 2015, AbZ-Pharma GmbH, 2013, Alexanian et al., 1992): Dexamethason blockiert zielgerichtet die Interleukin-6 (IL-6) Expression in Myelomzellen, welche ein lebensnotwendiger Faktor für Myelomzellen ist. Weiterhin induziert es Apoptose in Myelomzellen („zellulärer Selbstmord“).</p> <p>Zum anderen ist hochdosiertes Dexamethason im Anwendungsgebiet nicht nur patientenindividuell, sondern übergreifend die geeignete Wahl: Es kommt grundsätzlich für alle Patienten im Anwendungsgebiet in Frage, da es keine relevanten Kontraindikationen</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hat (AbZ-Pharma GmbH, 2013); es induziert insbesondere keine Zweitneoplasien oder kumulative Myelosuppression, an der Myelom-Patienten im fortgeschrittenen Stadium bereits aufgrund ihrer Erkrankung leiden (Alexanian et al., 1992); es kann immer wieder gegeben werden, da eine Dexamethason-Refraktärität oder -Unverträglichkeit im therapeutischen Alltag keine relevante Rolle spielt; und es verfügt als Einziger der vor Pomalidomid zugelassenen Wirkstoffe über Evidenz im Anwendungsgebiet.</p> <p>Dies alles spiegelt sich auch darin wider, dass zum einen Dexamethason eine der Säulen der Myelom-Therapie insgesamt bildet und zum anderen in der Studie MM-003 kein Patient aufgrund einer vorbestehenden Dexamethason-Refraktärität oder -Unverträglichkeit ausgeschlossen werden musste. Zudem hat Dexamethason als Kontrollarm sowohl in Studie MM-003 als auch in vorangegangenen Phase III-Studien trotz intensiver Vorbehandlung mit Corticosteroiden eine Wirksamkeit in erwarteter Höhe gezeigt (Ansprechrate 7,4 % bis 24 % bei rezidiviertem Myelom in Phase-III-RCTs) (Weber et al., 2007, Dimopoulos et al., 2007, Richardson et al., 2005, Kropff et al., 2012).</p> <p>Weiterhin wurden in der Studie MM-003 die üblichen Vortherapien der frühen Linien der Therapierealität entsprechend abgebildet - so mussten alle Patienten Bortezomib und Lenalidomid ausgeschöpft und eine adäquate Alkylanzientherapie erhalten haben. Insofern wurde in der Studie MM-003 hochdosiertes Dexamethason auch</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>unter Berücksichtigung der Vortherapien adäquat und der Therapierealität entsprechend eingesetzt.</p> <p>Innerhalb der Studie MM-003 gab es patientenindividuelle Dosisanpassungen für hochdosiertes Dexamethason. So erhielten ältere Patienten eine altersadaptierte Dosierung, und bei Auftreten von Toxizitäten wurde die Dosis ebenfalls individuell angepasst.</p> <p>Insofern war für den Kontrollarm der Studie MM-003 hochdosiertes Dexamethason patientenindividuell unter Berücksichtigung von Vortherapien und Ansprechen für alle Patienten die geeignete Wahl, was auch die einbezogenen medizinischen Fachexperten im Bereich des Multiplen Myeloms und Behörden so bestätigten (Celgene Corporation, 2015). Desweiteren wurde die vom G-BA benannte ZVT gemäß der Formulierung des G-BA („patientenindividuell unter Berücksichtigung von Vortherapien und Ansprechen“) mittels hochdosiertem Dexamethason als adäquater und repräsentativer Komparator im Rahmen von Studie MM-003 umgesetzt.</p> <p>Für die anderen vom G-BA und IQWiG im Rahmen der ZVT aufgeführten Wirkstoffe gilt das Vorstehende nicht. So liegt - wie der pU in Modul 3 Kapitel 3.1.2 detailliert darlegt - für hochdosiertes Dexamethason bei rezidivierender und refraktärer Erkrankung die beste Evidenz zu Nutzen und Schaden vor. Gerade bei älteren Substanzen wie Melphalan ist im Anwendungsgebiet noch nicht einmal das Sicherheitsprofil ausreichend belegt (Aspen Pharma Trading Limited, 2014, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2010,</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Merck Serono GmbH, 2014). Einige der anderen benannten Wirkstoffe kommen nur für selektierte Patientengruppen des Anwendungsgebietes in Betracht. So müssen z.B. Patienten, um für eine Bortezomib-Re-Therapie in Betracht zu kommen, sehr gut auf die Initialtherapie mit Bortezomib reagiert haben (gutes Ansprechen und lange Remissionsdauer) und dürfen keine vorbestehenden Neuropathien aufweisen (Dechow et al., 2012). Da wiederum Alkylanzien eine starke kumulative Myelosuppression hervorrufen, sind sie auch nur eingeschränkt für die Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Myelom geeignet, außerdem induzieren sie Zweitneoplasien. Wirkstoffe wie Doxorubicin, Carmustin, Cyclophosphamid, Vincristin und Interferon weisen eine ganze Reihe relevanter Kontraindikationen, u.a. Herzerkrankungen, Lebererkrankungen, Blasenerkrankungen oder vorbestehende Myelosuppression, auf (TEVA GmbH, 2014, Janssen-Cilag International NV, 2015a, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, 2010, Baxter Oncology GmbH, 2015, Merck Sharp & Dohme Limited, 2013).</p> <p>Somit ist aus Sicht des pU hochdosiertes Dexamethason eine zielgerichtete Therapieoption und patientenindividuell für grundsätzlich alle Patienten in Patientengruppe 1 unter Berücksichtigung von Vortherapien und Ansprechen die geeignete Wahl. Dies trifft für die anderen im Rahmen der ZVT benannten Wirkstoffe nicht zu.</p> <p>Dementsprechend sowie aufgrund der mangelnden Evidenz für die anderen zugelassenen Wirkstoffe ist hochdosiertes Dexamethason</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>mindestens gleichermaßen oder besser geeignet als diese.</p> <p>Dexamethason wurde in seiner Wirksamkeit als repräsentativ für die Gesamtheit der genannten Wirkstoffe und somit von Zulassungsbehörden, medizinischen Fachexperten im Bereich des Multiplen Myeloms (u.a. DGHO) und Patientenorganisationen (International Myeloma Foundation, 2007) gleichermaßen als relevante und adäquate Therapie im Anwendungsgebiet gesehen. Auch retrospektive Analysen der Folgetherapien der Studie MM-003 weisen darauf hin, dass eine patientenindividuelle Wahl anderer Therapien nicht zu einem längeren Gesamtüberleben führt (siehe Details S. 90ff.). Aus allen o.g. Gründen wurde die vom G-BA benannte ZVT in der Studie MM-003 mittels hochdosiertem Dexamethason als Monotherapie vollumfänglich umgesetzt. Die Ergebnisse aus MM-003 sind somit geeignet, einen Zusatznutzen für Patientengruppe 1 nachzuweisen.</p>	<p>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten ab S. 62 ff.</p>
<p>S.4, Zeilen 16ff</p> <p>S.8, Zeilen 30ff</p>	<p>Verabreichung von Dexamethason nicht gemäß Fachinformation</p> <p><i>Darüber hinaus wurde im Vergleichsarm der Studie MM-003 Dexamethason nicht zulassungskonform angewendet. Die Verabreichung erfolgte insbesondere in einer deutlich höheren als in der Fachinformation empfohlenen Dosierung.</i></p> <p><i>Dexamethason wurde im Vergleichsarm der Studie MM-003 in einer deutlich höheren als in der Fachinformation empfohlenen Do-</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>sierung verabreicht. Gemäß den Vorgaben der Fachinformation soll Dexamethason in der Palliativtherapie maligner Tumoren initial in einer Dosierung zwischen 8 und 16 mg pro Tag, bei länger dauernder Therapie in einer Dosierung zwischen 4 und 12 mg pro Tag verabreicht werden.</i></p> <p>Zu den obigen Ausführungen des IQWiG möchte der pU wie folgt Stellung nehmen.</p> <p>In der Fachinformation von Dexamethason ist keine allgemein verbindliche Vorgabe zur Dosierung aufgeführt, sondern es wird vielmehr explizit folgende Formulierung gewählt:</p> <p><i>„Die Höhe der Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung...“</i> sowie</p> <p><i>„Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsempfehlungen...“</i></p> <p>Demzufolge ist die Dosisspanne von 4-16 mg als eine orientierende Angabe, und eindeutig nicht als feste Dosierungsrichtlinie zu verstehen. Eine eindeutige Zulassungsdosis besteht ausweislich der Fachinformation gerade nicht.</p> <p>Da Dexamethason allgemein zur „Palliativtherapie maligner Tumoren“ zugelassen ist und es sich hierbei somit um eine Vielzahl unterschiedlicher Anwendungsgebiete handelt, ist die „offene“ Formulierung zur Dosierung sinnvoll und nachvollziehbar.</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Wie oben bereits angeführt, existiert für Dexamethason eine lange Anwendungshistorie (Alexanian et al., 1986). In unterschiedlichen Anwendungsgebieten haben sich seitdem empirische Erfahrungswerte herausgebildet, die sich auch für die Wahl der Dosierung in der Studie MM-003 wiederfinden. So hat sich bereits in den Kontrollarmen vorangegangener Studien eine intensiviertere (nachfolgend: gepulste) Gabe von 40 mg an 3 x 4 Tagen je Zyklus als adäquate Dosierung von Dexamethason und als effektiv und sicher erwiesen (siehe u.a. Studien MM-009/010 und APEX, mit weiterführenden Angaben auf der Seite 76).</p> <p>Auch in Therapiehandbüchern und Patienteninformationsmaterial internationaler Patientenorganisationen sowie Fachartikeln wird das gepulste, hochdosierte Dexamethasonschema, wie es in der Studie MM-003 angewandt wurde, als das bei rezidiviertem Myelom übliche Therapieregime beschrieben (Fischer et al., 2012, International Myeloma Foundation, 2007, Alexanian et al., 1986, Alexanian et al., 1992, Weber et al., 2007, Dimopoulos et al., 2007, San-Miguel et al., 2013b, Richardson et al., 2005, Baxter Oncology GmbH, 2009, Kropff et al., 2012). Es sei weiterhin darauf hingewiesen, dass im Dezember 2015 eine orale 40 mg-Formulierung von Dexamethason speziell für die Myelomtherapie eine „positive opinion“ des CHMP erhalten hat, was den Stellenwert einer 40 mg Tagesdosis und damit einer hochdosierten Therapie des Myeloms auch arzneimittelrechtlich unterstreicht (European Medicines</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Agency (EMA), 2015). Bereits 2010 hat diese Formulierung speziell für die Myelom-Therapie einen Orphan Drug-Status erhalten (European Medicines Agency (EMA), 2015).</p> <p>Der G-BA hat in diesem Zusammenhang in seiner ersten Nutzenbewertung von Pomalidomid die Dosierung von Dexamethason im Kontrollarm der Studie MM-003 auch nicht beanstandet, sondern die Studie vielmehr als geeignet zur Ableitung eines Zusatznutzens angesehen.</p> <p>Für das Anwendungsgebiet Multiples Myelom im Besonderen ist zudem festzuhalten, dass eine kontinuierliche Therapie im Sinne einer täglichen Gabe von Dexamethason nicht üblich ist. So wurde beispielsweise auch in keiner vorangegangenen Zulassungsstudie eine kontinuierliche Therapie als Dosierung im Kontrollarm gewählt. Aus den oben genannten Gründen ist der pU der Ansicht, dass die Dosisempfehlung aus der Fachinformation von Dexamethason zur Palliativtherapie maligner Tumoren nicht auf die Situation des Anwendungsgebiets rezidiviertes und refraktäres Multiples Myelom übertragbar ist, sondern vielmehr eine indikationsspezifische Dosierung erfolgen muss.</p> <p>Die Entscheidung für eine hohe Dosierung von Dexamethason wurde in der Studienplanung aus einzelnen Scientific Advice Meetings heraus aufgrund der Tatsache getroffen, dass (wie auch oben schon ausgeführt) eine niedrige Dosierung von Dexamethason sowohl von den medizinischen Fachexperten als auch von nationa-</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>len Zulassungsbehörden als nicht adäquat verworfen wurde. Grund hierfür war, dass der klinische Nutzen von niedrigdosiertem Dexamethason als Monotherapie bei rezidiert/refraktärer Myelom-Erkrankung nicht erwiesen ist (Celgene Corporation, 2015). Eine patientenindividuelle Dosisanpassung von Dexamethason wurde in der Studie MM-003 sowohl in Bezug auf Alter als auch eintretende Nebenwirkungen gewährleistet.</p> <p>Die Logik einer höheren Dosierung von Dexamethason im fortgeschrittenen Setting des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms zeigt sich auch aus dem folgenden Wortlaut der Fachinformation von Dexamethason (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung):</p> <p><i>„Die Höhe der Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten auf die Therapie. Im Allgemeinen werden relativ hohe Initialdosen angewendet, die bei akuten schweren Verlaufsformen deutlich höher sein müssen als bei chronischen Erkrankungen.“</i> (AbZ-Pharma GmbH, 2013)</p> <p>Da es sich beim Multiplen Myelom im Allgemeinen und beim rezidierten und refraktären Multiplen Myelom im Besonderen eindeutig um <u>keine</u> chronische, sondern um eine im fortgeschrittenen Stadium schnell zum Tode führende Erkrankung handelt, ist eine entsprechend höhere Dosierung von Dexamethason als Monotherapie notwendig. Gerade bei refraktärem Myelom nach mehreren Vorthe-</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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.8, Zeilen 38f und S. 9 Zeilen 1ff	<p>rapien ist ein weiteres Rezidiv als akute schwere Verlaufsform anzusehen. Angesichts eines medianen progressionsfreien Überlebens (PFS) von 1,9 Monaten mit Dexamethason in der Studie MM-003 ist aus Sicht des pU zudem eindeutig, dass es sich im Anwendungsgebiet in der Regel um kurze Behandlungsdauern mit Dexamethason handelt.</p> <p><i>Dies [12 mg/Tag, Anm. d. Verf.] entspricht bei einem 28-Tage Zyklus 336 mg Dexamethason insgesamt. Das in der Studie MM-003 verabreichte Therapieregime weicht erheblich von diesen Vorgaben ab. Die verabreichte Dosis Dexamethason betrug 40 mg (bei Patienten ≤ 75 Jahre, ca. 92 % der Patienten der Studie MM-003) bzw. 20 mg (bei Patienten > 75 Jahre) oral an Tag 1–4, 9–12 und 17–20 eines 28-Tage-Zyklus (siehe auch Tabelle 10) und lag damit weit oberhalb der Tageshöchstdosis gemäß Fachinformation, selbst bei einer Initialtherapie. Individuelle Dosisanpassungen in Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten auf die Therapie waren nicht vorgesehen. Auch die Gesamtmenge über einen Zyklus von 28 Tagen liegt mit 480 mg Dexamethason deutlich oberhalb der empfohlenen Maximaldosis.</i></p> <p>Wie bereits vom IQWiG auf S. 8f. seiner Nutzenbewertung vermerkt, entspricht die empfohlene Dosierung laut Fachinformation je Zyklus 16 mg x 28 Tage = 448 mg. In Studie MM-003 wurden 20 mg x 12 Tage = 240 mg für ältere Patienten > 75 Jahre sowie 40 mg x 12 Tage = 480 mg für Patienten ≤ 75 Jahre verabreicht. Eine</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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.8, Zeilen 34ff	<p>Dosierung von 480 mg über 28 Tage liegt somit bereits nahe an den Angaben aus der Fachinformation (16 mg/Tag).</p> <p>In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass auch die Zulassungsstudien MM-009/010 in den ersten vier Behandlungszyklen Dexamethason in Höhe von 40 mg an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 für alle Patienten, und somit unabhängig vom Patientenalter verabreicht haben. Angesichts der Tatsache, dass es sich hierbei um ein weniger stark erkranktes Patientenkollektiv (Patienten mit mindestens einer Vortherapie, jedoch nicht rezidiert und refraktär) handelt als in Studie MM-003, die zudem eine allgemein längere Behandlungsdauer aufweisen konnten, bestehen somit für eine Kurzzeitbehandlung zur Kontrolle der Tumormasse entsprechende Erfahrungswerte aus vorangegangenen Zulassungsstudien (Weber et al., 2007, Dimopoulos et al., 2007).</p> <p><i>Die Höhe der Dosierung ist dabei stets in Abhängigkeit vom individuellen Ansprechen des Patienten auf die Therapie auszurichten [10]. Nahezu alle Patienten aus dem Vergleichsarm von Studie MM-003 waren bereits mit Dexamethason vorbehandelt und die zu verabreichende Tageshöchstdosis an Dexamethason war daher auf maximal 12 mg zu beschränken.</i></p> <p>In den vorangegangenen Abschnitten wurde seitens des pU bereits ausgeführt, dass die Dosisangaben in der Dexamethason-Fachinformation lediglich eine Empfehlung und keine verbindliche Richtlinie darstellen, und dass v.a. im Anwendungsgebiet rezidivier-</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>tes und refraktäres Multiples Myelom (kurze Behandlungsdauer und akute, schwere Verlaufsform) eine höhere Dosierung, auch auf Basis empirischer Erfahrungswerte, gerechtfertigt ist.</p> <p>Zudem ist eine wiederholte Gabe von Dexamethason nicht mit einer Langzeittherapie gleichzusetzen. Die Aussage des IQWiG, aufgrund der Vorbehandlung der Patienten in Studie MM-003 mit Corticosteroiden läge automatisch eine Langzeitbehandlung vor, geht insofern fehl, als dass zwischen Vorbehandlung und Aufnahme in die Studie MM-003 Monate oder Jahre liegen konnten, in denen andere Therapien als Corticosteroide verabreicht wurden. In diesem Zusammenhang ist auch die Tatsache von hoher Relevanz, dass kein Patient aufgrund eines Progresses unter einer direkt vor der Studie MM-003 applizierten Corticosteroidtherapie von der Studie ausgeschlossen wurde.</p>	<p>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.</p> <p>In dieser randomisierten, aktiv kontrollierten, offenen Phase-III-Studie wurden 455 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem multiplem 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.</p> <p>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.²⁴</p> <p>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.</p> <p>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 so-</p>

²⁴ EMA. Assessment report. Pomalidomide Celgene. 30. Mai 2013

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
		mit deutlich höher als im Interventionsarm und überstieg auch die in der Fachinformation empfohlene übliche Dosierung im Rahmen einer palliativen Therapie maligner Tumore. Im Studienprotokoll waren allerdings Dosisreduktionen beim Auftreten von Dexamethason-typischen Nebenwirkungen vorgesehen.
S. 7, Zeile 14	<p><i>Es wurde keine relevante Studie für Fragestellung 1 gefunden</i></p> <p><i>Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie identifiziert.</i></p> <p>Der pU weist daraufhin, dass dies nur gilt, wenn man dem IQWiG dahingehend folgt, dass die vom pU identifizierte Studie MM-003 nicht die Fragestellung beantwortet. Da der pU, wie weiter oben ausgeführt, dies aber zurückweist, stellt der pU fest, dass die Studie MM-003 als relevante Studie zu identifizieren ist.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
	<p><i>Hochdosiertes Dexamethason ist keine regelhafte zielgerichtete Therapie im Anwendungsgebiet</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 8, Zeilen 25ff	<p><i>Vor diesem Hintergrund ist es, unabhängig von der konkreten Eignung für die Population der Studie MM-003, insgesamt fraglich, ob hochdosiertes Dexamethason überhaupt als eine regelhafte zielgerichtete Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen werden kann.</i></p> <p>Der pU lehnt diese Schlussfolgerung des IQWiG ab. Wie bereits detailliert in Modul 3 Kapitel 3.1.2 des Dossiers sowie weiter oben ausgeführt, hat hochdosiertes Dexamethason seinen Stellenwert insbesondere bei rezidivierter und refraktärer Myelom-Erkrankung. Dies ist vielfach belegt. Zum einen ist hochdosiertes Dexamethason eine seit langem bei rezidiviertem/refraktärem Myelom etablierte Therapie (Alexanian et al., 1986), die als einzige auch Erwähnung als „Standardtherapie“ im Anwendungsgebiet vor Einführung von Pomalidomid fand (San-Miguel et al., 2013b, Raab und Goldschmidt, 2010). Hochdosiertes Dexamethason ist „integraler Bestandteil der Myelomtherapie“ (Fischer et al., 2012) und – vor Einführung von Pomalidomid – von Therapeuten wie auch Patientenorganisationen als effektivste Einzelsubstanz im Rezidiv bezeichnet worden (Fischer et al., 2012, International Myeloma Foundation, 2007). Auch während des Studiendesigns der Studie MM-003, bei dem sowohl Physician’s Choice als auch niedrigdosiertes Dexamethason plus Plazebo als mögliche Komparatoren diskutiert wurden, wurde in Absprache mit medizinischen Fachexperten im Bereich des Multiplen Myeloms, beratenden Behörden und der</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>EMA hochdosiertes Dexamethason als adäquat und geeignet bezeichnet (European Medicines Agency (EMA), 2013, Celgene Corporation, 2015).</p> <p>Auch der G-BA erwähnte dies in seiner ersten Nutzenbewertung zu Pomalidomid explizit und zog die Relevanz von hochdosiertem Dexamethason in keiner Weise in Zweifel (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2013). Ein in seinem Ausmaß mit der Ausprägung „beträchtlich“ quantifizierbarer Zusatznutzen von Pomalidomid gegenüber Dexamethason-Monotherapie im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens dokumentiert zudem, dass die Zulassungskonformität nicht in Frage gestellt wurde. Auch die DGHO hat in ihrer Stellungnahme im ersten Nutzenbewertungsverfahren sowie in der dazugehörigen mündlichen Anhörung hochdosiertes Dexamethason als auch heute noch akzeptable und repräsentative Vergleichstherapie benannt, was ebenfalls von den beiden großen deutschen Myelom-Studiengruppen, der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) und der German Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG) unterstrichen wurde (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), 2013b, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014).</p> <p>Zusammenfassend ist es aus Sicht des pU klar ersichtlich, dass hochdosiertes Dexamethason eine geeignete und relevante zielgerichtete Therapie im Anwendungsgebiet darstellt.</p>	<p>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten auf S. 77 ff.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 9, Zeilen 8f	<p>Hochdosiertes Dexamethason ist mit erheblicher Toxizität verbunden</p> <p><i>In der Literatur gibt es Hinweise, dass bei einer Behandlung mit derartig hochdosiertem Dexamethason mit erheblichen Toxizitäten zu rechnen ist [11].</i></p> <p>Der pU möchte hierzu Folgendes erläutern:</p> <p>Wie jede andere onkologische Therapie hat auch die Therapie mit hochdosiertem Dexamethason ein bestimmtes Toxizitätsprofil. Es kann in der Tat angenommen werden, dass hochdosiertes Dexamethason mehr Nebenwirkungen induziert als niedrigdosiertes Dexamethason. Jedoch ist eben auch die Wirksamkeit von hochdosiertem Dexamethason bei rezidiert/refraktärer Myelom-Erkrankung belegt (Alexanian et al., 1986, Weber et al., 2007, Dimopoulos et al., 2007, Richardson et al., 2005, San-Miguel et al., 2013a, Kropff et al., 2012). Ob eine Therapie mit niedrigdosiertem Dexamethason in diesem Anwendungsgebiet überhaupt eine Wirkung entfaltet, ist hingegen nicht mit Daten aus RCTs belegt. Die vom IQWiG hierbei zitierte Studie ist auch nicht geeignet, hierzu eine Aussage zu treffen. Denn in besagter Studie wird nicht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von niedrigdosiertem versus hochdosiertem Dexamethason untersucht, sondern die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Kombination von Lenalidomid mit Dexamethason. Hierbei handelt es sich um ein sehr spezielles Kombinationssetting, da Dexamethason und Lenalidomid auf der einen Seite</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>eine direkt gegen die Myelomzellen gerichtete synergistische Wirkung haben, Dexamethason auf der anderen Seite jedoch den langfristig wirkenden immunstimulierenden Effekt von Lenalidomid reduzieren kann. Insofern ist es nachvollziehbar, dass in dieser Kombinationssituation eine niedrigere Dosis von Dexamethason vorteilhaft sein kann – so wird es ja auch in der Kombination mit Pomalidomid durchgeführt. Die vom IQWiG zitierte Studie sagt hingegen nichts darüber aus, ob eine niedrigdosierte Dexamethason-Monotherapie Vorteile gegenüber einer hochdosierten Dexamethason-Monotherapie hätte, da nur die Wirksamkeit der letztgenannten Therapie, wie oben stehend bereits ausgeführt, umfassend belegt ist.</p> <p>Weiterhin ist anzumerken, dass hochdosiertes Dexamethason, was das Toxizitätsprofil im Vergleich zu den anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Substanzen anbetrifft, eher im Mittelfeld liegt und keine überproportional hohe Toxizität aufweist. So induziert Dexamethason weder Zweitneoplasien noch eine kumulative Myelosuppression noch Neuropathien – Nebenwirkungen, die von vielen anderen zugelassenen Substanzen im Anwendungsgebiet hervorgerufen werden und die Lebensqualität und den Allgemeinzustand der betroffenen Patienten massiv beeinträchtigen können. Auch die für klassische Chemotherapie (Melphalan, Carmustin, Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin) typischen Nebenwirkungen wie Alopezie (Haarausfall) und Erbrechen/Übelkeit gehören nicht zum Nebenwirkungsprofil von Dexamethason. Insbesondere</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>das Fehlen eines myelosuppressiven Effektes bei Dexamethason wird in der Literatur hervorgehoben: „The reasonably high response rate with minimal side effects supports the value of DEX alone for many patients, especially those with hypercalcaemia or pancytopenia [...] In contrast to alkylating agents, glucocorticoid treatment has not been associated with secondary leukemia and is more likely to preserve bone marrow function.” (Alexanian et al., 1992)</p> <p>Im Gegensatz zu hochdosiertem Dexamethason sind einige der im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe sogar aufgrund ihrer Toxizität in Kombination mit zweifelhaftem Nutzen explizit nicht mehr empfohlen (Vincristin, Interferon alfa-2b) (Fischer et al., 2012, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), 2013a, Merck Sharp & Dohme Limited, 2013). Auch hat hochdosiertes Dexamethason den Vorteil, dass sein Nebenwirkungsprofil durch verschiedene RCTs der Phase III (u.a. Studien MM-009/010 und APEX) und langjährige Erfahrung im Anwendungsgebiet hinlänglich charakterisiert ist, so dass seine Handhabung Myelom-Therapeuten vertraut ist. Dies ist für die anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe nicht der Fall.</p> <p>Schlussendlich soll bemerkt sein, dass in der Studie MM-003 sowohl eine altersadaptierte wie auch eine toxizitätsabhängige Dosisanpassung vorgesehen war, so dass eine Handhabung der mit hochdosiertem Dexamethason verbundenen Nebenwirkungen gut möglich war. Dies resultierte in einer niedrigen Therapieabbruchra-</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>te aufgrund von unerwünschten Ereignissen von 10,7 % im Kontrollarm der Studie (San-Miguel et al., 2013a).</p> <p>Zusammengefasst: Die vom IQWiG zitierte Studie lässt nicht die Schlussfolgerung zu, dass eine andere Dosierung von Dexamethason als in MM-003 vorteilhaft gewesen wäre. Hochdosiertes Dexamethason hat kein Toxizitätsprofil, das gegenüber den anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen negativ hervorsteicht.</p>	<p>Siehe Ausführungen zu spezifischen Aspekten auf S. 77 ff.</p>
<p>S. 9, Zeilen 10ff</p>	<p><i>Dexamethason wurde nicht zulassungskonform gegeben, da bei einer Langzeittherapie auf Prednison/Prednisolon umgestellt werden sollte</i></p> <p><i>Darüber hinaus findet sich in der Fachinformation zu Dexamethason der Hinweis, dass bei einer im Anschluss an die Initialtherapie für erforderlich gehaltenen Langzeittherapie auf Prednison/Prednisolon umgestellt werden sollte, da es hierbei zu einer geringeren Nebennierenrindensuppression kommt.</i></p> <p>Der pU nimmt hierzu wie folgt Stellung:</p> <p>Auch an dieser Stelle ist zu beachten, dass die Fachinformation von Dexamethason eine Vielzahl verschiedener Indikationen abdeckt. Hierbei bezieht sich die o.g. Aussage zudem nicht speziell auf eine onkologische Behandlung, sondern auf eine Behandlung mit Dexamethason im Allgemeinen, wozu unter anderem auch Rheuma, Asthma und Ekzeme gehören, die im Gegensatz zum</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Multiplen Myelom chronisch und nicht tödlich sind und somit unter Umständen lebenslang therapiert werden müssen (AbZ-Pharma GmbH, 2013). Eine sich über Jahre erstreckende Therapie mit Corticosteroiden - mit täglicher Einnahme - ist naturgemäß anders zu handhaben als eine gepulste Therapie, wie sie beim Myelom durchgeführt wird und die sich im Anwendungsgebiet höchstens über mehrere Monate erstreckt. Das IQWiG erbringt auch keine Belege, dass diese Nebenwirkung einer langfristigen Corticoid-Gabe im Anwendungsgebiet Relevanz hätte. Weiterhin ist anzumerken, dass das Anwendungsgebiet eine sehr weit fortgeschrittene Krankheitsentität darstellt, bei der das Nutzen-Risiko-Verhältnis bedacht werden muss. Die Frage wäre also, inwieweit eine Nebenwirkungenrindensuppression bei einer Lebenserwartung von median nur noch wenigen Monaten überhaupt relevant ist. Auch würde eine Umstellung auf Prednison/Prednisolon sogar therapeutisch ein Risiko darstellen, da der Nutzen von Prednison/Prednisolon bei rezidiert/refraktärer Erkrankung nicht belegt ist.</p> <p>Schlussendlich handelt es sich bei dem genannten Satz aus der Fachinformation um eine generische Empfehlung, nicht um eine Bedingung der zulassungskonformen Applikation.</p> <p>Insofern ist der pU überzeugt, dass die hochdosierte Gabe von Dexamethason ohne Umstellung auf Prednison/Prednisolon zulassungskonform ist und die Studie MM-003 für die Nutzenbewertung herangezogen werden kann.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 14, Zeilen 9ff	<p>Die Evidenz für die zugelassenen Wirkstoffe ist nicht entscheidend</p> <p><i>Die Argumentation des pU, dass die bestmögliche Evidenz für einen direkten Vergleich von Pomalidomid mit einer der Therapien für den Wirkstoff Dexamethason vorliege, ist dabei nicht entscheidend.</i></p> <p>Der pU ist hier anderer Ansicht. Der pU hat aus der vom G-BA benannten Liste an zugelassenen Wirkstoffen den einzigen ausgewählt, für den Evidenz zu Nutzen und Schaden im Anwendungsgebiet vorlag. Alle anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen haben, wie in Modul 3 Kapitel 3.1.2 umfänglich ausgeführt, keine Evidenz zur Darlegung eines Zusatznutzens. Allein schon deshalb ist aus Sicht des pU hochdosiertes Dexamethason der einzige im Anwendungsgebiet zugelassene Wirkstoff, mit dem eine Nutzenbewertung überhaupt sinnvoll möglich ist. Diese Wahl steht auch im Einklang mit § 6 Absatz 2 der AM-NutzenV („Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein ...vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat“). Der pU hat im Nutzendossier und in der vorliegenden Stellungnahme eindeutig dargelegt, dass Dexamethason somit mindestens gleichermaßen oder besser geeignet ist als alle anderen im Anwen-</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>dungsgebiet zugelassenen Wirkstoffe. Selbst bei Betrachtung der erweiterten Indikation rezidiertes Multiples Myelom hat hochdosiertes Dexamethason die beste Evidenz.</p> <p>Die Darlegung von Evidenz gegenüber hochdosiertem Dexamethason im Rahmen der Zulassungsstudie MM-003 ist somit letztendlich auch vor dem erweiterten gesetzlichen Hintergrund gerechtfertigt.</p> <p>Mit dem 3. AMG-Änderungsgesetz hat der Gesetzgeber die Festlegung der ZVT durch eine Änderung von § 6 AM-NutzenV flexibilisiert. Wenn mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig sind, kann gemäß § 6 Abs. 2a AM-NutzenV der Zusatznutzen gegenüber jeder dieser Therapien nachgewiesen werden. Der Gesetzgeber hat diese Änderung wie folgt begründet ((Deutscher Bundestag, 2013), S. 26):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Explizites Ziel dieser Reform war es, zu verhindern, „<i>dass ein Zusatznutzen aus rein formalen Gründen nicht belegt werden kann, z.B. wenn das Arzneimittel in den Zulassungsstudien gegen einen anderen Komparator verglichen wurde und für die bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie keine Studien vorliegen, die einen (aussagekräftigen) indirekten Vergleich zulassen</i>“. – Sofern aus medizinischen und Evidenzgesichtspunkten mehrere Vergleichstherapien in Frage kommen, soll nach dem Willen des Gesetzgebers „<i>der Zusatznutzen gegen-</i> 	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>über jeder dieser Therapien nachgewiesen werden können“.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>Damit wollte der Gesetzgeber „es dem pharmazeutischen Unternehmer überlassen, gegenüber welcher der gleichermaßen zweckmäßigen Vergleichstherapien er den Nachweis über den Zusatznutzen erbringt“.</i> – <i>Weiter heißt es in der Gesetzesbegründung: „Sind aus medizinischen und Evidenzgesichtspunkten mehrere Therapien gleichermaßen als Therapiestandard anzusehen, ist es sachgerecht, den Zusatznutzen gegenüber derjenigen Vergleichstherapie nachzuweisen, gegenüber der der Zusatznutzen aufgrund der vorhandenen Evidenz am besten belegt ist.“</i> <p>Der pU ist auch vor dem Hintergrund dieser gesetzlichen Grundlagen der Auffassung, dass hochdosiertes Dexamethason die Kriterien für eine ZVT, wie sie in der AM-NutzenV und VerfO G-BA festgelegt sind, am besten erfüllt. Jedenfalls stünde es im Widerspruch zur Intention des Gesetzgebers, wenn dem pU der Nachweis des Zusatznutzens auf Basis der vorhandenen Evidenz gegenüber hochdosiertem Dexamethason verwehrt bliebe.</p> <p>Wichtig ist es in diesem Zusammenhang auch darauf hinzuweisen, dass der G-BA in seiner Niederschrift zum Beratungsgespräch explizit Dexamethason als relevanten Wirkstoff zur Umsetzung der</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>ZVT hervorgehoben hat. So lautet die ZVT-Benennung in der Niederschrift zum G-BA Beratungsgespräch, der pU solle anhand der „bestverfügbaren Evidenz“ begründen, „inwieweit hochdosiertes Dexamethason für die Patienten der Studienpopulation mindestens gleichermaßen (oder besser) geeignet ist als andere zugelassene zielgerichtete Therapien im Anwendungsgebiet.“</p> <p>Aus diesem Grund spricht der G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch auch bewusst von einer „Umsetzung der ZVT“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015). Diese Formulierung des G-BA ist nach Auffassung des pU folgendermaßen zu verstehen: Sofern der pU anhand der bestverfügbaren Evidenz begründen kann, inwieweit Dexamethason im Anwendungsgebiet mindestens gleichermaßen (oder besser) geeignet ist als andere zugelassene zielgerichtete Therapien, kann (bzw. muss) Dexamethason auch als relevanter Komparator in der Umsetzung der ZVT gewählt werden. Der G-BA bringt also gerade selber zum Ausdruck, dass es Aufgabe des pU ist, die Eignung von Dexamethason als Komparator darzulegen. Der Kritikpunkt des IQWiG geht somit fehl, weil Celgene der Vorgabe des G-BA aus dem Beratungsgespräch gefolgt ist.</p> <p>Entgegen der Auffassung des IQWiG ist somit die Tatsache entscheidend, dass Dexamethason als relevanter Wirkstoff der ZVT über die bestmögliche Evidenz im Anwendungsgebiet verfügt. Der pU konnte zeigen, dass es keine Evidenz dafür gibt, dass andere</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Therapien auch nur gleichermaßen in diesem Anwendungsgebiet geeignet sind wie Dexamethason. Genau dies entspricht im Übrigen auch den Vorgaben der AM-NutzenV.</p> <p>Obgleich der pU somit bereits aufgrund der gesetzlichen Lage der Auffassung ist, dass die allein für Pomalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason gegenüber hochdosiertem Dexamethason verfügbare Evidenzlage ausreichend ist, um einen Zusatznutzen zu begründen, hat sich der pU dennoch dazu entschlossen, weitere Evidenz auf Basis der Zulassungsstudie MM-003 zu generieren.</p> <p>Nach der Progression war der Hauptteil der Studie MM-003 für den Patienten beendet und die Prüfärzte hatten keinerlei Restriktionen bzgl. der Wahl der weiteren Therapien für den jeweiligen Patienten. Dies bedeutet, dass die Prüfärzte zu diesem Zeitpunkt unter Berücksichtigung von Vortherapien und Ansprechen eine freie Wahl für die folgende Therapie trafen. Die Patienten bekamen nun sowohl zugelassene Therapieregime als auch (noch) nicht zugelassene Wirkstoffe (z.B. Carfilzomib) oder Wirkstoffkombinationen, die nicht explizit durch die Fachinformationen abgedeckt sind. Für die Patienten mit einem zugelassenen Therapieregime (im Folgenden: „Folgetherapie-Gruppe“) wurde das Gesamtüberleben ausgewertet, gemessen ab dem Zeitpunkt des Beginns der ersten zugelassenen Folgetherapie. Hierbei ist zu beachten, dass darauf folgende The-</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>rapien auch nicht zugelassene Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen, die nicht explizit durch die Fachinformationen abgedeckt sind, enthalten durften. Dies entspricht dem Vorgehen in Studien, in denen die Ärzte nach der Studientherapie auch frei sind in der Therapiewahl.</p> <p>Das Gesamtüberleben der Folgetherapie-Gruppe wurde anhand eines Cox-Modells verglichen mit dem Gesamtüberleben im hochdosierten Dexamethason- (HD-Dex-)Arm (gemessen ab Studienbeginn). Hiermit sollte untersucht werden, ob die Folgetherapie-Gruppe mit einer Vielzahl eingesetzter Wirkstoffe ein besseres Gesamtüberleben erreicht als die alleinige Gabe von hochdosiertem Dexamethason. Bei diesem Vergleich sind folgende drei Punkte zu beachten.</p> <p><u>Erstens</u> hat die Folgetherapie-Gruppe eine größere Anzahl an Vortherapien als die HD-Dex-Gruppe, da die Folgetherapie-Gruppe inzwischen auch noch die Studienmedikation als Vortherapie (vor Beginn der Folgetherapie, die als Startzeitpunkt des Gesamtüberlebens für diese Gruppe zählt) mit beinhaltet. Um für diesen Aspekt zu korrigieren, wurde dieser Faktor als kontinuierliche Variable in das Cox-Modell aufgenommen und somit für die unterschiedliche Anzahl an Vortherapien korrigiert.</p> <p><u>Zweitens</u> wurden, um unabhängige Beobachtungen im Modell zu haben, nur Patienten aus dem Pom+LD-Dex-Arm für die Folgetherapie-Gruppe analysiert. Ansonsten wären Patienten aus dem HD-Dex-Arm sowohl in der HD-Dex-Gruppe als auch in der Folgethe-</p>	

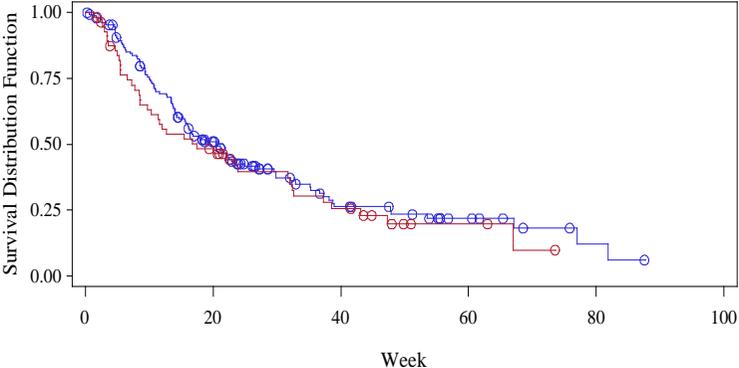
Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>rapie-Gruppe gewesen und eine zentrale Annahme des Cox-Modells (unabhängige Beobachtungen) wäre verletzt.</p> <p><u>Drittens</u>, 56 % der Patienten in der HD-Dex-Gruppe profitierten bereits von dem Behandlungswechsel zu Pomalidomid. Somit ist in dieser Gruppe ein längeres Überleben zu erwarten, da diese 56 % der Patienten von Pomalidomid profitieren, während die Folgetherapie-Gruppe (ausschließlich Patienten des Pom+LD-Dex-Arms) Pomalidomid nicht mehr als Folgetherapie erhalten konnten. Um für diesen Aspekt zu korrigieren, wurde das bereits im Dossier dargestellte adjustierte Gesamtüberleben dieser Gruppe gemäß <i>Two-Stage</i> Modell verwendet (Dossier Modul 4 Tabelle 4-20: Datenschnitt Sep 2013: Gemeinsamer Korrekturfaktor für HD-Dex-Patienten mit Behandlungswechsel: 4,8 Monate Gesamtüberleben (= 20,7 Wochen)). Zu beachten ist hierbei, dass im Dossier mehrere Sensitivitätsanalysen für die Adjustierung für den Behandlungswechsel vorgestellt werden. Die Ergebnisse des Two-Stage Modells lagen hierbei für den aktuellsten Datenschnitt zwischen 4,7 und 4,9 Monaten. Das Ergebnis des RPSFT-Modells lag bei 6,7 Monaten für den HD-Dex-Arm. Die Verwendung von 4,8 Monaten Gesamtüberleben aus dem Two-Stage Modell war also konservativ für diese Analysen, da hier das kürzere Gesamtüberleben für den HD-Dex-Arm verwendet wurde.</p> <p>Die Analyse beinhaltet in der Folgetherapie-Gruppe auch Patienten, wenn diese direkt nach Pomalidomid zuerst einen nicht zuge-</p>	

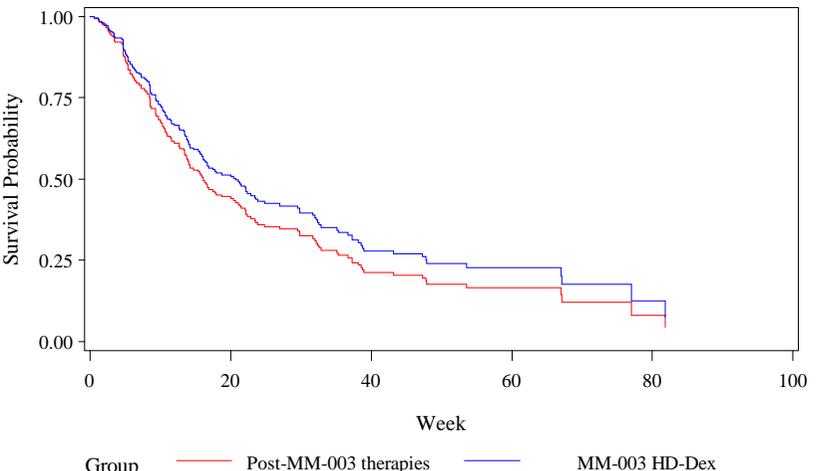
Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>lassenen Wirkstoff, bzw. Wirkstoffkombinationen, die nicht explizit durch die Fachinformationen abgedeckt sind, und dann zu einem späteren Zeitpunkt ein zugelassenes Therapieregime erhielten. In diesem Fall war der Startzeitpunkt der Beginn des zugelassenen Therapieregimes und die Anzahl der Vortherapien wurde jeweils inklusive aller zuvor gegebenen Therapien berechnet. Um die Robustheit dieser Ergebnisse zu untersuchen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, bei der nur Patienten in die Folgetherapie-Gruppe eingeschlossen wurden, wenn direkt das erste Behandlungsregime nach Pomalidomid ein Regime gemäß Fachinformation war. Deskriptiv (ohne Adjustierung für die Anzahl der Vortherapien) ergab sich für die primäre Analyse eine mediane Überlebenszeit von 20,7 Wochen in der HD-Dex-Gruppe und 15,4 Wochen in der Folgetherapie-Gruppe (N=53 Patienten).</p> <p>Abbildung 1: Gesamtüberleben – HD-Dex vs. erste zugelassene Therapie nach Pomalidomid</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>STRATA: — Group=MM-003 HD-Dex ○ ○ Censored Group=MM-003 HD-Dex — Group=Post-MM-003 therapies ○ ○ Censored Group=Post-MM-003 therapies</p> <p>Eine Cox-Regression inklusive der Adjustierung nach Anzahl Vortherapien lieferte ein Hazard Ratio von 0,824 ($p=0,3543$) und es ergab sich eine adjustierte mediane Überlebenszeit von 20,7 (HD-Dex) bzw. 16,1 Wochen (Folgetherapien; normiert auf 7 Vortherapien) (Celgene Europe Limited, 2016c). Die nach Vortherapien adjustierte Überlebenswahrscheinlichkeit über die Zeit (normiert auf 7 Vortherapien) ist in der folgenden Grafik zu sehen.</p> <p>Abbildung 2: Gesamtüberleben – HD-Dex vs. erste zugelassene Therapie nach Pomalidomid (adjustiert nach Anzahl Vortherapien)</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Es liegt also kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor und das beobachtete Risiko zu Versterben ist im HD-Dex-Arm numerisch geringer. Die Sensitivitätsanalyse (nur Patienten mit Therapieregimen gemäß Fachinformation direkt nach Pomalidomid; N=37) bestätigte diese Ergebnisse mit einem Hazard Ratio von 0,802 (p=0,3501) (Celgene Europe Limited, 2016b). Die Baseline-Charakteristiken beider Patientengruppen (HD-Dex- und Folgetherapie-Gruppe) waren für beide Analysen (primäre und Sensitivitätsanalyse) jeweils vergleichbar (Celgene Europe Limited, 2016a).</p> <p>Auch gemäß dieser Analysen ergeben sich demzufolge keinerlei</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Hinweise, dass ein Vergleichsarm, in dem verschiedene Therapien zum Einsatz kommen, bzgl. des Gesamtüberlebens zu einem besseren Ergebnis geführt hätte als hochdosiertes Dexamethason. Zudem ist anzumerken, dass nur für 28 % der Patienten direkt nach Pomalidomid eine Therapie bzw. ein Therapieregime gewählt wurde, das durch die jeweiligen Fachinformationen abgedeckt war. Für lediglich 40 % der Patienten im Pomalidomid-Arm mit Folgetherapien wurde zudem überhaupt noch eine zugelassene Therapie bzw. eine zugelassene Therapiekombination gewählt. Dies unterstreicht den erheblichen medizinischen Bedarf nach neuen zugelassenen Substanzen wie Pomalidomid im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p> <p>Angesichts weiterer vorgelegter Evidenz aus Studie MM-003 zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen hochdosiertem Dexamethason und alternativen, im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapien. Der beträchtliche Zusatznutzen von Pomalidomid im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens wurde aufgrund eines statistisch signifikanten Gesamtüberlebensvorteils gegenüber hochdosiertem Dexametason und dem verträglichen Nebenwirkungsprofil von Pomalidomid vergeben. Die hier vorgestellten Analysen unterstreichen die Repräsentativität von hochdosiertem Dexamethason und die vom pU gewählte Umsetzung der ZVT durch hochdosiertes Dexamethason.</p> <p>Zusammenfassend sind die Daten der Studie MM-003 somit rele-</p>	<p>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.</p> <p>In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>vant und aussagekräftig und Dexamethason stellt in der gewählten Dosierung einen adäquaten und repräsentativen Vergleichsarm und somit auch eine adäquate und repräsentative Vergleichstherapie im Kontext einer Zusatznutzenbewertung dar. Es gibt im Anwendungsgebiet außer Studie MM-003 keine Daten aus RCTs für die anderen Therapien. Die aus dieser Studie vorhandenen und ausgewerteten Daten legen jedoch nahe, dass Investigator's Choice keine bessere Wahl gewesen wäre als Dexamethason. Diese Einschätzung wurde in der mündlichen Anhörung im ersten Nutzenbewertungsverfahren zu Pomalidomid auch von der Fachgesellschaft geteilt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2014).</p> <p>Mittels der soeben gezeigten Datenanalysen wird auch der bereits oben angeführte Aspekt in der Gesetzesbegründung zur 3. AMG-Novelle adressiert. Dort heißt es (Deutscher Bundestag, 2013):</p> <p><i>„Sind aus medizinischen und Evidenzgesichtspunkten mehrere Therapien gleichermaßen als Therapiestandard anzusehen, ist es sachgerecht, den Zusatznutzen gegenüber derjenigen Vergleichstherapie nachzuweisen, gegenüber der der Zusatznutzen aufgrund der vorhandenen Evidenz am besten belegt ist.“</i></p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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).</p>
S. 14, Zeilen 33ff	<p>Die Patientengruppe 2 und die damit zusammenhängende Fragestellung umfassen auch zielgerichtete Therapien</p> <p><i>In der Leitlinie des British Journal of Hematology [27] wird die gegen den Krebs gerichtete Behandlung im Kontext einer reinen Lin-</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 15, Zeilen 5ff	<p><i>derung der Symptome, also genau im Sinne der vorliegenden Fragestellung (Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind), diskutiert.</i></p> <p><i>Dies kann auch eine antineoplastische Maßnahme umfassen, sofern diese mit dem Ziel einer Behandlung der Symptome vorgenommen und nicht als therapeutischer Ansatz mit der Intention der Krankheitskontrolle eingesetzt wird.</i></p> <p>Der pU sieht hier einen Widerspruch zwischen der Argumentation des IQWiG und der vom G-BA definierten Patientengruppe 2 (Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht in Frage kommen). Das IQWiG argumentiert, dass antineoplastische – und damit zielgerichtet auf den Tumor wirkende – Substanzen in die Fragestellung 2 bzw. für Patientengruppe 2 mit einbezogen werden können, insofern sie nur zur Linderung von Symptomen eingesetzt werden. Der pU teilt diese Interpretation nicht, denn die Definition von Patientengruppe 2 seitens des G-BA besagt ganz klar, dass die Patienten für zielgerichtete Substanzen nicht in Frage kommen dürfen. Mit welchem Ziel diese Substanzen verwendet werden, ist hierbei unerheblich. Die Argumentation des IQWiG ist zudem nicht schlüssig, denn auch die symptomlindernde Wirkung durch antineoplastische Substanzen rührt ja genau daher, dass sie zielgerichtet [!] auf den Tumor wirken, seine Aktivität und Masse reduzieren/hemmen. Dies ist offensichtlich bei einem Schmerzmittel, einem Wachstumsfaktor oder einer Transfusion nicht der Fall.</p>	<p>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:</p> <p>1) Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind:</p> <p>In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel,</p> <p>- eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Insofern weist der pU die Argumentation des IQWiG zurück und stellt fest, dass gemäß der vom G-BA vorgegebenen Definition die Patienten in Patientengruppe 2 gerade nicht für zielgerichtete, also auch antineoplastisch wirkende, Substanzen geeignet sein dürfen.</p>	<p>Maßgabe des Arztes.</p> <p>2) Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Best-Supportive-Care <p>wie folgt zu fassen:</p> <p>In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel,</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. <p>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.</p> <p>Diese Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Dossierbewertung nicht erforderlich.</p>
S. 17, Zeilen	<p><i>Der pU leitet den Zusatznutzen in Population 2 / Fragestellung 2 anhand historischer Daten und Literaturquellen ab, macht aber keine nachvollziehbaren Angaben einer Informationsbeschaffung.</i></p> <p><i>Im Dossier des pU finden sich allerdings keine ausreichend nach-</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
9ff	<p><i>vollziehbaren Angaben einer Informationsbeschaffung nach derartigen Quellen.</i></p> <p>Der pU hat die Informationsbeschaffung nach derartigen Quellen systematisch durchgeführt und auch im Dossier erläutert. Siehe hierzu Modul 3 Kapitel 3.1.2 S.15/16 sowie Modul 4 Kapitel 4.2.3.4 S.37 und Modul 4 Kapitel 4.3.1.2.1, S.68. Die Informationsbeschaffung sei hier nochmals dargestellt:</p> <p>Die Suche zur Identifizierung der bestverfügbaren Evidenz hinsichtlich der vom G-BA genannten Wirkstoffe, die für eine zielgerichtete Therapie in Betracht kommen, sowie BSC, wurde im Zeitraum zwischen 09.07.2015 und 31.07.2015 durchgeführt. Hierbei wurde wie folgt vorgegangen:</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Suche nach allen vom G-BA aufgelisteten im Anwendungsgebiet zielgerichteten Wirkstoffen sowie BSC B. Suche nach RCTs in Form einer bibliographischen Literaturrecherche (EMBASE, MEDLINE, Cochrane Database of Systematic Reviews und Cochrane Central Register of Controlled Trials) sowie in Studienregistern (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu, International Clinical Trials Registry Platform (WHO) und Pharm.Net Bund) im breit angelegten Anwendungsgebiet rezidiviertes und/oder refraktäres Multiples Myelom C. Suche nach systematischen Übersichtsarbeiten (systemati- 	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>schen Reviews und Meta-Analysen) im breit angelegten Anwendungsgebiet rezidiertes und/oder refraktäres Multiples Myelom im Rahmen der bibliographischen Literaturrecherche</p> <p>D. Berücksichtigung von Evidenz der einzelnen Datenbanken seit deren Instandsetzung.</p> <p>Desweiteren wurden Suchen in den Leitliniendatenbanken (NVL (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, NICE, DAHTA, NIHR HSC, BMJ Clinical Evidence, CCO, DGHO, NCCN, NCI und ESMO) ebenso durchgeführt wie eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien sowie relevanten Publikationen.</p> <p>Alle Quellen wurden nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet und auf deutsche und englische Quellen eingeschränkt. Der Zeitraum wurde nicht beschränkt. Die Suchstrategie, die Ergebnisse der Volltext-Screenings sowie die genauen Ausschlussgründe für die im Volltext ausgeschlossenen einzelnen Quellen sind detailliert in den Anhängen dargestellt (siehe Modul 5; Anhang 3-A1 bis 3-D1).</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
S.17, Zeilen 33ff	<p><i>Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel</i></p> <p><i>Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass die vom pU vorgelegten Daten zur Studie MM-003 keine relevanten neuen Erkenntnisse im Vergleich zum ersten Dossier bei Markteinführung von Pomalidomid liefern.</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Dieser Aussage stimmt der pU nicht zu. Im aktuellen und zweiten Dossier zu Pomalidomid liegen neuere Daten mit einer längeren Beobachtungsdauer (Median 15,4 Monate) vor, die insbesondere bzgl. der Lebensqualität als auch der Sicherheit zusätzliche Erkenntnisse liefern. Sowohl für die Lebensqualität als auch für die Sicherheit konnte jetzt zusätzlich, anders als im ersten Nutzendossier, ein Zusatznutzen von Pomalidomid gezeigt werden.</p> <p>Dies soll im Folgenden detailliert ausgeführt werden:</p> <p>Im ersten Dossier (Stand: 30.08.2013) wurden primär die Ergebnisse für den Datenschnitt der finalen Analyse des primären Endpunktes PFS (7. September 2012) dargestellt. Zusätzlich wurden für die Endpunktdimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit die Ergebnisse für den, zu diesem Zeitpunkt aktuellsten, Datenschnitt vom 1. März 2013 dargestellt. Für die Lebensqualität lagen zu diesem Zeitpunkt die Ergebnisse für den Datenschnitt 1. März 2013 noch nicht vor und daher wurde die Lebensqualität nur für den ersten Datenschnitt (7. September 2012) dargestellt. In der Stellungnahme wurden zudem die Ergebnisse für das Gesamtüberleben zum 1. September 2013 nachgereicht.</p> <p>Im aktuellen Dossier (Stand: 29.09.2015) wurden für die Endpunktdimensionen Mortalität, Morbidität und Sicherheit die Ergebnisse zum Datenschnitt 1. September 2013 dargestellt. Für die Lebensqualität wurden die Ergebnisse zum Datenschnitt 1. März 2013 ausgewertet. Weitere Analysen zur Lebensqualität liegen nicht vor,</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>da die Verbesserung gegenüber dem 7. September 2012 als eindeutig angesehen wurde, was sich auch in den Ergebnissen der beiden eigenreichten Nutzendossiers widerspiegelt.</p> <p>Während im ersten Dossier noch kein Zusatznutzen für Pomalidomid bzgl. der Lebensqualität gezeigt werden konnte, erlauben die aktuellen Daten die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens von Pomalidomid. Die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung war im Pom+LD-Dex-Arm in sechs Skalen gegenüber dem Arm mit hochdosiertem Dexamethason signifikant verlängert (darunter die QLQ-C30-Skalen Physische Funktion und Emotionale Funktion, sowie die QLQ-MY20-Skala Körperbild). Für keine der untersuchten Skalen der Lebensqualität fand sich ein signifikanter Vorteil für die Patienten im Arm mit hochdosiertem Dexamethason.</p> <p>Weiterhin sind die Aussagen zur Sicherheit von Pomalidomid nun noch belastbarer, da die mediane Beobachtungsdauer des im Dossier dargestellten Datenschnittes nun bei 15,4 Monaten liegt. Die vergleichsweise gute Verträglichkeit (niedrigere Abbruchraten als</p>	<p>Für die Subskalen „körperliche Funktion“, „emotionale Funktion“ und „Rollenfunktion“ des EORTC QLQ-C30 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.</p> <p>Für die Subskalen „Zukunftsperspektiven“ und „Körperbild“ des EORTC QLQ-MY20 zeigte die Studie CC-4047-MM-003 jeweils einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Pomalidomid.</p> <p>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.</p> <p>In der Gesamtschau der Nebenwirkungen sind die Häufigkeiten der UE im Allgemeinen zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, bei unterschiedlichen therapie-spezifischen Schwerpunkten im Nebenwirkungsprofil.</p> <p>Insgesamt werden die im Interventionsarm beobachteten Ne-</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 Kontrollarm) und das primär asymptomatische Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu den spürbaren Nebenwirkungen unter hochdosiertem Dexamethason (z.B. Muskelschwäche und Depression) wurde in dem späteren Datenschnitt bestätigt und der pU leitet hier einen geringen Zusatznutzen von Pomalidomid ab.</p> <p>Daher zeigen sich aufgrund der neueren Daten aus Sicht des pU eindeutig zusätzliche Erkenntnisse und ein Zusatznutzen von Pomalidomid kann nun auch bzgl. der Lebensqualität und der Sicherheit gezeigt werden. Außerdem bestätigt sich der erhebliche Zusatznutzen bzgl. des Gesamtüberlebens auch in den späteren Datenschnitten.</p>	<p>benwirkungen 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> <p>In der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen ergibt sich für Pomalidomid eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten 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.</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>
S.18, Zeilen	<p>Relevanz einzelner Messzeitpunkte in Studie MM-003 <i>Die für die vorliegende Nutzenbewertung vom pU neu vorgelegten</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
4ff	<p><i>Daten basieren auf Auswertungen zum März 2013 und zum September 2013. Zu diesen Zeitpunkten hatten jeweils bereits 53 % bzw. 56 % der Patienten aus dem Kontroll- in den Pomalidomid-Arm gewechselt, sie sind damit noch weniger aussagekräftig.</i></p> <p>Dieser Aussage des IQWiG stimmt der pU nicht zu.</p> <p>Zum einen betrifft die angesprochene Verzerrung durch den Behandlungswechsel nur den Endpunkt Gesamtüberleben. Die Endpunktdimensionen Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit sind nicht durch den Behandlungswechsel verzerrt, da diese jeweils nur bis zum Behandlungswechsel analysiert wurden. Damit sind die Analysen dieser Dimensionen jetzt aussagekräftiger als die entsprechenden Analysen aus dem ersten Dossier, da die neuen Analysen auf reiferen Daten mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 15,4 Monaten (bzw. bei der Lebensqualität 10,0 Monaten) basieren.</p> <p>Zum anderen wurden für den, durch den Behandlungswechsel verzerrten, Endpunkt Gesamtüberleben alle drei Datenschnitte (7. September 2012, 1. März 2013, 1. September 2013) dargestellt. Hierbei wurden sowohl die ITT-Analyse dargestellt als auch Berechnungen vorgelegt, die für die Verzerrung durch den Behandlungswechsel adjustieren. Alle Datenschnitte und Analysen zeigen ein konsistentes Bild mit einem signifikanten Behandlungsvorteil von Pomalidomid bzgl. des Gesamtüberlebens. Dieser liegt gemäß den adjustierten Analysen im Bereich von 7 bis 8 Monaten Überle-</p>	<p>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 prä-spezifizierte Wirksamkeits-nachweis 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>Der Nutzenbewertung von Pomalidomid liegen die Ergebnisse von nur einer Studie zugrunde. Bezüglich der Aussagesicher-</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>benszeitgewinn.</p>	<p>heit können deshalb maximal Hinweise auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt ist daher eine Herabstufung der Aussagesicherheit für die Gesamtbewertung in die Kategorie „Anhaltspunkt“ gerechtfertigt.</p>
<p>S.22, Zeilen 17ff</p>	<p>GKV-Patienten in der Zielpopulation - Unterteilung der Zielpopulation in zwei Patientengruppen</p> <p><i>Der pU führt im Weiteren eine Ergebnisvalidierung mittels der vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) veröffentlichten Anzahl der Verordnungen von Lenalidomid durch [43,44]. Hieraus schätzt er eine Population von 2251 Patienten für das Jahr 2015. Eine weitere Unterteilung der Zielpopulation wie vom G-BA vorgesehen erfolgt durch den pU nicht.</i></p> <p>Eine Unterteilung der Zielpopulation ist aus Sicht des pU nicht möglich und zudem auch nicht zielführend.</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 Nutzendossier wurde klar dargelegt, dass die Größe der Zielpopulation für Patientengruppe 2 im Versorgungsalltag vernachlässigbar gering ist. Gemäß den Ergebnissen einer Marktforschungsstudie kommen 1,1 % bis maximal 3,5 % aller Patienten für eine alleinige Therapie mit BSC in Frage.</p> <p>Auch weitere Literaturangaben bestätigen die Größenordnung der oben ausgeführten Berechnungen.</p> <p>In einer vom pharmazeutischen Unternehmen Amgen in Auftrag gegebenen Studie, deren Ergebnisse im Rahmen des Europäischen Hämatologiekongresses (EHA) 2015 vorgestellt wurden, wurden Real-World-Daten aus Belgien, Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien, Schweiz und UK auf Basis von MM-Behandlungspfaden aus dem Jahr 2014 ausgewertet und hierbei Patientenprofile aus den Therapielinien 1 bis 5 analysiert.</p> <p>Der Anteil an Patienten, die für BSC in Frage kommen, beläuft sich demzufolge für MM im Allgemeinen auf 5 % (Raab et al., 2015). Yong und Kollegen (Yong et al., 2015) dokumentieren im Kontext derselben Studie Gründe für den Therapieabbruch als prozentuale Anteile für einzelne Therapielinien. Hierdurch lassen sich die Hintergründe einer Wahl von BSC als Therapieform ermitteln und sich Patientengruppe 2 weiter eingrenzen.</p> <p>Als Gründe für Therapieabbrüche werden u.a. „Patient refusal“, „Toxicity“ und „Poor condition“ genannt.</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>„Toxicity“ kann per se nicht als „nicht behandelbar“ angesehen werden, da ein Wechsel des Behandlungsregimes in diesem Fall üblich ist. Vielmehr ist davon auszugehen, dass „Patient refusal“ (=Patientenentscheidung) und „Poor condition“ (=Arztentscheidung) Proxyvariablen darstellen, die der Fragestellung der vom pU durchgeführten Marktforschungsstudie entsprechen (Interrogare Healthcare Research, 2015). Über die Therapielinien 3 bis 5 hinweg lassen sich hieraus als gewichteter Durchschnitt folgende prozentuale Angaben berechnen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient refusal: 6,7 % - Poor condition: 9,6 % <p>Der prozentuale Anteil an „Patient refusal“ im Vergleich zum Abbruch insgesamt entspricht also ca. 40 % (= 6,7 / (6,7+9,6)).</p> <p>Zusammengefasst beläuft sich der prozentuale Anteil BSC gemäß den hier angeführten Angaben somit auf 5 % und nach Abzug der auf Patientenwunsch nicht erfolgten Behandlungen auf 2,0 % (5 % x 0,4 = 2,0 %).</p> <p>Sowohl der pU, als auch Amgen kommen demzufolge bei der Ermittlung des prozentualen Anteils an BSC-Patienten zu ähnlichen Ergebnissen.</p> <p>Diese prozentualen Anteile zu BSC sagen jedoch jeweils, anders als das vom pU erstellte, epidemiologische Rechenmodell, noch</p>	<p>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:</p> <p>1) Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind:</p> <p>In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beach-</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>nichts darüber aus, wie viel Prozent aller Patienten im Anwendungsgebiet zu einem spezifischen Zeitpunkt tatsächlich mittels alleiniger BSC behandelt werden. Da es sich bei dieser Patientengruppe um äußerst fragile Patienten handelt, ist von einer deutlich kürzeren Behandlungsdauer auszugehen als für Patienten, die zielgerichtet behandelt werden. Es ist somit intuitiv nachvollziehbar, dass zu einem bestimmten Stichtag wie dem 31.12.2015, wie er seitens des pU gewählt wurde, sogar ein weitaus geringerer prozentualer Anteil an Patienten tatsächlich nicht für eine zielgerichtete Therapie in Frage kommt und somit mit BSC behandelt wird.</p> <p>Zudem erscheint ein Vergleich BSC zu Pomalidomid schon deshalb nicht möglich, weil Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht in Frage kommen, für eine Behandlung mit Pomalidomid nicht geeignet sind.</p> <p>Eine separate Betrachtung dieser Patientengruppe ist aus Sicht des pUs somit weder aussagekräftig noch sinnvoll.</p>	<p>tung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel,</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes. <p>2) Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Best-Supportive-Care <p>wie folgt zu fassen:</p> <p>In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel,</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. <p>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.</p> <p>Diese Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Dossierbewertung nicht erforderlich.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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.22, Zeilen 32ff	<p>Unterschätzung der Zielpopulation – Nichtberücksichtigung von Patienten im ersten Jahr des Fünfjahresmodells (2011)</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 (2011) schon erkrankt sind. Damit wird die Basispopulation im Modell unterschätzt.</i></p> <p>Diese Kritik des IQWiG trifft aus Sicht des pU nur teilweise zu. Im Nutzendossier wurde seitens des pU dargelegt, dass die ermittelte Obergrenze der Zielpopulation am realistischsten erscheint. Diese kommt auch der Validierung mittels vorhandener BfArM-Daten hinsichtlich vorangegangener Lenalidomid-Behandlungen am nächsten.</p> <p>Tatsächlich entsprechen die im epidemiologischen Modell ermittelten mittleren Verweildauern, welche zur Ermittlung der Obergrenze herangezogen werden, in der Summe lediglich 60,4 Monate (22,9 Monate (L1), 16,8 Monate (L2), 10,8 Monate (L3), 4,6 Monate (L4), 3,3 Monate (L5) und 2,0 Monate (L6)). Bereits ein Patient, der Mitte Dezember 2010 mit MM diagnostiziert wurde, kommt nach 60,5 Monaten zum Stichtag 31.12.2015 somit nicht mehr für Pomalidomid in Frage.</p> <p>Anders verhält es sich bezüglich der Untergrenze der Zielpopulation. Hier sind die Verweildauern insgesamt länger, d.h. Patienten</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>erreichen die dritte Behandlungslinie weniger schnell.</p> <p>Gemäß Untergrenze der Zielpopulation beträgt die Dauer zwischen Diagnosestellung und Ende der sechsten Behandlungslinie in der Summe 76,2 Monate (24,9 Monate (L1), 20,1 Monate (L2), 13,9 Monate (L3), 6,8 Monate (L4), 5,9 Monate (L5) und 4,6 Monate (L6)). Faktisch bedeutet dies, dass auch Patienten, die 16,2 Monate vor dem 01.01.2011 mit MM diagnostiziert wurden, noch bis zum 31.12.2015 für die Pomalidomid-Zielpopulation in Frage kommen. Dies ist gleichbedeutend mit einer Diagnose im Monat August 2009.</p> <p>Der pU hat exemplarisch die Variablen des epidemiologischen Modells jeweils auf „Untergrenze“ gesetzt und zudem die Inzidenzzahlen um zwei Jahre nach hinten verschoben, so dass diese im Jahr 2009 beginnen (Celgene GmbH, 2016). Dies ergibt 778 MM-Patienten, die im Zeitraum zwischen 01.01.2009 und 31.12.2010 mit Multiplem Myelom diagnostiziert wurden und sich bis 31.12.2013 in der Pomalidomid-Zielpopulation befinden. Da im Indikationsgebiet Multiples Myelom keine Jahresüberlebensraten existieren, die sich über einen längeren Zeitraum als fünf Jahre erstrecken, lassen sich für diejenigen Patienten, die bereits vor dem 01.01.2011 diagnostiziert waren, keine Mortalitätsraten modellieren. Nimmt man aber beispielsweise an, dass die 6-Jahresüberlebensrate beim Multiplen Myelom 30 % beträgt und setzt man diese Überlebensrate mit 76%, der 1-</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Jahresüberlebensrate, ins Verhältnis, so errechnen sich hieraus 30 % / 76 % = 40 % Überlebende relativ zu der errechneten Population von N=778 Patienten. In diesem Fall ist davon auszugehen, dass von den vor dem 01.01.2011 mit Multiplem Myelom diagnostizierten Patienten bis zum 31.12.2015 noch 40 % x 778 = ca. 300 Patienten am Leben sind. Die Spanne der Pomalidomid-Zielpopulation könnte in diesem Fall von 800 bis 2.300 auf ca. 1.100 bis 2.300 Patienten reduziert werden. Eindeutige Mortalitätsdaten über einen Zeitraum von fünf Jahren hinaus existieren hierzu jedoch nicht, so dass diese Zahlen lediglich Schätzungen darstellen.</p>	<p>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.</p>
<p>S.23, Zeilen 1ff</p>	<p>Aktualisierung des Tumorregisters Lymphatische Neoplasien (TLN)</p> <p><i>Zu 5): Anzumerken ist, dass relevante Parameter des Modells, die aus dem TLN gewonnen wurden, wie die durchschnittliche Verweildauer in den Therapielinien sowie der Anteil mit Bortezomib und Lenalidomid vorbehandelten Patienten, sich auf einen Datenstand aus 2012 beziehen und somit aktualisiert werden müssen.</i></p> <p>Die Ergebnisse des TLN mit Datenstand 31.08.2012 wiesen sowohl in Bezug auf die mittleren Verweildauern, als auch im Hinblick auf den Prozentsatz an Lenalidomid- und Bortezomib-Vorbehandlungen eine hohe externe Validität auf. Dies wurde bereits in der pU-Stellungnahme des ersten Verfahrens dargelegt und im zweiten Nutzendossier erneut diskutiert.</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Da gegenüber dem ersten Nutzendossier insbesondere eine deutliche Erhöhung der Inzidenzzahlen beim Multiplem Myelom gemäß ICD C90 verzeichnet wurde, hat der pU diese Zahlen entsprechend aktualisiert. Für die Variablen aus dem TLN hat er hierfür hingegen nicht die entsprechende Notwendigkeit gesehen.</p> <p>Für den Anteil Lenalidomid- und Bortezomib-Vorbehandlungen hatte der pU im Dossier Zahlen der Monate Oktober und November 2014 vorgelegt und kam für den Prozentsatz an Bortezomib- und Lenalidomid-Vorbehandlungen in der dritten Behandlungslinie auf ca. 40 %. Tatsächlich war dieser prozentuale Anteil auch in Q1 2015 nahezu unverändert hoch und lag für Patienten in der dritten Therapielinie bei 45 % (A plus A Medical Market Research, 2015). Hierbei handelt es sich um Patienten, die bereits Lenalidomid und Bortezomib als Therapien erhalten haben, jedoch noch mit dieser Therapie behandelt werden. Im Mittel kann vereinfacht davon ausgegangen werden, dass gemäß den Angaben im Nutzendossier 13 % dieser Patienten noch während der Zweitlinientherapie versterben (Schwarzer, 2014). Dies ist gleichzusetzen mit: $45 \% \times (1 - 13 \%) = 39,1 \%$ und entspricht somit nach wie vor annähernd den Angaben aus dem TLN für Bortezomib- und Lenalidomid-Vorbehandlungen mit Eintritt in die dritte Therapielinie.</p> <p>Daten für Bortezomib- und Lenalidomid-Vorbehandlungen von Q1 (März) 2015 für die Bestimmung der Pomalidomid-Zielpopulation zum 31.12.2015 sind aus nachfolgendem Grund ausschlaggebend.</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 mediane progressionsfreie Zeit (das mediane TTP) in der zweiten Therapielinie (= mediane Dauer vom Eintritt in L2 bis, näherungsweise, Eintritt in L3) beträgt bei einer Lenalidomid-Behandlung gemäß Zulassungsstudien MM-009/010 17,1 Monate (Stadtmauer et al., 2009). Bei einer univariaten Verteilung aller Patienten verbleiben diese noch ca. die Hälfte der Zeit, also in etwa 8,5 bzw. 9 Monate, in L2 auf Lenalidomid. Somit entspricht der Stichtag 31.12.2015 dem Zeitpunkt, an dem 39 % der Patienten in L3 mit Bortezomib und Lenalidomid vorbehandelt sind und die dritte Therapielinie erreicht haben. Aktuellere Marktforschungsergebnisse zu dem Anteil an Bortezomib- und Lenalidomid-Vorbehandlungen lagen zum Zeitpunkt der Dossierabgabe nicht vor. Aufgrund des zeitverzögerten Effekts des prozentualen Anteils Bortezomib- und Lenalidomid-Vorbehandlungen auf die Pomalidomid-Zielpopulation zum Zeitpunkt 31.12.2015 sind die vorliegenden Daten jedoch ausreichend und werden vom TLN hinreichend abgebildet, so dass sich dem pU auch die Frage nach aktuelleren TLN-Daten nicht gestellt hat.</p> <p>Gleiches gilt für die Schätzungen der Verweildauern aus dem TLN. Gemäß den Angaben im Nutzendossier werden auch die Ergebnisse von Phase III-Studiendaten mittels der TLN-Daten hinreichend abgebildet.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>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.</p>
	<p>Berücksichtigung der Kosten von Dexamethason als Monothe-</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 24, Zeilen 11ff	<p>rapie</p> <p><i>Da die Fachinformation keine expliziten Angaben zur Hochdosistherapie von Dexamethason im Anwendungsgebiet enthält [10] und der pU keine individuellen Faktoren wie Vortherapien und Ansprechen bei der Festlegung der Dosis berücksichtigt, erfolgt keine Bewertung von Dexamethason (Monotherapie).</i></p> <p>Es ist für den pU nicht nachvollziehbar, warum für Dexamethason als Monotherapie, anders als für alle anderen gelisteten zielgerichteten Therapien, keine Bewertung der Jahrestherapiekosten durch das IQWiG erfolgt. Im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme hat der pU bereits dokumentiert, dass die Dosierung von Dexamethason aus der Zulassungsstudie MM-003 als zulassungskonform anzusehen ist, da in der Fachinformation keine abschließenden und verbindlichen Vorgaben bezüglich der Dosierung von Dexamethason gemacht werden.</p> <p>Auch hält es der pU für nicht sachgerecht, dass patientenindividuelle Faktoren wie Vortherapien und Ansprechen im Kontext von Dexamethason seitens des pU angeblich nicht berücksichtigt wurden. Vielmehr hat der pU eindeutig dargelegt, dass für den Kontrollarm der Studie MM-003 hochdosiertes Dexamethason patientenindividuell unter Berücksichtigung von Vortherapien und Ansprechen für alle Patienten die geeignete Wahl darstellte.</p> <p>Dexamethason sollte somit als Vergleichstherapie bei den Kostenrechnungen ebenso berücksichtigt werden wie alle anderen zuge-</p>	<p>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.</p> <p>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-</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	lassenen Therapien.	003 eingesetzte Behandlungsschema.
S. 27, Zeilen 11ff	<p>Berücksichtigung eines altersbedingten, gewichteten Durchschnitts der Dexamethason-Dosis im Rahmen einer Pomalidomid-Therapie anstatt einer Spanne</p> <p><i>Für den jährlichen Ressourcenverbrauch von Dexamethason bei einer Dosierung von 40 mg für Patienten ≤ 75 Jahre bzw. 20 mg für Patienten > 75 Jahre berechnet der pU einen altersgewichteten jährlichen Ressourcenverbrauch gemäß einer Altersverteilung prävalenter Patienten, anstelle einer Darstellung einer Spanne.</i></p> <p>Das IQWiG weist die Jahrestherapiekosten für Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, wie sie vom pU berechnet wurden, als plausibel aus. Somit hat der pU weder die Kosten von Dexamethason als Begleitmedikation zu Pomalidomid noch die Kosten für Dexamethason als Monotherapie neu berechnet.</p> <p>Der pU insistiert jedoch allgemein auf der Notwendigkeit, die Kosten von Dexamethason als Monotherapie auszuweisen.</p>	Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
S. 28, Zeilen 13ff	<p>Dosierung von Dexamethason als Begleitmedikation zu Lenalidomid</p> <p><i>Die Angaben zu den Arzneimittelkosten sind in ihrer Größenordnung plausibel, auch wenn die anfänglich häufigere Gabe von Dexamethason nicht berücksichtigt, sondern von einer kontinuierlichen Therapie ausgegangen wird.</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Der pU hat die Dosierung von Dexamethason in Kombination mit Lenalidomid anhand der Fachinformation ermittelt. Es ist hervorzuheben, dass die Fachinformation zwischen der Dosierung in den ersten 4 Zyklen und den folgenden Zyklen unterscheidet (Celgene Europe Limited, 2015). Da der jährliche Ressourcenverbrauch seitens des IQWiG jedoch analog den Berechnungen des pU ausfällt, ist nachfolgend keine Neuberechnung der GKV-Kosten für Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason notwendig.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>S. 25, Zeilen 13ff</p>	<p>Begründung der Wahl der Bortezomib-Behandlungsdauern bei der Kostenrechnung</p> <p><i>Der pU ermittelt eine maximale Behandlungsdauer von 10 Zyklen für Bortezomib als Monotherapie, 8 Zyklen für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason und 17,4 Zyklen (pro Jahr bei einer kontinuierlichen Therapie) für Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal). Diese maximale Anzahl an Zyklen sind laut Fachinformation jedoch nur für bestimmte Patienten vorgesehen [21].</i></p> <p>In der Fachinformation von Velcade heißt es bezüglich der <u>Bortezomib Monotherapie</u> (Janssen-Cilag International NV, 2015b):</p> <p><i>Es wird empfohlen, Patienten 2 Zyklen lang mit VELCADE zu behandeln, nachdem ein vollständiges Ansprechen bestätigt wurde. Darüber hinaus wird empfohlen, Patienten, die auf das Arzneimittel</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>ansprechen, aber die keine vollständige Krankheitsremission zeigen, insgesamt 8 Behandlungszyklen lang mit VELCADE zu behandeln.</i></p> <p>Bei der Ermittlung der Behandlungsdauer ist der pU von einer laut Fachinformation maximal möglichen Behandlungsdauer von 8 + 2 = 10 Therapiezyklen ausgegangen.</p> <p>Aus methodischen Erwägungen heraus und im Sinne der Standardisierung, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, hat der pU diese Vorgehensweise gewählt, da auch für die anderen Therapie-regime maximal mögliche Behandlungsdauern - unabhängig von Ansprechen oder Progression - herangezogen wurden. So werden die Jahrestherapiekosten für Pomalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason auch unabhängig vom Ansprechen für einen Jahreszeitraum dargestellt, obwohl sicherlich bei Nicht-Ansprechen ein Patient keinesfalls für 13 Zyklen behandelt wird.</p> <p>Daher sollten aus Sicht des pU als Behandlungsdauer für die <u>Bortezomib Monotherapie</u> 10 Zyklen anstatt 8 bis 10 Zyklen angesetzt werden.</p> <p>Für <u>Bortezomib</u> in Kombination mit <u>Dexamethason</u> ergibt sich nach Ansicht des pU eine Fehleinschätzung des IQWiG hinsichtlich der Untergrenze der Behandlungsdauer.</p> <p>In der Fachinformation heißt es bezüglich des Kombinationspart-</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>ners Dexamethason (Janssen-Cilag International NV, 2015b):</p> <p><i>Dexamethason 20 mg wird an den Tagen 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 und 12 des VELCADE Behandlungszyklus oral eingenommen. Patienten, die nach 4 Behandlungszyklen in dieser Kombinationstherapie ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, können die gleiche Kombination für maximal 4 weitere Behandlungszyklen erhalten.</i></p> <p>Aus Sicht des pU ist aufgrund der Definition „Ansprechen oder Stabilisierung“ der Erkrankung jeder Patient für eine Behandlung von bis zu 8 Zyklen inkludiert, der nicht im Verlauf der ersten vier Behandlungszyklen progredient wurde. Eine Beendigung der Therapie bei Progression ist jedoch eine in der Hämatologie/Onkologie übliche Vorgehensweise, so auch bei Pomalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason. Eine hieraus resultierende, kürzere Behandlungsdauer wird jedoch auch in letzterem Fall nicht explizit berücksichtigt.</p> <p>Im Sinne der Standardisierung und um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten sollte aus Sicht des pU für <u>Bortezomib</u> in Kombination mit <u>Dexamethason</u> demnach eine Behandlungsdauer von 8 Behandlungszyklen à 21 Tage berücksichtigt werden.</p> <p>Auch für <u>Bortezomib</u> in Kombination mit <u>pegyliertem liposomalem Doxorubicin</u> sieht der pU keine Rationale für die Berücksichtigung</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>von, wie vom IQWiG vorgeschlagen, 8 Zyklen als Untergrenze einer Spanne der Behandlungsdauern. In der VELCADE® Fachinformation heißt es diesbezüglich (Janssen-Cilag International NV, 2015b):</p> <p><i>„Solange die Patienten nicht progredient sind und die Behandlung vertragen, können bis zu 8 Behandlungszyklen in dieser Kombination angewendet werden.“</i></p> <p>Auch hier gilt dieselbe Argumentation wie für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason. Auch für Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason wird beispielsweise nicht berücksichtigt, dass Patienten aufgrund einer Progression oder aufgrund von Behandlungstoxizität kürzer behandelt werden. Dies jedoch wäre äquivalent zur Berücksichtigung einer Untergrenze von 8 Behandlungszyklen bei Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin. Auch lässt sich die Gruppe derjenigen Patienten, die für eine längere Behandlungsdauer in Frage kommen, nicht eindeutig abgrenzen. So heißt es zwar einerseits (Janssen-Cilag International NV, 2015b):</p> <p><i>„Patienten, die ein vollständiges Ansprechen erreichen, können mit der Behandlung für mindestens 2 Behandlungszyklen nach dem ersten Nachweis des vollständigen Ansprechens weiter behandelt werden, auch wenn dies eine Behandlung von mehr als 8 Behand-</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>lungszyklen erfordert.“</i></p> <p>Es heißt jedoch auch:</p> <p><i>„Patienten, deren Paraprotein-Spiegel nach 8 Behandlungszyklen weiter abfällt, können ebenfalls weiter behandelt werden, solange die Behandlung vertragen wird und sie weiterhin auf die Behandlung ansprechen.“</i></p> <p>Aus Sicht des pU sind demnach die Therapiekosten für die Dauer eines Jahres bei Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin zu berücksichtigen. Auch Pomalidomid kann, bei entsprechender Verträglichkeit und ohne Progression, theoretisch über die Dauer eines Jahres gegeben werden. Es ergeben sich bei einem medianen progressionsfreien Überleben von 1,9 Monaten gemäß Zulassungsstudie MM-003 jedoch keinerlei Anhaltspunkte dafür, dass dies öfters der Fall wäre als bei Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin.</p> <p>Im Sinne der Standardisierung und um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten, sollten aus Sicht des pU für <u>Bortezomib</u> in Kombination mit <u>liposomalem Doxorubicin</u> demnach Jahrestherapiekosten über eine Dauer von 17,4 Behandlungszyklen à 21 Tagen ausgewiesen werden. Auch der achtzehnte Zyklus sollte hierbei bei der Kostenrechnung anteilig berücksichtigt werden.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
	<p>Berücksichtigung von Dexamethason-Tabletten mit einer</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 27, Zeilen 9ff	<p>Wirkstärke von 8 mg anstatt 4 mg.</p> <p><i>Für die Verabreichung von 20 mg Dexamethason berücksichtigt der pU Tabletten mit einer Wirkstoffstärke von 8 mg, die eine Teilung erfordern. Es stehen jedoch ebenfalls Tabletten mit einer Wirkstoffstärke von 4 mg zur Verfügung.</i></p> <p>Diese Angaben beziehen sich auf Dexamethason in Kombination mit Bortezomib. Wenn 8 mg-Tabletten entsprechend geteilt werden, so ist dies gegenüber einer Verwendung von Dexamethason 4 mg-Tabletten die wirtschaftlichere Alternative. Aus diesem Grund hatte der pU eine Vorgehensweise gewählt, bei der lediglich 8 mg-Tabletten berücksichtigt werden. Dennoch folgt der pU dem IQWiG nachfolgend aus praktischen Erwägungen heraus, und berücksichtigt die tägliche Dosierung von 20 mg als Zusammensetzung aus 5 x 4 mg-Tabletten.</p>	<p>Bezüglich der 20 mg-Dosierung von Dexamethason in Kombination mit Bortezomib: Da derzeit keine Tablette á 20 mg auf dem deutschen Markt verfügbar ist, wird davon ausgegangen, dass jeweils 2½ Tabletten á 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.</p>
S. 28, Zeilen 18ff	<p>Kostenrechnung von Bortezomib als Monotherapie</p> <p><i>Bei Berücksichtigung der oben erläuterten Behandlungsspanne von 8 bis 10 Zyklen ergeben sich Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Bortezomib in Höhe von 48 522,88 bis 60 653,60 €.</i></p> <p>Die seitens des IQWiG ausgewiesene Obergrenze der Arzneimittelkosten für eine Bortezomib-Monotherapie von 60.653,60 € entspricht den Berechnungen des pU. Angesichts der vorangegangenen Ausführungen bezüglich der Behandlungsspanne folgt der pU dem IQWiG lediglich bei der Ausweisung der höheren Arzneimittel-</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	kosten.	
<p>S. 27, Zeilen 9ff</p> <p>S. 28, Zeilen 26ff</p>	<p>Kostenrechnung von Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</p> <p><i>Für die Verabreichung von 20 mg Dexamethason berücksichtigt der pU Tabletten mit einer Wirkstoffstärke von 8 mg, die eine Teilung erfordern. Es stehen jedoch ebenfalls Tabletten mit einer Wirkstärke von 4 mg zur Verfügung.</i></p> <p><i>Bei Berücksichtigung der oben erläuterten Behandlungsspanne von 4 bis 8 Zyklen ergeben sich Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Bortezomib und Dexamethason in Höhe von 24 391,98 bis 48 756,17 €.</i></p> <p>Der pU kann die Höhe der Arzneimittelkosten bestätigen, wie sie seitens des IQWiG als Obergrenze ausgewiesen ist.</p> <p>Allgemein stimmt der pU jedoch nicht, wie auf S. 117ff. bereits erläutert, der Ausweisung einer Spanne für die Behandlungsdauer zu, da die Bildung einer Untergrenze der Behandlungsdauer aus Sicht des pU nicht gerechtfertigt ist. Somit folgt der pU dem IQWiG lediglich bei der Ausweisung der höheren Arzneimittelkosten.</p> <p>Der pU folgt dem IQWiG und berücksichtigt bei der Kostenrechnung von Bortezomib in Kombination mit Dexamethason die Kosten von Dexamethason 4 mg à 100 Stück (LAUER-FISCHER GmbH, 2015b).</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Gemäß der Obergrenze des IQWiG kommt der pU hierbei auf eine Ausweisung von 20 mg à 64 Tage und somit einem gesamten Ressourcenverbrauch über 8 Tage x 8 Behandlungszyklen in Höhe von 1.280 mg. Bei einer durchgehenden Verwendung von Dexamethason 4 mg entspricht dies 1.280 mg / 4 mg = 320 Tabletten.</p> <p>Die GKV-Kosten für Dexamethason 4 mg à 100 Tbl. entsprechen $79,21 \text{ €} - 10 \% \times 53,96 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 72,04 \text{ €}$</p> <p>Dies entspricht GKV-Kosten über 8 Zyklen in Höhe von $(320 \text{ Tbl.} / 100 \text{ Tbl.}) \times 72,04 \text{ €} = 230,53 \text{ €}$</p> <p>Die gesamten GKV-Kosten von Bortezomib + Dexamethason belaufen sich laut Berechnungen des pU demnach auf: $48.522,88 \text{ €} + 230,53 \text{ €} = \mathbf{48.753,41 \text{ €}}$</p> <p>Somit konnten die vom IQWiG berechneten Kosten (48.756,17 €) annähernd nachvollzogen werden.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>S. 25, Zeilen 18ff</p> <p>S. 28, Zeilen</p>	<p>Kostenrechnung von Bortezomib in Kombination mit liposomalem Doxorubicin</p> <p><i>Um alle Patienten zu erfassen, ergeben sich folgende Behandlungsdauern laut Fachinformation ... bis zu 17 vollständige Zyklen pro Jahr bei einer kontinuierlichen Therapie für Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal) [17].</i></p> <p><i>Bei Berücksichtigung der oben erläuterten Behandlungsspanne von</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
33ff	<p><i>8 Zyklen bis zu 17 vollständige Zyklen pro Jahr bei einer kontinuierlichen Therapie ergeben sich Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Bortezomib und Doxorubicin (pegyliert liposomal) in Höhe von 65 295,76 bis 138 753,49 €.</i></p> <p>Es war dem pU möglich, die Kostenrechnung des IQWiG bezüglich Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin nachzuvollziehen. Allerdings stimmt der pU in zweierlei Hinsicht nicht mit dem IQWiG überein.</p> <p>Zum einen stimmt der pU nicht, wie auf S. 117ff. bereits erläutert, der Ausweisung einer Spanne für die Behandlungsdauer zu, da die Bildung einer Untergrenze der Behandlungsdauer aus Sicht des pU nicht gerechtfertigt ist. Somit folgt der pU dem IQWiG lediglich bei der Ausweisung der höheren Arzneimittelkosten.</p> <p>Zudem ist für den pU nicht nachvollziehbar, warum bei einer jährlichen Behandlungsdauer von 17,4 Zyklen nicht sowohl anteilige Kosten von Bortezomib (nämlich 2 von 4 Injektionen) als auch die Kosten von pegyliertem, liposomalem Doxorubicin an Tag 4 des achtzehnten Zyklus durch das IQWiG berücksichtigt werden.</p> <p>Aus diesem Grund möchte der pU noch einmal seinen Standpunkt bekräftigen, dass die jährlichen Kosten von Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin unter Berücksichtigung der anteiligen Kosten eines achtzehnten Behandlungszyklus 143.882,68 € betragen.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 27, Zeile 36 und S. 28, Zeilen 1f	<p>Röntgenthorax zu Beginn einer Bortezomib-Behandlung</p> <p><i>Weiterhin wird für Bortezomib ein Röntgenthorax vor Behandlungsbeginn empfohlen. Die anfallenden Kosten führt der pU nicht auf.</i></p> <p>Die zusätzliche GKV-Leistung „Röntgenthorax“ wird im EBM-Katalog mit der EBM-Ziffer 34241 „Röntgenübersichtsaufnahmen der Brustorgane“ abgerechnet. Dies entspricht GKV-Kosten in Höhe von einmalig 8,73 €. Der pU stimmt dem IQWiG zu, dass diese Kosten bei den zusätzlichen GKV-Leistungen mit berücksichtigt werden sollten (Kassenärztliche Bundesvereinigung, 2015).</p>	<p>Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechende 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 üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.</p>
	<p>Akzeptanz der vom IQWiG vorgeschlagenen Spannen bei der Behandlungsdauer von Doxorubicin</p> <p>Zur Ermittlung der Behandlungsdauer von Doxorubicin als Monotherapie nimmt der pU Bezug auf die Dosierungsangaben der Fachinformation von Doxorubicin. Diese empfiehlt als Einzeldosis eine Gabe von 60 bis 75 mg/m² Doxorubicin. Gleichzeitig ist eine</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 25, Zeilen 23ff	<p>maximale kumulative Gesamtdosis von 450 bis 550 mg/m² Körperoberfläche angegeben. Der pU ermittelt eine Behandlungsdauer von 7,3 bzw. 7,5 Zyklen (3-wöchig), indem er die maximale und minimale Gesamtdosis jeweils durch die maximale, respektive minimale Einzeldosis teilt.</p> <p>Das IQWiG kommentiert die Vorgehensweise des pU wie folgt:</p> <p><i>Zur Ermittlung der Behandlungsdauer von Doxorubicin (Monotherapie) nimmt der pU Bezug auf die Dosierungsangaben in der Fachinformation von Doxorubicin [22]. Diese empfiehlt als Einzeldosis eine Gabe von 60 bis 75 mg/m² Doxorubicin, die intravenös in 21-tägigen Intervallen verabreicht wird. Gleichzeitig ist eine maximale kumulative Gesamtdosis von 450 bis 550 mg/m² Körperoberfläche angegeben. Der pU ermittelt eine Behandlungsdauer von 7,3 bzw. 7,5 Zyklen (3-wöchig), indem er die maximale bzw. minimale Gesamtdosis durch die maximale bzw. minimale Einzeldosis teilt. Wird jedoch zusätzlich die maximale Gesamtdosis mit der minimalen Einzeldosis bzw. die minimale Gesamtdosis mit der maximalen Einzeldosis kombiniert betrachtet, so beträgt die Behandlungsdauer 6 bis 9 vollständige Zyklen bei einer Zykluslänge von 21 Tagen.</i></p> <p>Der pU geht davon aus, dass eine minimale kumulative Gesamtdosis in der Regel auch mit der minimalen Einzeldosis, respektive die maximale Gesamtdosis mit der maximalen Einzeldosis erreicht wird. Die Argumentation des IQWiG erscheint aber ebenso plausi-</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>bel, so dass der pU dieser Argumentation auch folgen kann.</p> <p>Allerdings ist der pU in diesem Fall der Ansicht, dass bei einer tatsächlich errechneten maximalen Behandlungsdauer von 9,2 Zyklen der zehnte Zyklus ebenfalls in der Kostenrechnung mit berücksichtigt werden sollte. Da Doxorubicin als Monotherapie zu Beginn eines jeden Zyklus gegeben wird, sind bei 9,2 Zyklen auch die Kosten eines zehnten Zyklus entsprechend vollständig mit zu berücksichtigen.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>S. 29, Zeilen 3ff</p>	<p>Kostenrechnung für Doxorubicin</p> <p><i>Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Doxorubicin mit 2842,55 bis 3262,51 €, davon entfallen 2268,56 bis 2688,42 € auf die Arzneimittelkosten für Doxorubicin. Bei Berücksichtigung der oben erläuterten Behandlungsspanne von 6 bis 9 Zyklen liegt die obere Spanne der Arzneimittelkosten für Doxorubicin bei 2916,71 €, die untere Spanne ist korrekt.</i></p> <p>Im vorangegangenen Punkt wurde bereits darauf hingewiesen, dass aus Sicht des pU die tatsächliche Behandlungsspanne im Sinne der Behandlungsdauer zwischen 6,0 und 9,2 Zyklen à 21 Tagen liegt und somit auch ein zehnter Behandlungszyklus zu berücksichtigen ist, bei dem Doxorubicin noch vollständig gegeben wird.</p> <p>Die seitens des IQWiG bestimmte Untergrenze ergab sich durch Teilung einer maximal zulässigen Gesamtdosis von 450 mg/m²</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>durch eine Einzeldosis von 75 mg/m². Dies entspricht 75 mg/m² x 1,89 m² Körperoberfläche (KOF) und somit einem durchschnittlichen Verbrauch pro Patient in Höhe von 141,75 mg je Zyklus. Für den pU ist in diesem Zusammenhang nicht nachvollziehbar, warum seitens des IQWiG nicht auch die Untergrenze der Behandlungskosten neu berechnet wurde. Demnach ergeben sich gemäß den Angaben zu den GKV-Arzneimittelkosten aus dem Nutzendossier 6 x 384,06 € = 2.304,34 € als neue Untergrenze.</p> <p>Die seitens des IQWiG bestimmte Obergrenze ergab sich durch Teilung einer maximal zulässigen Gesamtdosis von 550 mg/m² durch eine Einzeldosis von 60 mg/m². Dies entspricht 60 mg/m² x 1,89 m² KOF und somit einem durchschnittlichen Verbrauch pro Patient in Höhe von 113,40 mg je Zyklus. Demnach ergeben sich gemäß den Angaben zu den GKV-Arzneimittelkosten aus dem Nutzendossier 9 x [261,98 € + 62,10 €] = 9 x 324,08 € = 2.916,71 € Somit sind die Berechnungen des IQWiG einerseits nachvollziehbar. Unklar bleibt jedoch aus Sicht des pU, warum nicht auch die Kosten für den zehnten Behandlungszyklus mit berücksichtigt werden, da Doxorubicin als Monotherapie zu Beginn des zehnten Zyklus noch einmal komplett verabreicht wird. Hieraus resultieren Behandlungskosten in Höhe von 10 x 324,08 € = 3.240,80 €</p> <p>Zusammengefasst berechnet das IQWiG eine Kostenspanne in Höhe von 2.268,56 € bis 2.971,71 € Für den pU ist diese Kosten-</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	spanne bei einer Behandlungsspanne von 6,0 bis 9,2 Zyklen hingegen nicht nachvollziehbar. Der pU selbst kommt auf eine Neuberechnung von 2.304,34 € bis 3.240,80 €	Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
S. 27, Zeilen 6ff	<p>Maximaler Verbrauch (=maximale Einzeldosis) von Vincristin in Höhe von 2 mg</p> <p><i>Für den Verbrauch von Vincristin berücksichtigt der pU die Angabe der Fachinformation von 1,4 mg/m² einmal wöchentlich, jedoch nicht die angegebene maximale Einzeldosis von 2 mg [23]. Daher ist der Verbrauch zu hoch angesetzt.</i></p> <p>Hier liegt seitens des pU ein Missverständnis vor, da die Angaben der Fachinformation in Klammern versehentlich als „maximal 2 mg/m²“ interpretiert wurden. Der pU folgt an dieser Stelle den Angaben des IQWiG.</p>	Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
S. 27, Zeilen 19f S. 29, Zeilen 10f	<p>Kostenrechnung für Vincristin</p> <p><i>Für Vincristin 2 mg berechnet der pU Kosten mithilfe von Einzelpackungen zu 2 mg. Es stehen jedoch wirtschaftlichere Packungsgrößen mit 10 mal 2 mg Wirkstoff zur Verfügung.</i></p> <p><i>Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Vincristin mit 3277,04 €, davon entfallen 2915,64 € auf die Arzneimittelkosten für Vincristin. Eine Neuberechnung ermittelt Arzneimittelkosten für Vincristin pro Patient und Jahr von 1442,22 €. Dabei ist sowohl die maximale Einzeldosis von 2 mg als auch eine wirtschaftlichere Packungsgröße berücksichtigt.</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Nach Überprüfung durch den pU gibt dieser dem IQWiG statt und berücksichtigt CELLCRISTIN 2 mg (10 x 1 St.) als die wirtschaftlichste Packungsgröße (LAUER-FISCHER GmbH, 2015a). Unter Berücksichtigung einer maximalen Einzeldosis von 2 mg sind lediglich die hierin befindlichen Stückzahlen mit einer Wirkstoffstärke von 2 mg zu berücksichtigen. Daraus ergeben sich folgende GKV-Kosten je Zyklus:</p> <p>CELLCRISTIN 2 mg (10 x 1 St.) = 317,73 € - 38,81 € - 1,77 € = 277,35 €</p> <p>Bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten der GKV ist bei einer wöchentlichen Gabe von 52 x 2 mg ein entsprechender Verwurf einer sechsten Zehnerpackung CELLCRISTIN zu berücksichtigen. Dies entspricht Kosten in Höhe von 6 x 277,35 € = 1.664,10 €</p> <p>Der pU kommt somit auf höhere Jahrestherapiekosten als das IQWiG (1.664,10 € anstatt 1.442,22 €).</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
S. 26, Zeilen 1ff	<p>Kostenrechnung von Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison anstatt Prednisolon</p> <p><i>Der pU ermittelt 18 Behandlungstage bei 17,4 Zyklen pro Jahr. Anstelle der von der Fachinformation [für Cyclophosphamid, Anm. des Verf.] empfohlenen Kombination mit Prednison verwendet der pU die Kombination mit Prednisolon.</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Aufgrund der höheren Wirtschaftlichkeit hatte der pU sich für eine Kostenausweisung des günstigeren Prednisolon anstatt von Prednison entschieden.</p> <p>Sowohl die Fachinformation von Prednison als auch die Fachinformation von Prednisolon geben gleich lautende Empfehlungen für die Kombinationstherapie mit Melphalan (Alexanian-Schema, MP) wieder. Dies ist aus Sicht des pU ein Beleg für die Substituierbarkeit von Prednison und Prednisolon.</p> <p>Zudem ist der Wirkstoff Prednison gemäß Angaben des pU in Modul 3 Kapitel 3.3 des Nutzendossiers eine metabolische Vorstufe des Prednisolon. Prednisolon kann somit auch immer anstelle von Prednison gegeben werden. Sowohl das klinische Argument als auch das Wirtschaftlichkeitsargument sprechen somit dafür, lediglich die Kosten für Prednisolon, nicht jedoch die Kosten für Prednison auszuweisen.</p> <p>Dennoch folgt der pU dem IQWiG an dieser Stelle und berechnet die Kosten von Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
S. 26, Zeilen 3ff	<p>Berücksichtigung nicht vollständig abgeschlossener Zyklen bei der Kostenrechnung von Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison</p> <p><i>Für die Behandlungsdauer verweist er [der pU, Anm. des Verf.] auf die Fachinformation von Prednisolon, die im Rahmen eines speziellen Behandlungsschemas bei multiplem Myelom die Gabe von</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 26, Zeilen 12ff	<p><i>Prednisolon mit 2 mg/kg Körpergewicht an Tag 1 bis 4 empfiehlt [20]. Der pU überträgt diese Empfehlung auf die Kombination mit Cyclophosphamid und errechnet auf Basis von 17,4 Zyklen 72 Behandlungstage pro Jahr mit Prednisolon. Werden allerdings ausschließlich vollständig abgeschlossene Zyklen innerhalb eines Jahres berücksichtigt, ergeben sich 17 Behandlungstage mit Cyclophosphamid.</i></p> <p>Der pU hat in seinen Berechnungen Jahrestherapiekosten in Form von Behandlungsdauern über ein volles Jahr ermittelt. Hierbei ist aus Sicht des pU unerheblich, ob alle Zyklen vollständig abgeschlossen werden oder aber ob es sich bei dem letzten Zyklus am Ende eines Jahres lediglich um einen soeben erst begonnenen Zyklus handelt. Somit sind aus Sicht des pU nach wie vor 72 anstatt 68 Behandlungstage mit Prednison pro Jahr anzusetzen.</p> <p><i>Folgt man dem pU bezüglich der Übertragbarkeit auf die Kombination mit Cyclophosphamid und legt gleichzeitig abgeschlossene Zyklen zugrunde, ergeben sich 68 Behandlungstage mit Prednison.</i></p> <p>Aus o.g. Gründen folgt der pU dem IQWiG an dieser Stelle nicht. Es sind aus Sicht des pU 72 anstatt 68 Behandlungstage mit Prednison pro Jahr anzusetzen. Auch für Cyclophosphamid ist eine achtzehnte Gabe des Arzneimittels entsprechend zu berücksichtigen.</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. Für Prednison werden 68 Behandlungstage pro Patient pro Jahr angenommen.</p>
	Berücksichtigung wirtschaftlicherer Packungsgrößen von	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 27, Zeilen 21f	<p>Cyclophosphamid</p> <p><i>Für Cyclophosphamid berechnet der pU Kosten mithilfe von Einzelpackungen zu 1 g. Es steht jedoch eine wirtschaftlichere Packungsgröße mit 6 mal 1 g Wirkstoff zur Verfügung.</i></p> <p>Der pU folgt dem IQWiG und berücksichtigt die GKV-Kosten von 6 x 1 g Cyclophosphamid.</p>	Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
S. 27, Zeilen 1ff	<p>Hochrechnung des jährlichen Verbrauchs von Prednisolon in Kombination mit Melphalan bzw. Cyclophosphamid auf Basis des täglichen Ressourcenverbrauchs – 3 x 50 mg und 1 x 5 mg-Tabletten</p> <p><i>Der Verbrauch von Prednisolon richtet sich nach dem Körpergewicht, welches der pU den aktuellen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 entnimmt [46]. Dabei berechnet er einen Jahresverbrauch und ermittelt für diesen den Verbrauch an Tabletten mit einer Wirkstoffstärke von 20 mg. Für die Einzeldosis von ca. 153 mg Prednisolon stehen jedoch Tabletten mit entsprechender Wirkstoffstärke zur Verfügung.</i></p> <p>Der pU stimmt dem IQWiG in diesem Punkt zu und führt eine aktualisierte Kostenrechnung für Prednison (Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison) bzw. Prednisolon (Melphalan in Kombination mit Prednisolon) durch, indem Jahrestherapiekosten auf Basis der täglichen Ressourcenverbräuche mit 3 x 50 mg-Tabletten und 1 x 5 mg-Tabletten bestmöglich präzisiert werden.</p>	Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 27, Zeilen 1ff	<p>Kostenrechnung für Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison</p> <p><i>Der Verbrauch von Prednisolon richtet sich nach dem Körpergewicht, welches der pU den aktuellen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 entnimmt [46]. Dabei berechnet er einen Jahresverbrauch und ermittelt für diesen den Verbrauch an Tabletten mit einer Wirkstoffstärke von 20 mg. Für die Einzeldosis von ca. 153 mg Prednisolon stehen jedoch Tabletten mit entsprechender Wirkstoffstärke zur Verfügung.</i></p> <p>Der pU folgt dem IQWiG und berechnet die GKV-Kosten auf Basis der folgenden täglichen Ressourcenverbräuche von Prednison:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 Tabletten à 50 mg (PREDNISON 50 mg GALEN 50 St.) und - einer Tablette à 5 mg (PREDNISON 5 mg GALEN 100 St.). <p>Die GKV-Kosten der einzelnen Arzneimittelpackungen errechnen sich unter Berücksichtigung des Festbetrags wie folgt:</p> <p>PREDNISON 50 mg GALEN 50 St. (LAUER-FISCHER GmbH, 2015h):</p> <p>67,72 € - 41,96 € x 10 % - 1,77 € = 61,75 €</p> <p>PREDNISON 5 mg GALEN 100 St (LAUER-FISCHER GmbH, 2015g):</p> <p>16,41 € - 4,25 € x 10 % - 1,77 € = 14,22 €</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 29, Zeilen 17ff	<p>Hieraus ergeben sich über 68 Behandlungstage gemäß Vorgaben des IQWiG folgende GKV-Kosten:</p> $3 \times [68/50] \times 61,75 \text{ €} + 1 \times [68/100] \times 14,22 \text{ €} =$ $251,94 \text{ €} + 9,67 \text{ €} = 261,61 \text{ €}$ <p><i>Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Cyclophosphamid in Kombination mit Prednisolon mit 1951,56 €, davon entfallen 1073,05 € auf die Arzneimittelkosten für Cyclophosphamid und Prednisolon. Eine Neuberechnung ermittelt Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von 915,67 € für diese Kombinationstherapie. Dabei ist sowohl eine wirtschaftlichere Packungsgröße mit Cyclophosphamid 6-mal 1 g als auch die erforderliche Gabe von Prednisolon berücksichtigt.</i></p> <p>In der nachfolgenden Kostenrechnung folgt der pU dem IQWiG und berücksichtigt die GKV-Kosten von 6 x 1 g Cyclophosphamid (LAUER-FISCHER GmbH, 2015c).</p> <p>Die GKV-Kosten für Endoxan 6 x 1 g belaufen sich auf</p> $123,64 \text{ €} - 6,24 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 115,63 \text{ €}$ <p>Bei einer Gabe von $1.000 \text{ mg/m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2 = 1.890 \text{ mg}$ pro Zyklus ergibt sich über 17 Behandlungszyklen ein Ressourcenverbrauch von 34 Injektionen à 1 g. Die GKV-Kosten für Cyclophosphamid belaufen sich auf:</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>34 x [115,63 € / 6] = 655,24 €</p> <p>Die gesamten GKV-Kosten für Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison entsprechen, laut Rechenmethodik des IQWiG:</p> <p>655,24 € + 261,60 € = 916,84 €</p> <p>Somit kommt der pU gegenüber den Berechnungen des IQWiG in Höhe von 915,67 € auf einen minimal höheren Wert.</p> <p>Der pU stimmt nicht mit dem IQWiG dahingehend überein, dass der achtzehnte Behandlungszyklus unberücksichtigt bleiben sollte. Da ein Patient pro Jahr an 17,4 Zyklen behandelt wird, und die Gabe von Cyclophosphamid an Tag 1 sowie die Gabe von Prednison an den Tagen 1-4 eines jeden Zyklus erfolgt, sollten die Arzneimittelkosten aus Sicht des pU wie folgt berechnet werden.</p> <p><i>Arzneimittelkosten (Cyclophosphamid):</i></p> <p>36 x [115,63 € / 6] = 693,78 €</p> <p><i>Arzneimittelkosten (Prednison):</i></p> <p>3 x [72/50] x 61,75 € + 1 x [72/100] x 14,22 € =</p> <p>266,76 € + 10,24 € = 277,00 €</p> <p><i>Arzneimittelkosten (Cyclophosphamid in Kombination mit Prednison):</i></p> <p>693,78 € + 277,00 € = 970,78 €</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 27, Zeilen 32ff	<p>Antiemetika bei einzelnen Wirkstoffen</p> <p><i>Für Cyclophosphamid setzt ... der pU [Anm. d. Verf.] Kosten für eine Antiemese an. Laut Fachinformation sind „die geltenden Richtlinien für den Einsatz von Antiemetika zur Vorbeugung und Linderung von Übelkeit und Erbrechen [18]“ zu beachten. Diese Richtlinien kommen auch für andere Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie infrage, auch wenn diese nicht ausdrücklich in den Fachinformationen erwähnt sind.</i></p> <p>Bei der Kostenrechnung hat sich der pU an den Vorgaben aus den jeweiligen Fachinformationen orientiert. Eine Antiemesebehandlung ist ausschließlich in der Fachinformation von Cyclophosphamid erwähnt. Ohne explizite Angaben in anderen Fachinformationen erscheint eine Kostenrechnung für eine allgemeine Antiemesebehandlung aus Sicht des pU nicht angemessen.</p>	<p>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 üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.</p>
S. 26, Zeilen 16ff	<p>Berücksichtigung nicht vollständig abgeschlossener Zyklen bei der Kostenrechnung von Melphalan in Kombination mit Prednisolon</p> <p><i>Zur Ermittlung der Behandlungsdauer von Melphalan legt der pU die Fachinformation der intravenösen Form des Wirkstoffes zugrunde [24]. Diese empfiehlt eine Gabe von Melphalan i. v. an Tag</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>1 eines 4- bis 6-wöchigen Behandlungszyklus (in Kombination mit Prednisolon). Der pU stellt die weiteren Berechnungen für einen 4- und einen 6-wöchigen Behandlungszyklus dar. Dabei ermittelt er für einen 4-wöchigen Behandlungszyklus 13 Zyklen pro Jahr (mit 13 Behandlungstagen) und für den 6-wöchigen Behandlungszyklus 8,7 Zyklen pro Jahr (mit 9 Behandlungstagen). Für die Behandlungsdauer von Prednisolon verweist er auf die Fachinformation von Prednisolon, die im Rahmen eines speziellen Behandlungsschemas bei multiplem Myelom die Gabe von Prednisolon mit 2 mg/kg Körpergewicht an Tag 1 bis 4 empfiehlt [20]. Er errechnet 52 (4-wöchiger Behandlungszyklus) bzw. 36 (6-wöchiger Behandlungszyklus) Behandlungstage mit Prednisolon. Werden allerdings ausschließlich vollständig abgeschlossene Zyklen innerhalb eines Jahres berücksichtigt, ergeben sich 13 (4-wöchiger Behandlungszyklus) bzw. 8 Behandlungstage (6-wöchiger Behandlungszyklus) mit Melphalan und 52 bzw. 32 Behandlungstage mit Prednisolon.</i></p> <p>Analog zu dem soeben diskutierten Fall von Cyclophosphamid sollten aus Sicht des pU auch im Fall von Melphalan nicht abgeschlossene Zyklen entsprechend berücksichtigt werden. Auch hier ist es aus Sicht des pU unerheblich, ob alle Zyklen vollständig abgeschlossen werden, oder aber ob es sich bei dem letzten Zyklus am Ende eines Jahres lediglich um einen soeben erst begonnenen Zyklus handelt. Somit sind bei sechswöchigen Behandlungszyklen aus Sicht des pU nach wie vor 36 anstatt 32 Behandlungstage mit Prednisolon sowie neun anstatt acht Behandlungstage mit Melpha-</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. Für Melphalan und Prednison wird ein 28-Tage Zyklus angenommen. Daraus ergeben sich 52 Behandlungstage pro Patient pro Jahr.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	lan pro Jahr anzusetzen.	
S. 29, Zeilen 28ff	<p>Kostenrechnung für Melphalan in Kombination mit Prednisolon</p> <p><i>Bei einem 6-wöchigen Behandlungszyklus beziffert der pU die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 1249,06 €, davon entfallen 941,13 € auf die Arzneimittelkosten Melphalan und Prednisolon. Eine Neuberechnung ermittelt Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von 849,12 € für diese Kombinationstherapie. Dabei sind sowohl ausschließlich vollständig abgeschlossene Behandlungszyklen als auch die Gabe von Prednisolon mit der erforderlichen Wirkstoffstärke der Tabletten berücksichtigt.</i></p> <p>Der pU folgt dem IQWiG und berechnet die GKV-Kosten auf Basis der folgenden täglichen Ressourcenverbräuche von Prednisolon:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 Tabletten à 50 mg (PREDNISOLON 50 mg GALEN 50 St (LAUER-FISCHER GmbH, 2015f) - einer Tablette à 5 mg (PREDNISOLON 5 mg GALEN 100 St.(LAUER-FISCHER GmbH, 2015e)) <p>Die GKV-Kosten der einzelnen Arzneimittelpackungen errechnen sich unter Berücksichtigung des Festbetrags und laut IQWiG-Methodik wie folgt:</p> <p>PREDNISOLON 50 mg GALEN 50 St: 31,11 € - 14,69 € x 10 % - 1,77 € = 27,87 €</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>PREDNISOLON 5 mg GALEN 100 St: $15,10 \text{ €} - 2,78 \text{ €} \times 10 \% - 1,77 \text{ €} = 13,05 \text{ €}$</p> <p>Hieraus ergeben sich bei einem sechswöchigen Behandlungszyklus gemäß IQWiG-Methodik über $8 \times 4 = 32$ Behandlungstage folgende GKV-Kosten:</p> <p>$3 \times [32/50] \times 27,87 \text{ €} + 1 \times [32/100] \times 13,05 \text{ €} =$ $53,51 \text{ €} + 4,18 \text{ €} = 57,69 \text{ €}$</p> <p>Die Berechnung der Arzneimittelkosten lässt sich wie folgt zusammenfassen (siehe Angaben in Modul 3 Kapitel 3.3.3 für Melphalan):</p> <p><i>Arzneimittelkosten (Melphalan; 6-wöchiger Zyklus):</i> $8 \times 98,96 \text{ €} = 791,68 \text{ €}$</p> <p><i>Arzneimittelkosten (Prednisolon; 6-wöchiger Zyklus):</i> $57,69 \text{ €}$</p> <p><i>Arzneimittelkosten (gesamt; 6-wöchiger Zyklus):</i> $791,68 \text{ €} + 57,69 \text{ €} = 849,37 \text{ €}$</p> <p>Somit kommt der pU gegenüber den Berechnungen des IQWiG (849,12 €) auf einen minimal höheren Wert.</p> <p>Der pU stimmt jedoch nicht mit dem IQWiG dahingehend überein, dass der neunte Behandlungszyklus bei einer sechswöchigen MP-Gabe unberücksichtigt bleiben sollte. Da ein Patient pro Jahr an 8,7</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 29, Zeilen 25ff	<p>Zyklen à 6 Wochen mit Melphalan in Kombination mit Prednison behandelt wird, und die Medikamentengabe in den Tagen 1-4 bzw. an Tag 1 eines jeden Zyklus erfolgt, sollten die Arzneimittelkosten aus Sicht des pU wie folgt berechnet werden.</p> <p><i>Arzneimittelkosten (Melphalan; 6-wöchiger Zyklus):</i> $9 \times 98,96 \text{ €} = 890,64 \text{ €}$</p> <p><i>Arzneimittelkosten (Prednisolon; 6-wöchiger Zyklus):</i> $3 \times [36/50] \times 27,87 \text{ €} + 1 \times [36/100] \times 13,05 \text{ €} =$ $60,20 \text{ €} + 4,70 \text{ €} = 64,90 \text{ €}$</p> <p><i>Arzneimittelkosten (Melphalan in Kombination mit Prednisolon; 6-wöchiger Zyklus):</i> $890,64 \text{ €} + 64,90 \text{ €} = \mathbf{955,54 \text{ €}}$</p> <p>Die pU-Kostenrechnung einer sechswöchigen MP-Behandlung hat sich gegenüber dem Nutzendossier leicht erhöht, da nunmehr Wirkstoffstärken von 3 x 50 mg und 1 x 5 mg berücksichtigt werden. Nach wie vor wird hierbei jedoch von neun Behandlungszyklen pro Jahr ausgegangen und nicht, wie vom IQWiG vorgeschlagen, von acht Behandlungszyklen.</p> <p><i>Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Melphalan in Kombination mit Prednisolon bei einem 4-wöchigen Behandlungszyklus mit 1733,73 €, davon entfallen 1360,78 € auf die Arzneimittelkosten für Melphalan und Prednisolon.</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Das IQWiG kommentiert, dass die untere Spanne der MP-Kosten, nämlich für Patienten mit einem vierwöchigen Behandlungszyklus (=13 Zyklen im Jahr), in der Größenordnung plausibel ist. Hierbei ergibt sich allerdings eine leichte Abweichung in den IQWiG-Angaben gegenüber den vom pU ausgewiesenen Kosten (IQWiG: 1.360,78 € pU: 1.361,28 €).</p> <p>Nachfolgend hat der pU ebenfalls eine Neuberechnung unter Berücksichtigung von 3 x 50mg und 1 x 5mg Prednisolon durchgeführt.</p> <p>Aus Sicht des pU ergeben sich somit folgende GKV-Kosten:</p> <p><i>Arzneimittelkosten (Melphalan; 4-wöchiger Zyklus):</i> $13 \times 98,96 \text{ €} = 1.286,48 \text{ €}$</p> <p><i>Arzneimittelkosten (Prednisolon, 4-wöchiger Zyklus):</i> $3 \times [52/50] \times 27,87 \text{ €} + 1 \times [52/100] \times 13,05 \text{ €} =$ $86,95 \text{ €} + 6,79 \text{ €} = 93,74 \text{ €}$</p> <p><i>Arzneimittelkosten (Melphalan in Kombination mit Prednisolon; 4-wöchiger Zyklus):</i> $1.286,48 \text{ €} + 93,74 \text{ €} = \mathbf{1.380,22 \text{ €}}$</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 24, Zeilen 17ff	<p>Nichtberücksichtigung einer Induktions-Chemotherapie bei Interferon alfa-2b als Erhaltungstherapie</p> <p><i>Interferon alfa-2b wird laut Fachinformation beim Multiplem Myelom angewendet als „Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50%ige Reduktion des Myelomproteins) [25]. Damit ist Interferon alfa-2b Teil eines Therapiekonzepts, dessen Kosten der pU nur mit Interferon alfa-2b darstellt. Im Folgenden werden daher nur die Kosten allein für Interferon alfa-2b bewertet.</i></p> <p>Der pU hält auch im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme an dieser Vorgehensweise fest. Zum einen hält der pU, wie bereits im Nutzendossier dargestellt, Interferon alfa-2b schon alleine deshalb für keine adäquate Vergleichstherapie, da eine Erhaltungstherapie in der Regel als Teil einer Erstlinientherapie und überwiegend nicht im Anwendungsgebiet rezidiviertes und refraktäres Multiples Myelom zum Einsatz kommt. Zudem ist es nicht möglich, diejenigen Chemotherapien, die einer Erhaltungstherapie mit Interferon alfa-2b vorangestellt sind, zu quantifizieren.</p>	Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
S. 27, Zeilen 23ff	<p>Berücksichtigung wirtschaftlicherer Packungsgrößen von Interferon alfa-2b</p> <p><i>Für die Kostenberechnung von Interferon alfa-2b legt der pU eine Packung mit 8 Pens zu je 30 Millionen Einheiten Wirkstoff zugrunde. Er erläutert, dass bei diesem Pen die Haltbarkeit von 4 Wochen</i></p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>nach Öffnen gewährleistet ist. Bei einer Einzeldosis von ca. 5,7 Millionen Einheiten Wirkstoff und einer 3 maligen Verabreichung pro Woche, ist jedoch auch bei dem wirtschaftlicheren Pen mit 60 Millionen Einheiten die Haltbarkeit von 4 Wochen gegeben.</i></p> <p>Zur Dosierung von Interferon alfa-2b finden sich in der Fachinformation von IntronA folgende Angaben:</p> <p><i>Ist das Behältnis erst einmal geöffnet, so kann aus mikrobiologischer Sicht das Arzneimittel bis zu 27 Tage bei 2 °C – 8 °C gelagert werden. Andere Aufbrauchsfristen und Aufbewahrungsbedingungen liegen in der Verantwortung des Anwenders.</i></p> <p>Der Verbrauch von Interferon alfa-2b beträgt pro Gabe</p> <p>3 Mio. I.E./ m² x 1,89 m² KOF = 5,67 Mio. I.E.</p> <p>Da IntronA insgesamt dreimal pro Woche gegeben wird, entspricht dies einer wöchentlichen Gabe von:</p> <p>3 x 3 Mio. I.E./ m² x 1,89 m² KOF = 17,01 Mio. I.E.</p> <p>Der pU stimmt dem IQWiG zu, dass auch die Verwendung einer Wirkstärke in Höhe von 60 Mio. I.E. denkbar ist, da ein Pen in einer solchen Wirkstoffstärke in einer kürzeren Zeit als 27 Tagen verbraucht wird. Daher folgt der pU nachfolgend der Einschätzung des IQWiG und berücksichtigt IntronA à 8 Pens bei einer Wirkstoffstärke von 60 Millionen Einheiten.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
	<p>Kostenrechnung für Interferon alfa-2b</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 29, Zeilen 37f und S. 30, Zeilen 1f	<p><i>Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Interferon alfa-2b mit 11 453,07 €, davon entfallen 11 368,18 € auf die Arzneimittelkosten für Interferon alfa-2b. Bei Berücksichtigung des wirtschaftlicheren Pens mit 60 Millionen Einheiten Wirkstoff ergeben sich Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr für Interferon alfa-2b in Höhe von 10 508,15 €.</i></p> <p>Im vorangegangenen Abschnitt wurde bereits seitens des pU kommentiert, dass dem IQWiG bei der Verwendung von Packungen mit Wirkstoffstärke 60 Mio. I.E. à 8 Pens gefolgt wird.</p> <p>Dies entspricht den folgenden GKV-Kosten pro Arzneimittelpackung (LAUER-FISCHER GmbH, 2015d):</p> <p>IntronA (60 Mio. I.E. à 8 Pens): $6.035,99 \text{ €} - 341,44 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 5.692,78 \text{ €}$</p> <p>Der jährliche Ressourcenverbrauch von Interferon alfa-2b (IntronA) beträgt</p> $156 \text{ Gaben} \times 3 \text{ Mio. I.E./m}^2 \times 1,89 \text{ m}^2 \text{ KOF} = 884,52 \text{ Mio. I.E.}$ <p>In einem Jahr werden $884,52 \text{ Mio. I.E.} / (8 \text{ Pens à } 60 \text{ Mio. I.E.}) = 884,52 \text{ Mio. I.E.} / 480 \text{ Mio. I.E.} = 1,84275 \text{ Packungen}$ benötigt.</p> <p>Unter Berücksichtigung eines Verwurfs der zweiten Packung entstehen aus Sicht des pU Gesamtkosten für die GKV in Höhe von: $2 \times 5.692,78 \text{ €} = \mathbf{11.385,56 \text{ €}}$</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	Dieses Rechenergebnis liegt somit über den Angaben des IQWiG in Höhe von 10.508,15 €	
S. 30, Zeilen 6 ff	<p>Berechnung der Versorgungsanteile von Pomalidomid</p> <p><i>Der pU vermutet, dass die tatsächlich zu erwartenden Versorgungsanteile aus verschiedenen Gründen um ca. 60% geringer als die im Dossier geschätzten Patientenzahlen sein werden, da Patienten beispielsweise keine oder andere Behandlung erhalten oder stationär behandelt werden.</i></p> <p>Zu diesem Absatz des IQWiG möchte der pU mehrere Punkte richtig stellen. Gemäß Ergebnissen aus dem ersten Nutzendossier zu Pomalidomid und in Anlehnung an errechnete Marktanteile von Lenalidomid geht der pU davon aus, dass ein maximaler Marktanteil von 60 % nach 6 ½ Jahren am Markt im Anwendungsgebiet rezidiertes/refraktäres Multiples Myelom auch für Pomalidomid in dessen Anwendungsgebiet erreichbar sein könnte. Es handelt sich somit um einen Marktanteil von 60 %, während das IQWiG („60 % geringer“) einen 40 %igen Marktanteil suggeriert.</p> <p>Tatsächlich wäre somit ein verbleibender Marktanteil von 40 % anderen Therapien vorbehalten, wobei der pU auch an keiner Stelle behauptet hat, dass Patienten keine Behandlung erhalten. Auch an dieser Stelle möchte der pU noch einmal bekräftigen, dass der prozentuale Anteil an Patienten, der als alleinige Therapie BSC erhält, vernachlässigbar gering ist.</p>	Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
Tabelle 8, S. 33ff	<p>Ausweisung von Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen</p> <p>Das IQWiG weist die Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen in Tabelle 8 nicht aus, sondern präsentiert lediglich Neuberechnungen der Arzneimittelkosten.</p> <p>Zu diesen neu berechneten Arzneimittelkosten hat der pU jeweils Stellung bezogen. Zum Teil hat er diese Neuberechnungen akzeptiert. Zum Teil hat der pU diese in Teilen übernommen und hierbei kommentiert, wo und warum aus pU-Sicht noch kein Konsens hinsichtlich der Kosten gefunden werden konnte.</p> <p>(a) Berücksichtigung der Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen im Allgemeinen</p> <p>Ausweislich der Angaben des pU in Modul 3 Kapitel 3.3.4 sind regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason und der ZVT zu verzeichnen, die in die Gesamtbetrachtung der Jahrestherapiekosten mit einfließen sollten. Hier sind aus pU-Sicht alle im Nutzendossier ausgewiesenen Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen inkl. der im Rahmen dieser Stellungnahme dargestellten Neuberechnung der Kosten für einen Röntgen-Thorax zu Beginn einer Behandlung mit Bortezomib zu berücksichtigen.</p>	<p>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 üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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) Berücksichtigung des Zuschlags für die Herstellung einer zytostatikahaltigen, parenteralen Zubereitung</p> <p>Das IQWiG erwähnt an mehreren Stellen in Abschnitt „3.2.5 Jahrestherapiekosten“: <i>„Der pU berücksichtigt nicht die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitung nach Hilfstaxe“.</i></p> <p>Insbesondere wird dieser Satz im Rahmen der IQWiG-Bewertung für die nachfolgenden Vergleichstherapien gewählt: Bortezomib Monotherapie, Bortezomib (in Kombination mit Dexamethason), Bortezomib (in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin), pegyliertes liposomales Doxorubicin, Vincristin, Doxorubicin, Cyclophosphamid und Melphalan.</p> <p>Zuschläge für zytostatikahaltige, parenterale Zubereitungen sind für die genannten Wirkstoffe in der folgenden Tabelle aufgeführt.</p>	<p>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.</p> <p>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 unterschritten 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 bei-</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
		spielsweise 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.

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten pro Einheit	Anzahl Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Kosten pro Patient pro Jahr
Bortezomib Monotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	40	3.240 €
Bortezomib + Dexamethason	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	32	2.592 €
Bortezomib + liposomales Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	70	5.670 €
Bortezomib + liposomales Doxorubicin	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	18	1.458 €
Vincristin Monotherapie	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	52	4.212 €
Doxorubicin Monotherapie – Obergrenze	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	10	810 €
Doxorubicin Monotherapie – Untergrenze	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	6	486 €
Cyclophosphamid + Prednison	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	18	1.458 €
Melphalan – Obergrenze	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	13	1.053 €
Melphalan – Untergrenze	Zuschlag für die Herstellung einer zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	9	729 €

Quelle: (GKV-Spitzenverband, 2015)

Literaturverzeichnis

1. A PLUS A MEDICAL MARKET RESEARCH 2015. MM Tracker EU5 - Celgene /A+A - Q1 '15 Mrz 2015.
2. ABZ-PHARMA GMBH 2013. Fachinformation Dexamethason.
3. ALEXANIAN, R., BARLOGIE, B. & DIXON, D. 1986. High-Dose Glucocorticoid Treatment of Resistant Myeloma. *Annals of Internal Medicine*, 105, 8-11.
4. ALEXANIAN, R., DIMOPOULOS, M. A., DELASALLE, K. & BARLOGIE, B. 1992. Primary Dexamethasone Treatment of Multiple Myeloma. *Blood*, 80, 887-890.
5. ASPEN PHARMA TRADING LIMITED 2014. Fachinformation Alkeran®.
6. BAXTER ONCOLOGY GMBH 2009. Myeloma and Related Conditions (Plasma Cell Dyscrasia). *Selected Schedules in the Therapy of Malignant Tumors. 14th Edition*.
7. BAXTER ONCOLOGY GMBH 2015. Fachinformation Cyclophosphamid.
8. BRISTOL-MYERS SQUIBB GMBH & CO. KGAA 2010. Fachinformation CARMUBRIS®.
9. CELGENE CORPORATION 2015. Pomalidomide (CC-4047) - 2.5 - Clinical Overview.
10. CELGENE EUROPE LIMITED 2015. Fachinformation REVLIMID®.
11. CELGENE EUROPE LIMITED 2016a. Demographic and Baseline Characteristics.
12. CELGENE EUROPE LIMITED 2016b. Overall survival: HD-Dex vs First subsequent treatment.
13. CELGENE EUROPE LIMITED 2016c. Overall survival: HD-Dex vs Subsequent treatments.
14. CELGENE GMBH 2015. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pomalidomid (IMNOVID®) - Modul 2.
15. CELGENE GMBH 2016. Epidemiologisches Rechenmodell der Zielpopulation von Pomalidomid. Berücksichtigung von MM-Patienten mit Diagnose vor dem 01.01.2011.
16. DECHOW, T., LANG, N. K., DIETZFELBINGER, H., FISCHER, N. & WALTHER, J. 2012. Rezidivtherapie. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: Zuckschwerdt Verlag.
17. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND ONKOLOGIE (DGHO) 2013a. Multiples Myelom.
18. DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND ONKOLOGIE (DGHO) 2013b. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V - Pomalidomid.
19. DEUTSCHER BUNDESTAG 2013. Beschlussempfehlung und Bericht des Ausschusses für Gesundheit (14. Ausschuss). *Drucksache 17/13770 17. Wahlperiode*.
20. DIETZFELBINGER, H. & STRAKA, C. 2012. Geschichte des multiplen Myeloms. In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) *MANUAL Multiples Myelom*. München: Zuckschwerdt-Verlag.
21. DIMOPOULOS, M. A., SPENCER, A., ATTAL, M., PRINCE, H. M., HAROUSSEAU, J.-L., DMOSZYNSKA, A., SAN-MIGUEL, J. F., 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. *New England Journal of Medicine*, 357, 2123-32.
22. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2013. Assessment Report - Pomalidomide Celgene (EPAR).
 23. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA) 2015. Summary of opinion (initial authorization) - Neofordex dexamethasone.
 24. FISCHER, N., LANG, N. K., DIETZFELBINGER, H., WENDTNER, C.-M. & ABEDINPOUR, F. 2012. Primärtherapie nicht transplantabler Patienten. *In: STRAKA, C. & DIETZFELBINGER, H. (eds.) MANUAL Multiples Myelom.* München: Zuckschwerdt Verlag.
 25. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - 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.
 26. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2014. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - hier: Wirkstoff Pomalidomid.
 27. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-046 Pomalidomid zur Behandlung des multiplen Myeloms.
 28. GKV-SPITZENVERBAND 2015. Anlage 3 zur Hilfstaxe Stand 01.01.2015. Berlin.
 29. HOWLADER, N., NOONE, A., KRAPCHO, M., GARSHELL, J., MILLER, D., ALTEKRUSE, S., KOSARY, C., YU, M., RUHL, J., TATALOVICH, Z., MARIOTTO, A., LEWIS, D., CHEN, H., FEUER, E. & CRONIN, K. 2014. SEER Cancer Stat Review 1975-2011. Bethesda: National Cancer Institute (NCI).
 30. INTERNATIONAL MYELOMA FOUNDATION 2007. Understanding Dexamethasone and Other Steroids.
 31. INTERROGARE HEALTHCARE RESEARCH 2015. Behandlungsbedürftigkeit bei Multiplen Myelom-Patienten unter Ausschluss bestimmter Therapieoptionen. Ergebnisbericht für Celgene GmbH August/September 2015.
 32. JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV 2015a. Fachinformation Caelyx®.
 33. JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV 2015b. Fachinformation VELCADE®.
 34. KASSENÄRZTLICHE BUNDESVEREINIGUNG 2015. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) (Stand: 3. Quartal 2015). Berlin.
 35. KROPFF, M., BAYLON, H. G., HILLEGASS, J., ROBAK, T., HAJEK, R., LIEBISCH, P., GORANOV, S., HULIN, C., BLADE, J., CARAVITA, T., AVET-LOISEAU, H., MOEHLER, T. M., PATTOU, C., LUCY, L., KUEENBURG, E., GLASMACHER, A., ZERBIB, R. & FACON, T. 2012. Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *Haematologica*, 97, 784-91.
 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. LAUER-FISCHER GMBH. 2015a. *Lauer-Taxe online. Angaben zu CELLCRISTIN 2 mg Injektionslösung* [Online]. WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 13.01.2016 (Stand: 15.08.2015)].
38. LAUER-FISCHER GMBH. 2015b. *Lauer-Taxe online. Angaben zu DEXA-CT 4mg a 100 Tbl.* [Online]. WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 15.01.2016 (Stand: 15.08.2015)].
39. LAUER-FISCHER GMBH. 2015c. *Lauer-Taxe online. Angaben zu ENDOXAN 1 g Trockensubstanz ohne Lösungsmittel, 6 St.* [Online]. WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 13.01.2016 (Stand: 15.08.2015)].
40. LAUER-FISCHER GMBH. 2015d. *Lauer-Taxe online. Angaben zu IntronA 60 Mio. I.E., 8 Pens* [Online]. WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 13.01.2016 (Stand: 15.08.2015)].
41. LAUER-FISCHER GMBH. 2015e. *Lauer-Taxe online. Angaben zu Prednisolon GALEN 5 mg a 100 Tbl.* [Online]. WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 17.01.2016 (Stand: 15.08.2015)].
42. LAUER-FISCHER GMBH. 2015f. *Lauer-Taxe online. Angaben zu Prednisolon GALEN 50 mg a 50 Tbl.* [Online]. WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 15.01.2016 (Stand: 15.08.2015)].
43. LAUER-FISCHER GMBH. 2015g. *Lauer-Taxe online. Angaben zu Prednison GALEN 5 mg a 100 Tbl.* [Online]. WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 17.01.2016 (Stand: 15.08.2015)].
44. LAUER-FISCHER GMBH. 2015h. *Lauer-Taxe online. Angaben zu Prednison GALEN 50 mg a 50 Tbl.* [Online]. WEBAPO. Available: <http://www2.lauer-fischer.de/home/> [Accessed 15.01.2016 (Stand: 15.08.2015)].
45. MERCK SERONO GMBH 2014. Fachinformation Decortin® H Tabletten.
46. MERCK SHARP & DOHME LIMITED 2013. Fachinformation IntronA®.
47. RAAB, M.-S., CAVO, M., DELFORGE, M., DRIESSEN, C., FINK, L., FLINOIS, A., GONZALEZ-MCQUIRE, S., KARLIN, L., MATEOS, M.-V., SCHOEN, P. & YONG, K. 2015. Multiple myeloma: Practice Patterns Across Europe. *EHA*.
48. RAAB, M.-S. & GOLDSCHMIDT, H. 2010. Aktuelle Entwicklungen in der Therapie des multiplen Myeloms. *Arzneimitteltherapie*, 28, 305-316.
49. RICHARDSON, P. G., 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. F., BLADE, J., BOCCADORO, M., CAVENAGH, J., DALTON, W. S., BORAL, A. L., ESSELTINE, E. L., PORTER, J. B., SCHENKEIN, D. & ANDERSON, K. C. 2005. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*, 352, 2487-2498.
50. SAN-MIGUEL, J. F., 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. 2013a. 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*, 14, 1055-1066.
51. SAN-MIGUEL, J. F., WEISEL, K., SONG, K. W., DELFORGE, M., KARLIN, L., GOLDSCHMIDT, H., MOREAU, P., BANOS, A., ORIOL, A., GARDERET, L., CAVO, M., IVANOVA, V., ALEGRE, A., MARTINEZ-LOPEZ, J., CHEN, C., RENNER, C.,

- BAHLIS, N. J., YU, X., TEASDALE, T., STERNAS, L., JACQUES, C., ZAKI, M. & DIMOPOULOS, M. A. 2013b. 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). *Blood*, 122, 686.
52. SCHWARZER, A. F., S.; KÖNIGSMANN, M.; SCHNELL, R.; REEB, M.; HEITS, F.; TIRIER, C.; PRANGE-KREX, G.; KNAUF, W.; BACHINGER, A.; WEILIGMANN, C.; HOPPE, G.; GLASMACHER, A.; SCHMIDT, B.,. 2014. Behandlung von Patienten mit Rezidiviertem/Refraktärem Multiplen Myelom mit Lenalidomid/Dexamethason unter Praxisbedingungen. Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Medizinische Onkologie, 10.-14.10.2014 2014 Hamburg.
53. 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.
54. TEVA GMBH 2014. Fachinformation Doxorubicinhydrochlorid Teva®.
55. 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. *New England Journal of Medicine*, 357, 2133-42.
56. YONG, K., DELFORGE, M., DRIESSEN, C., FINK, L., FLINOIS, A., GONZALEZ-MCQUIRE, S., KARLIN, L., MATEOS, M.-V., RAAB, M.-S., SCHOEN, P. & CAVO, M. 2015. Multiple myeloma management: outcomes in real-world practice. *EHA*.

5.2 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	25. Januar 2016
Stellungnahme zu	Pomalidomid, Nr. 351, A15-42, Version 1.0, Stand 23. Dezember 2015
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das multiple Myelom (MM) wird zu den B-Zell-Lymphomen gezählt und ist durch eine monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark gekennzeichnet. Beim MM kommt es zu einer vermehrten Bildung monoklonaler Immunglobuline, die als Paraproteine bzw. M-Gradient im Serum oder Urin nachweisbar sind (1). Einer Schätzung des Robert Koch-Instituts zufolge erkrankten im Jahr 2014 in Deutschland 3600 Männer und 3000 Frauen am MM (2). Das MM ist für 1 % der Krebserkrankungen in Deutschland verantwortlich (1). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71 (Männer) bzw. 74 (Frauen) Jahren. Mit einer relativen Fünf-Jahres-Überlebensrate von 45 % hat das MM eine eher ungünstige Prognose (2).</p> <p>Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit von Alter, Allgemeinzustand, Komorbidität sowie Eignung für eine autologe (oder evtl. allogene) Blutstammzelltransplantation. Für die medikamentöse Erstlinienbehandlung stehen verschiedene Arzneimittel bzw. Therapieprotokolle zur Verfügung (1;3).</p> <p>Bei refraktärer Erkrankung, Progress oder Rezidiv kommen unterschiedliche medikamentöse Kombinationstherapien infrage. Hierzu zählen vor allem Lenalidomid oder Bortezomib, jeweils in Kombination mit Dexamethason und/oder (pegyliertem) Doxorubicin (3). Seit August 2013 steht Pomalidomid zur Verfügung. Dieses kann in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des rezidivierten und refraktären MM bei erwachsenen Patienten angewandt werden, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten und unter der letzten Therapie einen Progress gezeigt haben (4).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das immunmodulierende Mittel Pomalidomid wirkt direkt tumorizid gegen MM-Zellen. Ferner verstärkt es die durch T- und natürliche Killerzellen vermittelte Immunität und hemmt die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen (4;5).</p> <p>Da Pomalidomid 2013 als Orphan Drug in den Markt eingeführt wurde, galt der Zusatznutzen als belegt. Bei der damaligen frühen Nutzenbewertung wurde das Ausmaß des Zusatznutzens vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als beträchtlich eingeschätzt (6).</p> <p>Die AkdÄ hatte in ihrer Stellungnahme anhand der damals vorliegenden Daten einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt – insbesondere wegen verschiedener methodischer Kritikpunkte (7).</p> <p>Nun erfolgt eine erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V aufgrund des Überschreitens der Umsatzhöhe von 50 Mio. Euro.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)									
IQWiG Dossierbe- wertung S. 6, Tab. 4	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Pomalidomid soll in der Indikation „Behandlung des rezidivierten und refraktären MM bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben“ mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) verglichen werden. Der G-BA hat die Zielpopulation in zwei Gruppen unterteilt mit jeweils unterschiedlicher ZVT:</p> <table border="1" data-bbox="315 914 1207 1169"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 914 443 986">Frage- stellung</th> <th data-bbox="443 914 824 986">Indikation</th> <th data-bbox="824 914 1207 986">ZVT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 986 443 1086">1</td> <td data-bbox="443 986 824 1086">Patienten, die für eine zielgerich- tete Therapie geeignet sind</td> <td data-bbox="824 986 1207 1086">patientenindividuelle zielgerichte- te Therapie nach Maßgabe des Arztes</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1086 443 1169">2</td> <td data-bbox="443 1086 824 1169">Patienten, die für eine zielgerich- tete Therapie nicht geeignet sind</td> <td data-bbox="824 1086 1207 1169">Bestsupportive care (BSC)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die patientenindividuelle zielgerichtete Therapie richtet sich nach den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie nach der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.</p> <p>Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT durch den G-BA zu, weist</p>	Frage- stellung	Indikation	ZVT	1	Patienten, die für eine zielgerich- tete Therapie geeignet sind	patientenindividuelle zielgerichte- te Therapie nach Maßgabe des Arztes	2	Patienten, die für eine zielgerich- tete Therapie nicht geeignet sind	Bestsupportive care (BSC)	<p>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 Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie progredient waren, wie folgt zu fassen:</p> <p>In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel,</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. <p>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.</p> <p>Diese Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die</p>
Frage- stellung	Indikation	ZVT									
1	Patienten, die für eine zielgerich- tete Therapie geeignet sind	patientenindividuelle zielgerichte- te Therapie nach Maßgabe des Arztes									
2	Patienten, die für eine zielgerich- tete Therapie nicht geeignet sind	Bestsupportive care (BSC)									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>aber darauf hin, dass der Begriff „zielgerichtete Therapie“ angesichts fehlender Biomarker hier unglücklich gewählt ist.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) weicht vom Vorgehen des G-BA ab und legt für Fragestellung 1 nur Daten zum Vergleich mit hochdosiertem Dexamethason vor. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Eine patientenindividuelle Behandlung kann nach Meinung der AkdÄ nicht durch eine (einzige) festgelegte Behandlung umgesetzt werden. Eine patientenindividuelle Behandlung sollte in Abhängigkeit von Alter, Allgemeinzustand, Komorbidität, Art, Anzahl, Wirksamkeit und Verträglichkeit der Vorbehandlungen sowie unter Beachtung des therapiefreien Zeitintervalls (3) auch andere zytotoxisch wirksame Behandlungsoptionen umfassen wie z. B. Bendamustin (off-label) (8), Cyclophosphamid (9), Doxorubicin (10), pegyliertes liposomales Doxorubicin (11), Melphalan (12).</p>	<p>Durchführung einer erneuten Dossierbewertung nicht erforderlich.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 verabreicht wurden.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>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).</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		Best-Supportive-Care eine Alternative gewesen wäre.
DossierpU, Modul 4a, S. 63 ff, Tab. 4-11, 4-12	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der Hersteller legt für Fragestellung 1 lediglich Daten der Studie CC-4047-MM-003 (im Folgenden MM-003 genannt) vor.</p> <p>Es handelt sich um eine multizentrische (93 Zentren), randomisierte, offene Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason mit einer Monotherapie mit hoch dosiertem Dexamethason verglichen wurden. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem und refraktärem MM, die mindestens zwei vorangegangene Myelomtherapien (einschließlich Lenalidomid und Bortezomib) erhalten haben. Die Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) von ≤ 2 aufweisen. Im Interventionsarm erhielten Teilnehmer ≤ 75 Jahre in 28-Tage-Zyklen Pomalidomid 4 mg/d an den Tagen 1–21 sowie Dexamethason 40 mg/d an den Tagen 1, 8, 15 und 22. Im Kontrollarm erhielten Patienten ≤ 75 Jahre 40 mg/d an den Tagen 1–4, 9–12 und 17–20. Bei älteren Patienten wurde die Dexamethason-Dosis in beiden Armen auf 20 mg/d an den genannten Tagen reduziert. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS), Lebensqualität, Zeit bis zum Progress, Ansprechrate, klinisches Ansprechen (ECOG-PS; Knochenschmerzen), Symptomlast, Sicherheit. Im Falle</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>DossierpU, Modul 4a, S. 77</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 7–9</p> <p>DossierpU, Modul 4a, S. 55</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 17</p>	<p>eines Progresses konnten Patienten mit Pomalidomid-Monotherapie weiterbehandelt werden. Nach einer a priori geplanten Zwischenanalyse für den Endpunkt OS wurde eine Beendigung des randomisierten Teils der Studie empfohlen. Patienten im Kontrollarm konnten danach mit Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason weiterbehandelt werden. Die Nachbeobachtung sollte bis zu fünf Jahre nach der Randomisierung erfolgen und ist noch nicht abgeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungszeit für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt für die aktuell verfügbaren Daten bei 15,4 Monaten.</p> <p>Das IQWiG hält die Studie MM-003 für nicht geeignet, die Fragestellung 1 zu beantworten, weil die ZVT nicht adäquat umgesetzt und Dexamethason nicht zulassungskonform angewandt wurde. Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass keine geeigneten Daten zu Fragestellung 1 vorliegen (Begründung siehe unten).</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
DossierpU, Modul 4a, S. 88	<p>Zu Fragestellung 2 liegen keine direkt vergleichenden Studien bzw. für einen indirekten Vergleich geeignete Studien vor. Der pU führt daher einen Vergleich durch auf Basis historischer Daten, Literaturquellen und Schlussfolgerungen aus den Daten der Studie MM-003. Wie vom IQWiG ausgeführt, sind diese Daten jedoch nicht geeignet, Pomalidomid im Vergleich zu BSC zu bewerten. Auch die AkdÄ hält die Schlussfolgerungen des pU nicht für geeignet, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen von Pomalidomid gegenüber BSC zu treffen. So kann beispielsweise der Argumentation des pU nicht gefolgt werden, dass der Überlebensvorteil unter Pomalidomid plus niedrig dosiertem Dexamethason gegenüber der (nicht zytotoxischen, sondern rein supportiven) BSC „noch ausgeprägter“ sein müsse als gegenüber dem hoch dosierten Dexamethason. Aus Sicht der AkdÄ könnte hoch dosiertes Dexamethason eine höhere Toxizität als BSC aufweisen und dementsprechend mit mehr therapieassoziierten Todesfällen einhergehen. Auf Fragestellung 2 wird daher außer unter Punkt „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ im Weiteren kein Bezug genommen.</p>	<p>anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln oder Best-Supportive-Care eine Alternative gewesen wäre.</p> <p>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 Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie progredient waren, wie folgt zu fassen:</p> <p>In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel,</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. <p>Eine Teilpopulation von Patienten für die ausschließlich Best-Supportive-Care die zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt wird im vorliegenden Beschluss nicht separat adressiert, sondern als eine</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		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.
	<p><u>Kritik an der Studie MM-003</u></p> <p>Gemäß der G-BA-Nutzenbewertung aus dem Jahr 2013 ((13), S. 32) war ursprünglich eine verblindete, placebokontrollierte Studie geplant (Pomalidomid plus niedrig dosiertes Dexamethason versus Placebo plus niedrig dosiertes Dexamethason). Aus Sicht der AkdÄ wäre dieses Design besser für die Bewertung von Pomalidomid geeignet gewesen. Durch eine verblindete Endpunkterhebung wären die Ergebnisse weniger verzerrungsanfällig. Wie bereits in der Stellungnahme der AkdÄ aus dem Jahr 2013 ausgeführt, kann die offene Erhebung bei einigen Endpunkten (z. B. Lebensqualität und teilweise auch Sicherheit) zu einem hohen Verzerrungspotenzial führen (7;14). Insbesondere zu den wichtigen „patient reported outcomes“ finden sich keine belastbaren Daten (15). Ferner wurden durch die – nachträgliche – Auswahl von hoch dosiertem Dexamethason als Kontrolle gleich zwei Komponenten gegenüber dem Interventionsarm verändert, nämlich der Wegfall von Pomalidomid sowie die geänderte Dosierung von Dexamethason. Dies erschwert die Zuordnung von Effekten zu den jeweiligen Behandlungen.</p>	<p>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 verabreicht wurden.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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 Kontrollarm erhielten die Patienten ein fixes Regime von hoch dosiertem Dexamethason. Dabei erhielten Patienten in Abhängigkeit vom Alter (≤ 75 Jahre bzw. > 75 Jahre) 40 bzw. 20 mg/d Dexamethason an den Tagen 1–4, 9–12 und 17–20 (kumulative Dosis über einen 28-Tage-Zyklus: 480 mg bzw. 240 mg). Gemäß Fachinformation ist Dexamethason u. a. zugelassen zur Palliativtherapie maligner Tumoren. Allerdings ist eine tägliche Gabe von 4–12 mg bei länger dauernder Behandlung vorgesehen, was über 28 Tage einer Gesamtdosis von maximal 336 mg entspricht (16). Somit wurde Dexamethason zumindest in der Gruppe der jüngeren Patienten (in beiden Behandlungsarmen jeweils über 90 % der Teilnehmer) im Kontrollarm nicht zulassungskonform verabreicht. Wie auch das IQWiG feststellt, wird eine Monotherapie mit hoch dosiertem Dexamethason in Leitlinien zur Behandlung des MM nicht empfohlen (1;3;17–19). Im Studienregister ClinicalTrials.gov wird bei der Beschreibung der Phase-II-Studie IFM2009-02 (NCT01053949), in der verschiedene Dosierungsschemata von Pomalidomid verglichen wurden, betont: „The proposed dose of dexamethasone is considered standard, 40 mg/day once a week“ (20). Wie bereits in der Stellungnahme der AkdÄ 2013 erwähnt, gibt es Hinweise aus der Literatur, dass hoch dosiertes Dexamethason gegenüber niedrig dosiertem in der Behandlung des MM zumindest in der Kombination mit Lenalidomid eine erhöhte Toxizität aufweist (7;21). Hoch dosiertes Dexamethason</p>	<p>wurden (Datenschnitt vom 1. März 2013).</p> <p>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.</p> <p>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 Studienprotokoll waren allerdings Dosisreduktionen beim Auftreten von Dexamethason-typischen Nebenwirkungen vorgesehen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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>Modul 4a, S. 77, Tab. 4-18</p> <p>DossierpU, Modul 4a, S. 85</p> <p>IQWiG Dossierbe- wertung, S. 17–18</p>	<p>0,009). Nach Adjustierung für Behandlungswechsel betrug der Überlebensvorteil für Pomalidomid plus niedrig dosiertes Dexamethason je nach statistischem Modell 6,4–8,4. Weitere vom G-BA 2013 in die Bewertung einbezogene ((13), S. 16–17) und auch von der AkdÄ als relevant erachtete Endpunkte (Knochenschmerzen, körperliche Funktionsfähigkeit, Lebensqualität, Sicherheit) wurden offen erhoben, was – wie oben erwähnt – zu einem hohen Verzerrungspotenzial führen kann (7;14). Die inadäquate Dosierung von Dexamethason im Kontrollarm mit dem Risiko erhöhter Toxizität (21) erschwert die Interpretation der Daten zusätzlich.</p> <p>Das IQWiG weist darauf hin, dass gegenüber der ersten Nutzenbewertung keine relevanten neuen Erkenntnisse vorliegen, da zum Zeitpunkt der neuen Auswertungen noch mehr Patienten aus dem Kontroll- in den Pomalidomid-Arm gewechselt waren als zum Zeitpunkt der ersten Analyse und die Ergebnisse daher noch weniger aussagekräftig sind. Die AkdÄ schließt sich dieser Einschätzung an.</p>	<p>punkt, 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 Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer Verfahren.</p> <p>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.</p> <p>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%.</p> <p>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).</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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 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%.</p> <p>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%.</p> <p>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 Wirksamkeits-nachweis nicht erbracht.</p> <p>In der Betrachtung des Ausmaßes der beobachteten Effekte zur Ver-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		längerung des Gesamtüberlebens, unter Berücksichtigung der Unklarheiten im Hinblick auf die Verzerrung, wird der Zusatznutzen in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben als beträchtlich eingestuft.
<p>DossierpU, Modul 4a, S. 136, Tab. 4-52</p> <p>DossierpU, Modul 4a, S. 138, Tab. 4-53</p>	<p><u>Sicherheit</u></p> <p>Die globale Betrachtung der Endpunkte „mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE)“, „mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)“, „mindestens ein zum Absetzen des Studienarzneimittels führendes UE“, „Tod innerhalb von 30 Tagen nach letzter Dosis des Studienarzneimittels“ sowie „mindestens ein UE mit Schweregrad 3–4 nach CTC“ (gemeint ist offenbar CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events) zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Detaillierte Angaben liegen leider nur für den Endpunkt „mindestens ein UE mit Schweregrad 3–4 nach CTC“ vor.</p> <p>Bei differenzierter Betrachtung des aus Sicht der AkdÄ relevanten Endpunkts „mindestens ein UE mit Schweregrad 3–4 nach CTC“ ist festzustellen: Im Modul 4a werden UE mit Schweregrad 3–4 CTCAE dargestellt, die mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % („häufig“ gemäß Fachinformation (4)) in einem der Behandlungsarme auftreten. Für diesen Endpunkt sollten auch seltenere Ereignisse dargestellt werden, da es sich um schwere UE handelt. Zwar dürften einzelne seltenere Ereignisse angesichts niedriger Fallzahlen keine</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
DossierpU,	<p>große Bedeutung für die frühe Nutzenbewertung besitzen, wären aber für die Gesamteinschätzung wichtig. So fehlen beispielsweise Angaben zum Risiko für Hepatotoxizität, interstitieller Lungenerkrankung (ILD) und Herzinsuffizienz, die im April 2015 Gegenstand eines Rote-Hand-Briefs waren: „Aus einer europäischen Überprüfung der Daten im Rahmen der regulären Überwachung der Sicherheit wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass Pomalidomid eine schwerwiegende Hepatotoxizität (akute Hepatitis), ILD und Herzinsuffizienz verursachen kann. Die Überprüfung der Sicherheit von Pomalidomid basierte auf Daten aus klinischen Prüfungen, Fallmeldungen aus der klinischen Praxis sowie publizierten Fallberichten“. Die Fachinformation wurde angepasst (24). Zwar ist nachvollziehbar, dass diese Daten nicht vorgelegt wurden, da die Ereignisse seltener sein dürften als 5 %, für die Gesamteinschätzung wären Angaben hierzu aber wünschenswert.</p> <p>In beiden Behandlungsarmen gab es UE, die signifikant häufiger gegenüber der jeweils anderen Behandlung auftraten. Im Interventionsarm traten Neutropenie, febrile Neutropenie und „hämatopoetische Leukopenie“ signifikant häufiger auf als im Kontrollarm, in dem Muskelschwäche häufiger war. Zwar betont der pU, dass es sich bei den UE im Interventionsarm um hämatologische Ereignisse handelt, „die in erster Linie Laborparameter und deshalb nicht direkt für den Patienten spürbar sind“. Aus klinischer Sicht sind jedoch ausgeprägte Störungen des weißen Blutbilds ausgesprochen relevant, da sie in Abhängigkeit von der Ausprägung (Häufigkeit von Agranulozytose?)</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Modul 4a, S. 143</p> <p>DossierpU, Modul 4a, S. 165</p>	<p>lebensbedrohlich sein können und nicht immer wie vom pU angegeben durch „Dosisreduktionen und/oder [...] Einsatz von Wachstumsfaktoren im Allgemeinen gut handhabbar“ sind. Demgegenüber stehen die UE im Kontrollarm, die zwar für den Patienten belastend sein können, aber klinisch leichter zu behandeln sein dürften.</p> <p>Es wird davon ausgegangen, dass mit dem Endpunkt „Tod innerhalb von 30 Tagen nach letzter Dosis des Studienarzneimittels“ arzneimittelbezogene Todesfälle gemeint sind. Mit 14,7 % in beiden Behandlungsarmen (Intervention: 44/300 Patienten; Kontrolle: 22/150 Patienten) lag hier kein Unterschied vor. Die AkdÄ möchte nochmals darauf hinweisen, dass für hochdosiertes Dexamethason ein erhöhtes Toxizitätsrisiko beschrieben worden ist (21). Wäre Dexamethason zulassungskonform eingesetzt bzw. die ZVT (patientenindividuell zielgerichtete Therapie) korrekt umgesetzt worden, hätten sich evtl. andere Daten ergeben. Ähnliche Überlegungen gelten auch für die anderen Endpunkte zur Verträglichkeit, insbesondere für die klinisch relevanten Endpunkte „mindestens ein SUE“ und „UE mit Schweregrad 3–4 nach CTC“.</p> <p>Insgesamt kommt die AkdÄ zu der Einschätzung, dass relevante Daten zu schweren/schwerwiegenden UE fehlen und dass die vorliegenden Daten zur Sicherheit wegen der hoch dosierten Gabe von Dexamethason im Kontrollarm nur eingeschränkt beurteilbar sind.</p>	<p>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.</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: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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 nicht zu einer Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens.
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Fragestellung 1: Die vorgelegte Studie MM-003 ist insbesondere wegen der nicht zulassungskonformen und nebenwirkungsträchtigen Dosierung von Dexamethason im Kontrollarm und der inadäquaten Umsetzung der ZVT nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Pomalidomid gegenüber der ZVT bei Patienten zu machen, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind. Relevante Endpunkte (z. B. OS, Verträglichkeit) weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf und sind nur eingeschränkt beurteilbar.</p> <p>Fragestellung 2: Die Ableitungen des pU lassen aus Sicht der AkdÄ keine belastbaren Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Pomalidomid bei Patienten zu, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind.</p>	<p>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.</p> <p>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 therapielevanten 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.</p> <p>Für Patienten, für die hochdosiertes Dexamethason nicht die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

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)
		nicht belegt, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Studie vorgelegt wurde, die für eine Bewertung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Für beide Fragestellungen liegen weder zum Nutzen noch zum Schaden von Pomalidomid gegenüber der ZVT verwertbare Daten vor. Die AkdÄ schließt sich somit der Einschätzung des IQWiG an: Es liegt weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vor. Der Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>	Siehe Ausführungen zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Multiples Myelom - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: September 2013.
2. Robert Koch-Institut (RKI): 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. (Hrsg.): http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile. 9. Ausgabe; Berlin, 2013.
3. Moreau P, San MJ, Ludwig H et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 6: vi133-vi137.
4. Celgene Europe Ltd.: Fachinformation "Imnovid® Hartkapseln". Stand: November 2015.
5. European Medicines Agency (EMA): Pomalidomid® - Imnovid: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002682/WC500147721.pdf. London; 2013.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): 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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Berlin; Stand: 20. Februar 2014.
7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Pomalidomid - 2. Dezember 2013. Berlin; Stand: 20. Dezember 2013.
8. Mundipharma GmbH: Fachinformation "Levact® 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: November 2014.
9. Baxter Oncology GmbH: Fachinformation "Endoxan". Stand: Januar 2015.
10. Teva Pharma GmbH: Fachinformation "Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: März 2014.
11. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: April 2015.
12. Aspen Pharma Trading Limited: Fachinformation "Alkeran® 50 mg i. v.". Stand: Juli 2014.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-364/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>. 2013.
14. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304: 793-794.
15. Neues onkologisches Arzneimittel: Pomalidomid zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären Multiplen Myeloms. *Der Arzneimittelbrief (AMB)* 2014; 48, 05.
16. AbZ-Pharma GmbH: Fachinformation "Dexa-CT 4 mg/8 mg Tabletten". Stand: Juli 2015.

17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Multiple Myeloma: <http://www.nccn.org/index.asp>. Fort Washington, Version 2.2016; Stand: 22. September. 2015.
18. Bird J, Owen R: Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014: http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH.pdf. Fort Washington; Stand: Februar 2014.
19. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF et al.: International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2014; 32: 587-600.
20. ClinicalTrials.gov: IFM2009-02-Pomalidomide and Dexamethasone Phase 2 Myeloma (NCT01053949): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01053949?term=IFM2009-02&rank=1>. Stand: November 2015.
21. 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.
22. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al.: Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357: 2123-2132.
23. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al.: Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487-2498.
24. Celgene GmbH: Pomalidomid (Imnovid®): Neue wichtige Sicherheitshinweise zur Minimierung des Risikos einer schwerwiegenden Hepatotoxizität, interstitiellen Lungenerkrankung und Herzinsuffizienz: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2015/20150429.pdf>. Rote-Hand-Brief vom April 2015.

5.3 Stellungnahme der Medac GmbH

Datum	<< 18. Januar 2016 >>
Stellungnahme zu	<< Pomalidomid/Imnovid >>
Stellungnahme von	<< medac GmbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Entspricht Wahl der Vergleichsmedikation den Therapie-Leitlinien?</p> <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 rezidiviertem 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].</p> <p>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-III-Studie bei stark vorbehandelten Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM konnte gezeigt werden, dass eine Kombination von Bendamustin mit Lenalidomid und Dexamethason bei diesen Patienten wirksam</p>	

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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].</p> <p>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.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>
<p>Unvollständige Literaturrecherche</p> <p>In dem Indikationsgebiet Multiples Myelom ist im September 2015 ein weiterer Wirkstoff zugelassen worden.</p> <p>Panobistat (Farydak von Novartis) (5) ist parallel mit Pomalidomid in der Nutzenbewertung. Dem G-BA ist dieser Wirkstoff bekannt (6). Wieso taucht dieser Wirkstoff nicht in der Literaturliste auf?</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

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
- [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] Fachinfo Farydak
- [6] Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Panobinostat ; Beginn des Verfahrens: 01.10.2015; Vorgangsnummer 2015-10-01-D-180

5.4 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie (BPI).

Datum	20. Januar 2016
Stellungnahme zu	Pomalidomid / Imnovid
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Festlegung der Zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)</p> <p>1.1 Implizite Forderung einer Bestandsmarktbeurteilung</p> <p>Nachfolgend ist dem BPI daran gelegen, einleitend die zVT-Definition im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens von Pomalidomid zu kommentieren und diesen in einen gesundheitspolitischen Kontext zu stellen.</p> <p>§ 6 Abs. 2a AM-NutzenV räumt dem pharmazeutischen Unternehmer das Recht ein, bei mehreren – gleichermaßen zweckmäßigen – zVTen den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber jeder dieser Therapien zu führen. Mit dem 3. AMG-Änderungsgesetz sollte nach dem Wortlaut und bestätigt durch die Gesetzesbegründung (BT-Drs. 17/13770) eine Flexibilisierung der Auswahl der zVT gewährleistet werden (Deutscher Bundestag 2013). In vergangenen AMNOG-Verfahren ist nunmehr zunehmend zu beobachten, dass als zVT eine „patientenindividuelle [...] Therapie nach Maßgabe des Arztes“ bestimmt wird.</p> <p>Anstelle einer Vereinfachung des Nachweises, wie durch das 3. AMG-Änderungsgesetz vorgesehen, führt die Vorgabe einer „patientenindividuellen Therapie“ dazu, dass dem pharmazeutischen Unternehmer (pU)</p>	

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Nachweis des Zusatznutzens im Ergebnis deutlich erschwert wird. Der pU muss nun im Zweifelsfall alle geeigneten Wirkstoffe oder Kombinationen in seinem Dossier in Vergleich nehmen oder zumindest nachweisen, dass die in Vergleich genommene Therapie gegenüber den anderen möglichen Therapien vorzugswürdig ist. Derartige Anforderungen würden aber den oben beschrieben rechtlichen Vorgaben und der expliziten Intention des Gesetzgebers widersprechen.</p> <p>Mit dem Nachweis über die Vorzugswürdigkeit der in Vergleich genommenen Therapie würde dem pU zudem eine Aufgabe auferlegt, die eigentlich dem G-BA selbst obliegt, denn nach § 6 Abs. 2 AM-NutzenV sowie Kapitel 5 § Abs. 3 Satz 1 VerfO G-BA ist der G-BA bei der Bestimmung der zVT dazu angehalten zu prüfen, welche Therapie sich in der praktischen Anwendung bewährt hat. De facto wird vom pU somit eine Analyse und Bewertung des Bestandsmarktes gefordert. Diese Auslegung des IQWiG ist weder rechtlich haltbar noch umsetzbar und kann aus Sicht des BPI von einem pU weder verlangt noch ihm zugemutet werden, noch entspricht dies den Vorgaben durch den G-BA und der AM-NutzenV.</p> <p>1.2 Beweislastumkehr zum Nachteil des pharmazeutischen Unternehmers</p> <p>Aus Sicht des BPI ergibt sich aus dem obigen Kontext eine unzulässige Beweislastumkehr zum Nachteil des pU.</p>	<p>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 Anwen-</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Demnach schreibt das IQWiG auf S. 14 der Pomalidomid-Nutzenbewertung:</p> <p><i>„Es ist davon auszugehen, dass die bestehenden Therapieoptionen für den einzelnen Patienten nicht als gleichwertig und austauschbar angesehen werden können. Vielmehr muss für jeden Patienten geprüft werden, welche dieser Therapien für ihn die richtige ist. Dies ist durch die Einschränkung der Vergleichstherapie auf Dexamethason, wie sie der pU vornimmt, aber nicht gewährleistet.“</i></p> <p>Da im Anwendungsgebiet rezidiviertes und refraktäres Multiples Myelom (rrMM) außer der Zulassungsstudie MM-003 keine anderen randomisierten, kontrollierten Studien vorliegen, besteht für den pU auch nicht die Möglichkeit, einzelne zugelassene Therapien gegeneinander zu vergleichen und somit den allgemeinen Nachweis eines Zusatznutzens gegenüber allen gelisteten, zielgerichteten Therapien zu führen. Der pU hat hierfür neben einer umfangreichen systematischen Literaturrecherche diverse weitere Evidenz aus der Literatur dargelegt, die den Stellenwert von Dexamethason als vormalige Standardtherapie im rezidivierten und refraktären Multiplen Myelom klar hervorhebt. Auch hat der pU eindeutig dargelegt, dass Dexamethason für alle Patienten mindestens gleichermaßen geeignet ist.</p>	<p>dungsgebiet von Pomalidomid zugelassenen Wirkstoffen, insbesondere Bortezomib, Lenalidomid, Cyclophosphamid, Dexamethason oder Melphalan, sind allerdings grundsätzlich möglich.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Bewertung der vorliegenden Evidenz von Pomalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason gegenüber hochdosiertem Dexamethason</p> <p>Aus Sicht des BPI ist es verwunderlich, dass im Rahmen der Patientengruppe 1 (zugelassene zielgerichtete Therapien) die vorhandene Datenlage für Pomalidomid + niedrigdosiertes Dexamethason gegenüber hochdosiertem Dexamethason vom IQWiG nicht berücksichtigt wurde.</p> <p>Hierbei sind nachfolgende Punkte zu beachten.</p> <p>2.1 Zulassungskonformität der Dosierung von Dexamethason</p> <p>Bei Dexamethason handelt es sich um einen seit 1978 zugelassenen Wirkstoff, der innerhalb der Onkologie und Hämatologie breit eingesetzt wird, und beispielsweise im Anwendungsgebiet Multiples Myelom bereits 1986 in der Literatur Erwähnung fand (Alexanian, Barlogie et al. 1986). Aufgrund der langen Historie von Dexamethason als etablierten Wirkstoff ist es nachvollziehbar dass sich, nicht zuletzt aufgrund individueller Erfahrungswerte in einzelnen onkologischen Indikationen, im zeitlichen Verlauf auch unterschiedliche Dosisschemata entwickelt und standardmäßig etabliert haben.</p> <p>Die IQWiG-Kritik kommt der indirekten Behauptung einer Off-Label-Verwendung von Dexamethason im Rahmen der Studie MM-003 gleich,</p>	<p>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) beziehungs-</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die so jedoch nicht zutreffend ist. Vielmehr handelt es sich bei den Dosisspannen laut Fachinformation von Dexamethason um Anhaltswerte bzw. Empfehlungen, jedoch nicht um verbindliche Vorgaben. Aus diesem Grund ist die Behauptung, Dexamethason sei in Studie MM-003 nicht zulassungskonform eingesetzt worden, nicht haltbar, zumal der G-BA selbst ausweislich des Herstellerdossiers Dexamethason in der verwendeten Dosierung als zielgerichtete Therapie verbindlich festgelegt hat. An diese Festlegung ist das IQWiG gebunden.</p> <p>2.2 Beträchtlicher Zusatznutzen (G-BA Beschluss, erstes Nutzenbewertungsverfahren) vs. kein Zusatznutzen (IQWiG-Bewertung, zweites Nutzenbewertungsverfahren)</p> <p>Angesichts der Orphan Drug-Regelung gemäß § 35a SGB V ist die Ausweisung eines nicht belegten Zusatznutzens bei Markteinführung nicht möglich. Ein Zusatznutzen gilt als belegt und lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist durch den G-BA festzulegen. Der BPI möchte jedoch auf den Umstand hinweisen, dass das Ergebnis des ersten und die vorliegende Dossierbewertung des IQWiG im zweiten Nutzenbewertungsverfahren zum derzeitigen Stand eine eindeutige und nicht wissenschaftlich begründbare Diskrepanz aufweisen.</p> <p>Im ersten Bewertungsverfahren wurde auf Basis der Endpunkte Mortalität, Lebensqualität und Sicherheit ein Zusatznutzen von Pomalidomid</p>	<p>weise 20 mg (bei Patienten > 75 Jahre) an Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus.</p> <p>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 Studienprotokoll waren allerdings Dosisreduktionen beim Auftreten von Dexamethason-typischen Nebenwirkungen vorgesehen.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit dem Ausmaß „beträchtlich“ beschlossen. Laut G-BA Beschluss sind hierbei keinerlei Vorbehalte gegenüber der Dosierung von Dexamethason erkennbar. Eine Zitierung der EMA verdeutlicht hierbei, dass der G-BA das Studiendesign von MM-003 für angemessen hält und hierbei auch die Dexamethason-Dosierung befürwortet („Auch die EMA hält das Studiendesign für angemessen, um einen Nutzen von der Kombination von Pomalidomid + Dexamethason versus Dexamethason zu zeigen: „The phase 3 study CC-4047-MM-003 was adequately designed to demonstrate the efficacy of pomalidomide in combination with low dose dexamethasone against an appropriate comparator (HD-Dex) in the proposed RRMM target population (EMA, 2013)“ (G-BA, S. 32)(Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2013).</p> <p>In § 7 Abs. 2 AM-NutzenV ist zudem geregelt, dass die Bewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf. Nach Auffassung des BPI ist das IQWiG an diese Vorgaben gebunden. Zudem ist das IQWiG auch an die Aussagen des G-BA aus dem ersten Beschluss zu Pomalidomid gebunden, in dem das Studiendesign explizit als angemessen zum Nachweis eines beträchtlichen Zusatznutzens angesehen wurde.</p> <p>Der BPI hält es für erforderlich, dass im Verlauf des weiteren Verfahrens von Pomalidomid auch die Ergebnisse des ersten Bewertungsverfahrens entsprechende Berücksichtigung finden, bei dem die Dosierung</p>	<p>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.</p> <p>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 therapie relevanten 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</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von Dexamethason bereits die notwendige Akzeptanz gefunden hat.</p> <p>Diesbezüglich ist auch der Kommentar des IQWiG nicht nachvollziehbar, dass keine neuen verwertbaren Studiendaten vorgelegt wurden, welche gegenüber Dexamethason eine erneute Nutzenbewertung rechtfertigen würden. Gerade für die Endpunkte Mortalität, Lebensqualität und Sicherheit, auf denen der gegenwärtige seitens des G-BA beschlossene beträchtliche Zusatznutzen von Pomalidomid basiert, hat der pU neue Daten vorgelegt.</p> <p>2.3 Evidenzlage von Dexamethason</p> <p>Das IQWiG argumentiert, dass die bessere Evidenzlage von Dexamethason als zVT gegenüber allen anderen zielgerichteten Therapien keine Rolle spielt. Dieses Argument ist für den BPI nicht nachvollziehbar. Zum einen ergibt sich aus § 6 Absatz 2 der AM-NutzenV zwangsläufig die Notwendigkeit, zugelassene Therapien mit verfügbarer Evidenz gemäß den allgemeinen Standards der evidenzbasierten Medizin adäquat zu berücksichtigen.</p> <p>Vor allem widerspricht dies jedoch den Vorgaben des G-BA, der ausdrücklich vom pU fordert, bei der Umsetzung der zVT anhand der bestverfügbaren Evidenz darzulegen, inwieweit die Behandlung mit Dexamethason eine adäquate Wahl darstellt und begründet werden kann, inwieweit Dexamethason mindestens gleichermaßen geeignet ist als</p>	<p>keine relevanten Nachteile hinsichtlich der unerwünschten Nebenwirkungen auf.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>andere zugelassene zielgerichtete Therapien. Diese Vorgaben hat der pU erfüllt.</p> <p>Nach § 6 Abs. 2 AM-NutzenV muss eine <i>„zweckmäßige Vergleichstherapie eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein ... vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.“</i></p> <p>Laut der dargelegten Recherche des pUs in Modul 3 wurde nur für Dexamethason im Anwendungsgebiet hinreichende Evidenz in Form von RCTs gefunden (siehe vorangegangener Abschnitt 1.2).</p> <p>Die Berücksichtigung der vorhandenen klinischen Evidenz gegenüber Dexamethason ist aus BPI-Sicht gerade vor dem Hintergrund unabdingbar, dass die Argumentation einer nicht zulassungskonformen Dosierung nicht haltbar ist (siehe Abschnitt 2.1).</p> <p>3. Zusatznutzen von Pomalidomid gemäß Orphan Drug-Ausweisung</p> <p>Pomalidomid + niedrigdosiertes Dexamethason hat im Jahr 2009 einen Orphan Drug-Status erhalten, der aus regulatorischer Sicht auf einem „significant benefit“ beruht. Gemäß Art. 3 Abs. 2 der Verordnung (EG)</p>	<p>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).</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nr. 847/2000 heißt es:</p> <p>„<i>‘significant benefit’ means a clinically relevant advantage or a major contribution to patient care</i>” (Kommission der Europäischen Gemeinschaften 2000).</p> <p>Somit wurde die Orphan Drug-Ausweisung auf einem erheblichen Nutzen im Sinne eines klinisch relevanten Vorteils in einer therapeutischen Situation begründet, in der keine effektiven Therapiealternativen mehr zur Verfügung stehen. Im Orphan Drug Maintenance Report von Pomalidomid heißt es diesbezüglich:</p> <p><i>“The COMP concluded that the claim of a significant benefit of Imnovid in multiple myeloma is justified because of its demonstrated effectiveness in patients whose disease did not respond to or had come back after previous treatment, including bortezomib and lenalidomide. These patients have very limited treatment options.”</i> (EMA, Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorization) (European Medicines Agency (EMA) 2014)</p> <p>Die Orphan Drug-Ausweisung von Pomalidomid erfolgte mit anderen Worten aufgrund eines erheblichen Nutzens („significant benefit“) aufgrund einer klinischen Überlegenheit von Pomalidomid gegenüber bislang zugelassenen Substanzen im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auch nach Überschreitung der Umsatzgrenze von 50 Mio. Euro hat sich am Orphan Drug-Status und der damit verbundenden Bewertung der Zulassungsbehörde von Pomalidomid nichts geändert.</p> <p>Auch vor diesem Hintergrund ist es nicht nachvollziehbar, dass Pomalidomid in der vorliegenden Nutzenbewertung vom IQWiG angesichts der vorliegenden Evidenz keinen Zusatznutzen gegenüber hochdosiertem Dexamethason attestiert bekommen hat, zumal sich die Datenlage nicht geändert, und einzelne Daten aus Studie MM-003 sich vielmehr sogar noch weiter zugunsten von Pomalidomid verbessert haben.</p> <p>Auch an dieser Stelle möchte der BPI noch einmal darauf hinweisen, dass gemäß § 7 Abs. 2 AM-NutzenV die Bewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf.</p> <p>4. Zusammenführung der Patientengruppen 1 und 2</p> <p>Angesichts der IQWiG-Nutzenbewertung, der Relevanz von Patientengruppe 1 sowie der nachrangigen quantitativen Bedeutung von Patientengruppe 2 („Patienten, die nicht für eine zielgerichtete Therapie in Frage kommen“) sollte aus Sicht des BPI eine Zusammenlegung der beiden Patientengruppen erfolgen.</p> <p>Im oben genannten Punkt 3 wurde bereits darauf hingewiesen, dass</p>	<p>der Behandlung der Erkrankung als beträchtlich ein.</p> <p>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 therapielevanten 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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aus BPI-Sicht für Patientengruppe 1 die Evidenz aus der klinischen Studie MM-003 herangezogen und einer Übertragbarkeit auf die gesamte Zielpopulation seitens des G-BA stattgegeben werden sollte. Der pU legt in seinem Nutzendossier glaubhaft dar, dass so gut wie alle Multiple Myelom-Patienten eine zielgerichtete Therapie bekommen. Die Gruppe derjenigen Patienten, die keine zielgerichtete Therapie bekommen kann, ist hingegen vernachlässigbar gering.</p> <p>Auch ist die Argumentation des pU nachvollziehbar, dass ein direkter Vergleich von Pomalidomid gegenüber Best Supportive Care (BSC) im Rahmen einer Phase III-Studie nicht sinnvoll gewesen wäre, da Pomalidomid ja eben gerade zielgerichtet wirkt, und daher für eine andere Zielgruppe an Patienten bestimmt ist als BSC. Demzufolge war es das vorrangige Ziel von Studie MM-003, Pomalidomid als zielgerichtete Therapie zu untersuchen. Demnach wurden explizit Patienten in Studie MM-003 eingeschlossen, die noch für eine zielgerichtete Therapie in Frage kommen. Auch die nachfolgende Zulassung von Pomalidomid ist eindeutig auf diese Zielsetzung ausgerichtet. Umgekehrt wäre es auch unethisch gewesen, Patienten die noch für eine zielgerichtete Therapie wie Pomalidomid geeignet wären, in einen BSC-Arm zu randomisieren.</p> <p>Aus Sicht des BPI erscheint eine Unterteilung der Patienten aus oben genannten Gründen daher nicht sinnvoll, da eine unterschiedliche Betrachtungsweise medizinisch nicht sinnvoll ist und auf die Versorgungs-</p>	<p>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, wie folgt zu fassen:</p> <p>In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel,</p> <ul style="list-style-type: none">- eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. <p>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.</p> <p>Diese Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die</p>

Stellungnehmer: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
situation der Patienten keine Auswirkungen hätte.	Durchführung einer erneuten Dossierbewertung nicht erforderlich.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Alexanian, R., B. Barlogie and D. Dixon (1986). "High-Dose Glucocorticoid Treatment of Resistant Myeloma." Annals of Internal Medicine **105**: 8-11.
2. Deutscher Bundestag (2013). Beschlussempfehlung und Bericht des Ausschusses für Gesundheit (14. Ausschuss). Drucksache 17/13770 17. Wahlperiode.
3. European Medicines Agency (EMA) (2014). Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation - Imnovid (pomalidomide) for the treatment of multiple myeloma.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - 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. Berlin, Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).
5. Kommission der Europäischen Gemeinschaften (2000). VERORDNUNG (EG) Nr. 847/2000 DER KOMMISSION vom 27. April 2000 zur Festlegung von Bestimmungen für die Anwendung der Kriterien für die Ausweisung eines Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden und von Definitionen für die Begriffe „ähnliches Arzneimittel“ und „klinische Überlegenheit“. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften. L103/5.

5.5 Stellungnahme Professor Weisel und Professor Goldschmidt

Datum	21. Januar 2016
Stellungnahme zu	Pomalidomid/Imnovid®
Stellungnahme von	<p>Prof. Dr. med. Katja Weisel <i>Universitätsklinik Tübingen Medizinische Klinik II Otfried-Müller-Straße 10 72076 Tübingen katja.weisel@med.uni-tuebingen.de</i></p> <p>Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt <i>Universitätsklinik Heidelberg Medizinische Klinik V Im Neuenheimer Feld 410 69120 Heidelberg Hartmut.Goldschmidt@med.uni-heidelberg.de</i></p> <p>als Sachverständige der medizinischen Wissenschaft</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pomalidomid (Imnovid®) wurde am 5.8.2013 durch die europäische Arzneimittelbehörde (EMA) für die Europäische Union in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms nach mindestens 2 vorangegangenen Therapielinien und Anwendung von Bortezomib und Lenalidomid sowie fehlendem Ansprechen auf die vorangegangene Therapie zugelassen. Dem voraus ging die Zulassung der Substanz in gleicher Kombination und Indikation durch die U.S. amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) am 8.2.2013. Am 18.3.2011 wurde der erste Patient in die MM-003 Studie eingeschlossen, auf deren Grundlage die Zulassung der europäischen Arzneimittelbehörde erfolgte und die Grundlage der Nutzenbewertung ist (San Miguel <i>et al.</i>, 2013). Seit dieser Zeit steht den behandelnden Ärzten die Substanz, zunächst im Rahmen der klinischen Studie, und seit September 2013 für nun mehr als 2 Jahre im klinischen Alltag zur Verfügung und ist fester Bestandteil der Behandlung rezidivierter und refraktärer Myelompatienten geworden. Gegenwärtig erhalten Patienten mit Multiplem Myelom Bortezomib- und/oder Lenalidomid-haltige Therapien in der ersten und zweiten Therapielinie. In allen nachfolgenden Therapiesituationen werden auch weiterhin effektive Therapiemöglichkeiten benötigt. Meist befinden sich die Patienten in dieser Therapiesituation in einem relativ guten Allgemeinzustand, der eine zielgerichtete Systemtherapie ermöglicht und bei erneuter Myelomkontrolle einen Überlebensgewinn bei selbstständiger Lebensführung erlaubt. Ist eine gezielte Behandlung nicht möglich oder spricht die Erkrankung auf die gewählten Substanzen nicht an, bedeutet das für einen Myelompatienten einen signifikanten und dann in der Regel irreversiblen Verlust der Lebensqualität mit ausgedehnter Schmerzsymptomatik, Transfusions-</p>	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>abhängigkeit oder ein Nierenversagen bis hin zur Dialysepflicht.</p> <p>Für keine der außer Pomalidomid in Deutschland zugelassenen Substanzen für die Therapie des rezidivierten Multiplen Myeloms nach Behandlung mit Bortezomib und Lenalidomid liegen prospektive, randomisierte Phase III Studien vor. Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (PomDex) hat in der MM-003 Studie einen signifikanten Vorteil im progressionsfreien und auch im Gesamtüberleben gegenüber einer Salvage-Therapie mit hochdosiertem Dexamethason (hiDex) als Monotherapie gezeigt (San Miguel <i>et al.</i>, 2013). Diese Ergebnisse festigten sich nach einer längeren Nachbeobachtung und zeigen somit eine hohe Konsistenz (Dimopoulos <i>et al.</i>, 2015). Es bestätigte sich nach einer medianen Nachbeobachtung von 15,4 Monaten der signifikante Vorteil im progressionsfreien Überleben (PFS) mit 4,0 (PomDex) versus 1,9 Monaten (hiDex) (HR, 0.50; P<0.001) und auch im Gesamtüberleben (OS) mit 13,1 versus 8,1 Monaten (HR, 0.72; P=0.009). Der Gesamtüberlebensvorteil wurde trotz einer „cross-over“ Rate von 56% der Patienten erreicht. In der Phase IIIB MM-010 Studie zur Anwendung von Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason in gleicher Indikation wurden an einer höheren Patientenzahl (n=604) nahezu identische Ergebnisse hinsichtlich der Ansprechrate (Gesamtansprechen, ORR, 35%), des PFS mit 4,2 Monaten und des OS mit 11,9 Monaten erreicht (Dimopoulos <i>et al.</i>, ASH 2014, Abstract Nr. 80). Weitere publizierte Ergebnisse aus der MM-003 Studie zeigen einen Vorteil für Pomalidomid/Dexamethason im Vergleich zu dem Dexamethason-Standardarm hinsichtlich einer verbesserten und verlängert verbesserten Lebensqualität, die in der Zulassungsstudie als sekundärer Endpunkt evaluiert wurde (Song <i>et al.</i>, 2015; Weisel <i>et al.</i>, 2015). In keiner der durchgeführten Analysen nach einer längeren Nachbeobachtung gab es Signale hinsichtlich neuer oder erst nach längerem Zeitraum aufgetretener Toxizitäten. Auch die europäische Arzneimittelbehörde bestätigt in ihrer</p>	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2015 veröffentlichen Zusammenfassung über die Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms mit Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason den signifikanten Nutzen für diese Substanz in der genannten Indikation (Hanaizi <i>et al.</i>, 2015). In dem in der Publikation dargelegten „Benefit-Risk-Assesment“ heißt es, dass Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des PFS und des OS im Vergleich zum adäquaten Komparator Dexamethason zeigt. Die Behörde weist darüber hinaus darauf hin, dass ein signifikanter Vorteil bei Patienten sichtbar war, die refraktär auf mehrere Therapielinien waren und/oder die zuvor eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Darüber hinaus wird herausgehoben, dass Pomalidomid keine Kreuzresistenz zu anderen immunmodulierenden Substanzen zeigt und dass trotz Dosisreduktion von Dexamethason bei Patienten, die älter als 75 Jahre waren, der signifikante Vorteil hinsichtlich PFS und OS auch in der älteren Patientengruppe gezeigt wurde. Bezüglich möglicher Komparatoren in dieser Indikation kommt die EMA zu dem Ergebnis, dass alleinig die Monotherapie mit Carfilzomib in gleicher Indikation eine vergleichbare Effektivität aufweist, aber derzeit für die EU in dieser Indikation über keine Zulassung verfügt. Carfilzomib ist seit November 2015 in Europa nur in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für Patienten mit Multiplem Myelom zugelassen, die mindestens eine Therapielinie erhalten haben. In der Monotherapie des rezidivierten und refraktären Myeloms ist die Substanz nur durch die FDA zugelassen. In der genannten Publikation bemerkt die EMA weiterhin, dass der breitere Einsatz von Pomalidomid, insbesondere in Kombinationen in der Myelomtherapie erwartet wird und verweist hier auf die Expertenmeinungen (Hanaizi <i>et al.</i>, 2015).</p> <p>Sämtliche der dargestellten publizierten Ergebnisse finden unserer Erfahrung nach im klinischen Alltag eine uneingeschränkte Übersetzung. Wir sehen, dass mit der Therapie aus Pomalidomid/Dexamethason un-</p>	

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

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sere Patienten zu einem hohen Anteil ein Therapieansprechen oder eine klinische Stabilisierung der Myelomerkrankung zeigen und bei guter Lebensqualität und durch die orale Formulierung gegebener großer Unabhängigkeit von der behandelnden Institution ihr Leben gestalten können. Langzeitnebenwirkungen oder unerwartete Nebenwirkungen wurden nicht beschrieben oder gemeldet. Unsere GMMG Studiengruppe hat mit der GMMG-PERSPECTIVE Studie (EudraCT No: 2013-003678-29) eine Investigator-initiierte Studie zu Pomalidomid-basierter Therapie rezidivierter und refraktärer Myelompatienten durchgeführt; die Rekrutierung der Studie ist bereits abgeschlossen. Dies unterstreicht, für wie wichtig und bereichernd wir Pomalidomid in der Myelomtherapie einschätzen.</p> <p>Als wissenschaftliche Sachverständige konnten wir die Bewertung der Substanz durch den Gemeinsamen Bundesausschuss im Jahr 2014 mit einem „beträchtlichen Zusatznutzen“ uneingeschränkt begrüßen. An dieser Einschätzung hat sich mit nun längerer Anwendung von Pomalidomid im klinischen Alltag keine Änderung ergeben, wir sehen, wie oben dargelegt, die Daten positiv bestätigt.</p> <p>Als wissenschaftliche Sachverständige sehen wir es jedoch aufgrund der vorliegenden und hier dargestellten Ergebnisse, insbesondere bestätigt in der veröffentlichten wissenschaftlichen Publikation der europäischen Arzneimittelbehörde, als befremdlich und auch bedauerlich an, dass das IQWiG aus rein methodischen Gründen zu einer sehr differenter Einschätzung kommt und in seiner Stellungnahme den Zusatznutzen als nicht vorhanden bewertet.</p> <p>Im Folgenden werden wir im Detail auf diese Begründung eingehen:</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 4, Z. 4-15	<p>Anmerkung:</p> <p>Aus Sicht der wissenschaftlichen Sachverständigen ist die MM-003 Studie für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet. Das im Vergleichsarm allen Patienten verabreichte einheitliche Regime aus hochdosiertem Dexamethason entspricht nach wissenschaftlicher und evidenzbasierter Grundlage vollständig der adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, insbesondere im vorliegenden Anwendungsgebiet (Patienten die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind). Die Anwendung von hochdosiertem Dexamethason im Vergleichsarm entspricht einer für alle Patienten der Zielpopulation geeigneten, zielgerichteten Therapie nach Maßgabe des Arztes, ist somit ein standardisiertes, in klinischen Prüfungen evaluiertes, international und von den Arzneimittelbehörden anerkanntes sowie in mehrfachen Zulassungsstudien in gleicher Indikation angewandtes Salvagetherapieregime im Sinne einer zielgerichteten Myelomtherapie.</p> <p>Auch die Zulassung von Bortezomib und Lenalidomid, Substanzen, durch die wissenschaftlich nachgewiesen die nachhaltige Verbesserung der Prognose von Myelompatienten und die Verbesserung des Gesamtüberlebens im Bereich mehrerer Jahre</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>erreicht wurde (Auner <i>et al.</i>, 2015; Kumar <i>et al.</i>, 2014), wurde aufgrund klinischer Prüfungen, die den gleichen Vergleichsarm wie die MM-003 Studie wählten, erreicht (Dimopoulos <i>et al.</i>, 2007; Richardson <i>et al.</i>, 2005; Weber <i>et al.</i>, 2007). Hochdosiertes Dexamethason als standardisierte, zielgerichtete und für alle Patienten der Zielpopulation geeignete Salvagetherapie wurde seit den 1980er Jahren fest in der Myelomtherapie etabliert. In einer Vergleichsstudie mit dem damals als Standardtherapie eingesetzten Polychemotherapie regime bestehend aus Vincristin, Adriamycin und Dexamethason (VAD), in dem Dexamethason in der gleichen Dosierung wie im VAD-Regime (und auch wie im Standardarm der MM-003 Studie) eingesetzt wird, zeigte bei rezidierten Myelompatienten eine Äquipotenz der VAD-Therapie gegenüber der Monotherapie mit hochdosiertem Dexamethason (Alexanian <i>et al.</i>, 1986). In einer weiteren Publikation aus dem Jahr 1992 wurde hochdosiertes Dexamethason als äquipotent zu VAD in der Primärtherapie des Multiplen Myeloms beschrieben und somit als zu favorisierendes Regime für die Erstbehandlung bezeichnet (Alexanian <i>et al.</i>, 1992). Auch hier war Dexamethason in gleicher Dosierung wie in der VAD-Polychemotherapie als in der Dosis standardisiertes zytostatisches Therapie regime appliziert worden. Mit der Einführung der ersten der sogenannten „neuen Substanzen“, Thalidomid, in die Myelomtherapie wurde eine Phase III Studie durchgeführt, die</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 als Standardvergleichsarm ebenfalls in der Primärtherapie gegen Thalidomid und Dexamethason prüfte (Rajkumar <i>et al.</i>, 2006). In der Zulassungsstudie für Bortezomib wird die Verwendung von hochdosiertem Dexamethason als Standardarm für die Behandlung des rezidivierten und refraktären Myeloms in der Diskussion der Daten von den Autoren explizit herausgestellt: <i>„High-dose Dexamethasone was considered by the investigators and the regulatory agencies to be the best drug for comparison...High-dose dexamethasone is widely used in North America and Europe for relapsed myeloma and has been the drug used for comparison in several large studies for newly diagnosed myeloma“</i> (Richardson <i>et al.</i>, 2005). Keine der weiteren, auch heute zugelassenen Substanzen für die Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms wurde in der Dosis standardisiert in einer größeren Patientengruppe geprüft als hochdosiertes Dexamethason. In der Vorbereitung der MM-003-Studie wurden die Leiter der klinischen Prüfung der verschiedenen teilnehmenden Nationen ob des zu diesem Zeitpunkt gültigen Standardregimes für die Behandlung der hier in der Prüfung eingeschlossenen Patientenpopulation befragt. Konsens der Myelomtherapeuten war es, erneut als Standardarm hochdosiertes Dexamethason zu wählen. In diese Entscheidung floss ein, dass gerade für diese Substanz eine sehr hohe und breite Evidenz bezüglich Dosis, Therapieregime, Wirksamkeit und Sicher-</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>heit vorliegt. Auch die europäische Arzneimittelbehörde hat hochdosiertes Dexamethason explizit für diese Zulassungsstudie als Standardarm vorgeschlagen. Wie im allgemeinen Teil dieser Stellungnahme bereits hervorgehoben, hat die Behörde dies auch in der eigenen Veröffentlichung zur Bewertung der Daten zu Pomalidomid nochmals betont, wobei es in der Zusammenfassung lautet: <i>„Pomalidomide is used in combination with low-dose Dexamethasone in the relapsed and refractory MM population at the proposed posology has been shown to be superior to the acceptable comparator high-dose dexamethasone in terms of PFS and overall survival“</i>.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: <u>Diese Studie ist für die Ableitung des Zusatznutzens von Pomalidomid geeignet.</u> Die Studie MM-003 ist eine vom pU gesponserte, randomisierte, aktiv kontrollierte, offene Zulassungsstudie. In der Studie wurde Pomalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason mit hochdosiertem Dexamethason verglichen. <u>Die Studie ist zur Ableitung des Zusatznutzens von Pomalidomid geeignet, da das im Vergleichsarm allen Patienten verabreichte Regime aus hochdosiertem Dexamethason einer adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht.</u></p>	<p>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.</p> <p>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</p>

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
		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.
S. 4, Z.16-18	Anmerkung: In der Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen ist es üblich, Medikamente auch in anderer Dosierung und Sequenz anzuwenden, als diese in der Fachinformation angegeben sind, insbesondere, wenn es sich um Medikamente handelt, die sehr breit in der Anwendung eingesetzt werden oder wenn diese schon sehr lange für die Anwendung in einer spezifischen Indikation zugelassen sind. Hier erfolgt dann üblicherweise keine Zulassungserweiterung, wenn sich Dosis und Dosisintervall ändern oder wenn eine seltene Indikation hinzukommt. So z.B. beläuft sich die Zulassung von Cyclophosphamid in der Fachinformation auf folgende Dosierung für das Multiple Myelom: „1000 mg/m ² KOF Cyclophosphamid i. v. an Tag 1 in Kombination mit Prednison; Wiederholung: alle 3 Wochen. Als Beispiel einer Polychemotherapie, die sich beim Plasmozytom als wirksam erwiesen hat, wird im Folgenden das sogenannte	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>„VBMCP-Protokoll“ angegeben: 400 mg/m² KOF Cyclophosphamid i. v. an Tag 1 in Kombination mit Melphalan, Carmustin, Vincristin, und Prednison; Wiederholung: alle 5 Wochen“. Das VMBC-Protokoll wird z.B. in der Therapie des Multiplen Myeloms nicht mehr eingesetzt. Die hingegen in der täglichen Praxis häufig angewandte, deutlich höhere Dosis von 2000 mg/m² Cyclophosphamid an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zur Stammzellmobilisierung ist in der Fachinformation als Dosierungsempfehlung nie aufgeführt worden. Bei Dexamethason allerdings besteht die zusätzliche Besonderheit, dass es nie in seiner zytostatischen Funktion zur Behandlung des Multiplen Myeloms, sondern nur generell als Begleit- und Supportivtherapie für die gesamte Bandbreite maligner Erkrankungen aufgeführt wurde. Daher fehlt die standardisierte Dexamethason-Stoßbehandlung, wie sie – wie oben dargelegt seit den 1980er Jahren als standardisiertes zytostatisches Regime für das Multiple Myelom eingesetzt wird, im Text der Fachinformation. Dies kann und darf aber nicht zur Folge haben, dass ein Evidenz-basiertes Regime nicht als Standardtherapie eingesetzt werden darf und auch als solches nicht anerkannt wird. Die Trennung des Einsatzes von Dexamethason als Zytostase und als Supportiv- und oder Begleittherapie muss streng und konsequent erfolgen und darf nicht vermischt werden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Die Anwendung von Dexamethason im Standardarm entsprach der beim Multiplen Myelom in einer Vielzahl klinischer Studien eingesetzten, in Dosis und Sequenz standardisierten sowie in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit evidenten Salvagetherapie.</u></p>	<p>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.</p> <p>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 Studienprotokoll waren allerdings Dosisreduktionen beim Auftreten von Dexamethason-typischen Nebenwirkungen vorgesehen.</p>
S. 9, Z. 10- 21	<p>Der Verweis, dass Dexamethason auf Prednison/Prednisolon umgestellt werden sollte, ist wissenschaftlich nicht angebracht. Es muss, wie oben angeführt, unterschieden werden, ob Dexamethason (wie in der MM-003 Studie und anderen zitierten klinischen Studien) als Zytostatikum im Rahmen einer standardisierten zytostatischen Therapie oder als Begleit-oder Supportivtherapie eingesetzt wird. Wird Dexamethason als Zytostatikum eingesetzt, handelt es sich um eine zielgerichtete Therapie, dann wird die Therapie entsprechend der gültigen Leitlinien bzw. gülti-</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>gen klinischen Praxis in Dosierung und Sequenz an Nebenwirkungen adaptiert, aber es findet kein Wechsel der als Zytostase genutzten Substanz statt. Der in der Zytostase genutzte pulsweise Einsatz der Substanz hat den Sinn, dass die Nebennierensuppression minimiert wird, da in den Dexamethason-freien Tagen die Nebenniere ihre Funktion wiederaufnimmt. Dies ist z.B. auch daran zu erkennen, dass solche pulsweisen Therapien oder „Stoßtherapien“ kein Ausschleichen des Steroids erfordern. Ein Wechsel von Dexamethason, wenn als Salvagetherapie genutzt, auf ein anderes Steroidpräparat entspräche einem Wechsel auf ein neues Therapieregime und somit dem Wechsel auf eine neue Therapielinie in der Behandlung der malignen Erkrankung. Der Zulassungstext für Dexamethason und somit auch die Empfehlungen der Fachinformation beziehen sich aber <u>isoliert</u> auf den Einsatz zur Begleit- und Supportivtherapie. Setzt man Dexamethason in diese Indikation ein und nicht als Salvagetherapie ist es medizinisch selbstverständlich, dass aufgrund der dann häufig gewählten täglichen Dosierung in einem gewissen Zeitrahmen in Abhängigkeit vom Erkrankungsverlauf eine Umstellung auf ein anderes Steroidpräparat erfolgt, um Nebenwirkungen einzusparen. Dies findet aber ausschließlich im Bereich der nicht-zielgerichteten Therapie statt und darf daher mit dem Einsatz von Dexamethason als Zytostatikum nicht verwechselt werden.</p>	

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

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	Vorgeschlagene Änderung: <u>Dieser Absatz sollte entfallen.</u>	Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Literaturverzeichnis

- Alexanian, R., Barlogie, B. & Dixon, D. (1986). High-dose glucocorticoid treatment of resistant myeloma. *Annals of internal medicine* **105**, 8-11.
- Alexanian, R., Dimopoulos, M. A., Delasalle, K. & Barlogie, B. (1992). Primary dexamethasone treatment of multiple myeloma. *Blood* **80**, 887-890.
- Auner, H. W., Szydlo, R., Hoek, J., Goldschmidt, H., Stoppa, A. M., Morgan, G. J., Moreau, P., Attal, M., Marit, G., Russell, N., Brune, M., Cook, G., Sonneveld, P., Schonland, S., Garderet, L. & Kroger, N. (2015). Trends in autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma in Europe: increased use and improved outcomes in elderly patients in recent years. *Bone marrow transplantation* **50**, 209-215.
- 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., Olesnyckij, M., Yu, Z., Patin, J., Zeldis, J. B., Knight, R. D. & Multiple Myeloma Study, I. (2007). Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *The New England journal of medicine* **357**, 2123-2132.
- Dimopoulos, M. A., Weisel, K. C., Song, K. W., Delforge, M., Karlin, L., Goldschmidt, H., Moreau, P., Banos, A., Oriol, A., Garderet, L., Cavo, M., Ivanova, V., Alegre, A., Martinez-Lopez, J., Chen, C., Spencer, A., Knop, S., Bahlis, N. J., Renner, C., Yu, X., Hong, K., Sternas, L., Jacques, C., Zaki, M. H. & San Miguel, J. F. (2015). Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. *Haematologica* **100**, 1327-1333.
- Hanaizi, Z., Flores, B., Hemmings, R., Camarero, J., Sancho-Lopez, A., Salmonson, T., Gisselbrecht, C., Laane, E. & Pignatti, F. (2015). The European medicines agency review of pomalidomide in combination with low-dose dexamethasone for the treatment of adult patients with multiple myeloma: summary of the scientific assessment of the committee for medicinal products for human use. *The oncologist* **20**, 329-334.
- Kumar, S. K., Dispenzieri, A., Lacy, M. Q., Gertz, M. A., Buadi, F. K., Pandey, S., Kapoor, P., Dingli, D., Hayman, S. R., Leung, N., Lust, J., McCurdy, A., Russell, S. J., Zeldenrust, S. R., Kyle, R. A. & Rajkumar, S. V. (2014). Continued improvement in survival in multiple myeloma: changes in early mortality and outcomes in older patients. *Leukemia* **28**, 1122-1128.
- Rajkumar, S. V., Blood, E., Vesole, D., Fonseca, R., Greipp, P. R. & Eastern Cooperative Oncology, G. (2006). Phase III clinical trial of thalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone alone in newly diagnosed multiple myeloma: a clinical trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* **24**, 431-436.
- Richardson, P. G., Sonneveld, P., Schuster, M. W., Irwin, D., Stadtmaier, E. A., Facon, T., Harousseau, J. L., Ben-Yehuda, D., Lonial, S., Goldschmidt, H., Reece, D., San-Miguel, J. F., Blade, J., Boccadoro, M., Cavenagh, J., Dalton, W. S., Boral, A. L., Esseltine, D. L., Porter, J. B., Schenkein, D., Anderson, K. C. & Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions, I. (2005). Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England journal of medicine* **352**, 2487-2498.
- San Miguel, J., 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. (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. *The lancet oncology* **14**, 1055-1066.
- Song, K. W., Dimopoulos, M. A., Weisel, K. C., Moreau, P., Palumbo, A., Belch, A., Schey, S., Sonneveld, P., Sternas, L., Yu, X., Amatya, R., Monzini, M. S., Zaki, M., Jacques, C. & San Miguel, J. (2015).** Health-related quality of life from the MM-003 trial of pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma. *Haematologica* **100**, e63-67.
- 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., Olesnyckj, M., Zeldis, J. B., Knight, R. D. & Multiple Myeloma Study, I. (2007).** Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *The New England journal of medicine* **357**, 2133-2142.
- Weisel, K., Dimopoulos, M., Song, K. W., Moreau, P., Palumbo, A., Belch, A., Schey, S., Sonneveld, P., Sternas, L., Yu, X., Amatya, R., Gibson, C. J., Zaki, M., Jacques, C. & San Miguel, J. (2015).** Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia* **15**, 519-530.

5.6 Stellungnahme der Takeda GmbH

Datum	22.01.2016
Stellungnahme zu	Pomalidomid / Imnovid®
Stellungnahme von	Takeda GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>S. 7, Z. 15-20</p> <p>S. 8, Z. 7 –</p> <p>S. 9, Z. 29</p>	<p>Anmerkung:</p> <p>Das Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) schließt die Studie CC-4047-MM-003 aus zweierlei Gründen nicht in die Nutzenbewertung ein:</p> <p>A) Keine Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>B) Verabreichung von Dexamethason nicht gemäß der laut Fachinformation von Dexamethason empfohlenen Dosierung</p> <p>Zu beiden Aspekten wird seitens Takeda wie folgt Stellung genommen:</p> <p>A)</p> <p>Pomalidomid wurde 2013 als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gemäß Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen. Die Zulassung von Pomalidomid als Orphan Drug wurde auf Basis der Ergebnisse der Zulassungsstudie CC-4047-MM-003 erteilt, in der hochdosiertes Dexamethason (HD-Dex) explizit als geeigneter Komparator (in dieser Behandlungssituation mit unzureichenden therapeutischen Optionen) von der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) akzeptiert wurde.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Der Feststellung des IQWiG, die Behandlung mit HD-Dex, wie es in der zur Zulassung als Orphan Drug führenden Studie angewandt worden ist, stelle keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes“ dar, kann daher nicht gefolgt werden.</p> <p>Im Bewertungsbericht der EMA (EPAR, European Public Assessment Report) zu Pomalidomid ist ausgeführt:</p> <p><i>“The phase 3 study CC-4047-MM-003 was adequately designed to demonstrate the efficacy of pomalidomide in combination with low dose dexamethasone against an appropriate comparator (HD-Dex) in the proposed RRMM [relapsed/refractory Multiple Myeloma] target population.” [1]</i></p> <p><i>„Pomalidomide in combination with low dose dexamethasone has been shown to be superior to high dose dexamethasone with a clinically meaningful improvement in PFS [progression-free survival] and survival in MM [Multiple Myeloma] patients who have failed lenalidomide and bortezomib. This patient population has very limited treatment options.” [1]</i></p> <p>Die Aussage des IQWiG, der pharmazeutische Unternehmer habe in seinem Dossier nicht dargelegt, dass die Therapie mit hochdosiertem Dexamethason für die Patienten der Studienpopulation als eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie anzusehen sei [2], geht insoweit fehl. Denn ihr steht die oben zitierte Aussage der Zu-</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>lassungsbehörde aus dem Bewertungsprotokoll entgegen, wonach hochdosiertes Dexamethason „<i>ein[en] geeigneter[geeigneten] Komparator in der vorgeschlagenen RRMM Zielpopulation</i>“ darstellt. Das Bewertungsprotokoll ist gemäß § 4 Abs. 6 Satz 1 AM-NutzenV Bestandteil des Dossiers, sodass ein Vortrag des pharmazeutischen Unternehmers sehr wohl vorliegt. Es wäre denkbar, dass die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht für alle Patienten der Zielpopulation von Pomalidomid als die patientenindividuelle zielgerichtete Therapie anzusehen ist. Dass diese jedoch nicht einmal einen adäquaten Vergleich für diejenigen Patienten darstellen soll, welche nach patientenindividueller Entscheidung des Arztes HD-Dex erhalten, ist nicht nachvollziehbar.</p> <p>So schreibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in seiner Dossierbewertung zu Panobinostat, dass „[...] <i>die Therapieplanung für Menschen mit Multiplem Myelom, die vom Anwendungsgebiet [von Panobinostat] umfasst sind, individuell abhängig von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens [ist]. Für die internationale und multizentrische Studie PANORAMA-1 ist es dennoch gelungen, eine ausreichend große Stichprobe für ein einheitliches Therapieschema zu rekrutieren</i>“ [3]. Aufgrund der Ähnlichkeit der zugelassenen Anwendungsgebiete von Panobinostat und Pomalidomid lässt sich dieser Umstand auf die zweckmäßige Vergleichstherapie von Pomalidomid übertragen: Auch für die randomisierte, aktiv kontrollierte Studie (CC-4047-MM-003) konnten ausreichend Patienten für HD-Dex rekrutiert werden</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>(n = 153), so dass angenommen werden kann, dass die beteiligten Prüfarzte die Therapie für (patientenindividuell) geeignet befanden. Ein positives Votum der Ethikkommission, welches für die Durchführung einer solchen Zulassungsstudie notwendig ist, unterstreicht dass die Wahl von HD-Dex als Komparator für die eingeschlossenen Patienten auch ethisch vertretbar war. Die Tatsache, dass es sich bei der Studie CC-4047-MM-003 um eine offene Studie handelte, in der jedem teilnehmendem Prüfarzt und Patient bekannt war, dass mit HD-Dex therapiert wird, bestärkt diese Einschätzung.</p> <p>Die gesetzliche Regelung, nach der für Orphan Drugs der Zusatznutzen als durch die Zulassung belegt gilt, berücksichtigt seltene Erkrankungen insbesondere als eine spezifische Behandlungssituation, für die das zu bewertende Arzneimittel das erste und einzige zugelassene Produkt darstellt und eine zweckmäßige Vergleichstherapie nicht abschließend festgelegt werden kann. <i>„Ein Vergleich kann dann nur gegenüber einer Nichtbehandlung dieser Erkrankung und deren Folgen durchgeführt werden. Ein insoweit festgestellter Nutzen ist wegen der Alternativlosigkeit einem Zusatznutzen gleichzustellen“</i> [4]. Dies trifft auch für Pomalidomid in der nunmehr vorliegenden Situation zu, in der das Arzneimittel mit dem Wirkstoff gegenüber einer durch den G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie beurteilt wird. Das Anwendungsgebiet bezieht sich auf Patienten, die nicht nur die Therapiestandards Lenalidomid und Bortezomib bereits erhalten haben, sondern auf die letzte Behandlung auch nicht angesprochen haben, also refraktär waren. Für die-</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>Der im Vergleichsarm der Zulassungsstudie verwendete Kompara-</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 Patienten gab es vor Zulassung von Pomalidomid keine Therapie, die im Sinne einer zweckmäßigen Vergleichstherapie eher geeignet gewesen wäre als HD-Dex. Auch heute noch ist die von Pomalidomid adressierte Zielpopulation eine schwierig zu behandelnde Population, für die neben Pomalidomid kaum therapeutische Optionen auf Basis wissenschaftlicher Evidenz existieren. Dies spiegelt sich auch in der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie wider, denn auch hier wird auf eine konkrete Benennung einer spezifischen Therapie verzichtet und lediglich auf die „zielgerichtete“ Therapie abgestellt, die im Gegensatz zur palliativen Therapie mit dem Ziel einer Krankheitskontrolle einhergeht [2].</p> <p>Die Überschreitung der 50 Millionen-Euro-Umsatzschwelle durch ein orphan drug darf nicht zum Ausschluss der für die Zulassung als solches zugrundeliegenden Evidenz führen, auch wenn für die vorhandene Evidenz andere (strengere) Bewertungsmaßstäbe gerechtfertigt sein mögen.</p> <p>B)</p> <p>Die Angabe der empfohlenen Dexamethason-Dosierung laut Fachinformation bezieht sich auf die Palliativtherapie maligner Tumore und nicht auf eine zielgerichtete Behandlung mit dem Ziel einer Krankheitskontrolle, wie der G-BA für Patientenpopulation 1 benannt hat [2, 5]. Diese Dosierungsempfehlung gilt ausdrücklich</p>	<p>tor 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>nur, soweit nicht anders verordnet wurde. Für die Erkrankung rezidiviertes und refraktäres Multiples Myelom sieht die Fachinformation schon keine Dosisempfehlung vor; hier ist die Höhe der Dosierung abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten auf die Therapie [5].</p> <p>Die Dosierung 40 mg Dexamethason an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20 eines 28-tägigen Zyklus (HD-Dex) entspricht der Dexamethason-Dosierung, wie sie im Sinne einer zielgerichteten Therapie auch als Vergleichsarm der Zulassungsstudien zu Bortezomib und Lenalidomid gewählt und von der EMA als geeignet befunden worden ist [6-8]. Die niedriger dosierte Dexamethason-Gabe von 40 mg an den Tagen 1, 8, 15 und 22 des 28-tägigen Therapiezyklus etablierte sich erst, nachdem 2010 die klinischen Vorteile gegenüber der höheren Dexamethason-Dosierung von Rajkumar et al. berichtet worden sind [9]. Diese klinische Studie bestätigte, dass die niedrig-dosierte, wöchentliche Gabe von 40 mg Dexamethason in Bezug auf die Wirksamkeit der höher dosierten Standard-Dosierung (40 mg an den Tagen 1–4, 9–12 und 17–20) nicht unterlegen war, jedoch mit einem signifikant geringeren Schadenspotenzial für die Patienten einherging [9]. Die Tatsache, dass die Europäische Arzneimittel-Zulassungsbehörde EMA diese Studie und den verwendeten „geeigneten“ Komparator HD-Dex für ihre Zulassungsentscheidung als Orphan Drug akzeptierte [1, 10], legt die Vermutung nahe, dass zum Zeitpunkt der Rajkumar-Veröffentlichung 2010 bereits eine Zustimmung der EMA zum Vergleichsarm HD-Dex vorlag, und</p>	<p>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.</p> <p>Im Kontrollarm wurde Dexamethason zwar in gleicher Dosierung,</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>diese von der EMA im Rahmen der Beratung noch nicht berücksichtigt werden konnte. 2015 wurde im Rahmen der EMA-Zulassungsentscheidung zu Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason zur Behandlung des bisher unbehandelten Multiplem Myeloms diese neue Evidenz zur niedrigdosierten Dexamethason-Therapie berücksichtigt, die sich entsprechend auch in der Fachinformation zu Lenalidomid wiederfindet [8].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der in der randomisierten, aktiv kontrollierten, offenen Zulassungsstudie zu Pomalidomid (CC-4047-MM-003) verwendete Komparator sollte im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anerkannt werden. Die Studie darf nicht aufgrund der Dosierung unberücksichtigt bleiben.</p> <p>Die Ergebnisse der randomisierten, aktiv kontrollierten, offenen Zulassungsstudie CC-4047-MM-003 sollten in der Nutzenbewertung von Pomalidomid durch den G-BA berücksichtigt werden.</p>	<p>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 Studienprotokoll waren allerdings Dosisreduktionen beim Auftreten von Dexamethasontypischen Nebenwirkungen vorgesehen.</p> <p>Siehe obige Ausführungen.</p>

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency, *European Public Assessment Report (EPAR) Pomalidomide Celgene, Procedure No. EMA/CHMP/427059/2013*. 2013.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, *Pomalidomid – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung A15-42*. 2016.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss, *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V, Wirkstoff: Panobinostat*. 2016.
4. Hess, R., *Die Frühbewertung des Nutzens neu zugelassener Arzneimittel*. G+G Wissenschaft, 2011. **11**(1): p. 7.
5. Ratiopharm GmbH, *Fachinformation Dexamethason-ratiopharm 4 mg / 8 mg Tabletten (Stand Juli 2015)*. 2015.
6. Dimopoulos, M.A., et al., *Long-term follow-up on overall survival from the MM-009 and MM-010 phase III trials of lenalidomide plus dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma*. *Leukemia*, 2009. **23**(11): p. 2147-52.
7. Richardson, P.G., et al., *Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma*. *N Engl J Med*, 2005. **352**(24): p. 2487-98.
8. Celgene Europe Ltd, *Fachinformation REVLIMID Hartkapseln (Stand Juni 2015)*. 2015.
9. Rajkumar, S.V., 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**(1): p. 29-37.
10. European Medicines Agency, *Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation, Imnovid (pomalidomide) for the treatment of multiple myeloma, EMA/351975/2013 Rev. 1*. 2014.

5.7 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	22. Januar 2016
Stellungnahme zu	Pomalidomid (Imnovid®)
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

keine Stellungnahme

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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. 8	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Anmerkung: Die Interpretation der zweckmäßigen Vergleichstherapie des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kann in Ansehung der Behandlungsrealität und dem medizinischen Fortschritt noch enger gefasst werden.</p> <p>Begründung: Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wie folgt festgelegt:</p> <p><i>1. Für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind: patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel;</i></p> <p><i>2. Für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind: Best Supportive Care (BSC). Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linde-</i></p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>... rung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</i></p> <p>Der Begriff der „patientenindividuellen zielgerichteten Therapie nach Maßgabe des Arztes“ als zweckmäßige Vergleichstherapie ist weit auslegbar und legt keine Einzeltherapie als den Therapiestandard fest. Bei der Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist insbesondere die patientenindividuelle Historie der Vortherapien für die Therapieentscheidung maßgeblich.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie sollte auch für neue Arzneimittel in einem Therapiegebiet mit vielen und z.T. seit Langem zugelassenen Substanzen und Kombinationen handhabbar gemacht werden, ohne kleinste Subgruppen mit zahlreichen individuellen Vergleichstherapien zu analysieren. Anhand der Auswahlkriterien des G-BA müsste eine Eingrenzung der Therapieoptionen auf eine zweckmäßig homogene Patientengruppe und Einzelsubstanzen erfolgen, die mindestens gleichermaßen oder besser geeignet sind als andere zugelassene zielgerichtete Therapien im Anwendungsgebiet.</p> <p>Die Ableitung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt anhand der Kriterien des G-BA gemäß Kapitel 5 § 6 Absatz 3 Satz 2 seiner Verfahrensordnung (VerfO-G-BA). Insbesondere muss die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels zugelassen sein und den Empfehlungen in den gängigen Leitli-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>nien entsprechen.</p> <p><u>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel zunächst eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</u></p> <p>Pomalidomid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und eine Progression gezeigt haben (Fachinformation Imnovid®, Stand November 2015).</p> <p>Für die Therapie des Multiplen Myeloms (MM) sind zahlreiche Substanzen international zugelassen. Die medizinisch-wissenschaftlichen Entwicklungen der medikamentösen Behandlung des MM sind bei der Ableitung der zweckmäßige Vergleichstherapie und der jeweiligen Anwendungsgebiete zu berücksichtigen.</p> <p>Die „erste Generation“ von Arzneimitteln stellen primär Arzneimittel wie z.B. Melphalan und Prednison, Prednisolon, Carmustin und Dexamethason etc. dar, erkennbar an der weiten Formulierung des Anwendungsgebiets für das MM im Allgemeinen, bspw. Melphalan „Multiples Myelom (Plasmazytom)“ (Zulassungsgebiete entsprechend der Fachinformationen am Ende dieser Anmerkung).</p> <p>Ab dem Jahr 2003/2004 erfolgte die Zulassung und der Ein-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>satz von Arzneimitteln „der zweiten Generation“: Bortezomib, Lenalidomid und Thalidomid. Schon die Zulassungstexte dieser Substanzen lassen die Aufteilung in verschiedene Therapielinien erkennen, und auf die Möglichkeiten einer gezielteren und spezifischeren Behandlung der MM-Patienten rückschließen: Zulassung in der Erstlinientherapie, Induktionstherapie, Rezidivtherapie oder in der Erhaltungstherapie. Die Substanzen wurden für den gezielten und spezifischeren Einsatz in klinischen Studien geprüft und von der Europäischen Zulassungsbehörde zugelassen.</p> <p>Die aktuellen Entwicklungen im MM zeigen den Eintritt der Arzneimittel der „dritten Generation“ in den Markt. Pomalidomid, Panobinostat und Carfilzomib sind bereits als neue Arzneimittel in Deutschland zugelassen. Weitere Markteintritte werden im Jahr 2016 erwartet, insbesondere Daratumumab, Ixazomib und Elotuzumab. Für diese Arzneimittel sind die Anwendungsgebiete noch feiner differenziert, insbesondere Pomalidomid, Panobinostat und Daratumumab sind erstmalig explizit für die Therapie des Myelom-Patienten in der dritten und späteren Therapielinie indiziert.</p> <p>Der wissenschaftliche Fortschritt hat Einfluss auf die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die neuen Substanzen zur Behandlung des MM erzielen nicht nur eine Verbesserung in der Wirksamkeit bei einer Reduktion der Nebenwirkung, sondern sind auch patientenindividueller und sehr viel zielgerichteter einsetzbar. Die der Zulassungen zugrundeliegenden Evidenz genügt sehr viel höheren Anforderungen als dies in den</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Anfängen der Myelom-Therapie war. Somit sind bei dem Vergleich der Substanzen in bereits zielgerichteten Anwendungsgebieten die Wirkstoffe vorrangig zu berücksichtigen, die in dem gleichen (differenzierten) Anwendungsgebiet zugelassen sind.</p> <p>Die zum Zeitpunkt dieser Stellungnahme zugelassenen Arzneimittel für die Behandlung des MM in der dritten und spätere Therapielinie sind Pomalidomid und Panobinostat (Fachinformation Farydak®, Stand August 2015). Panobinostat ist erst seit Oktober 2015 in Deutschland in Verkehr gebracht und kann somit als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Bewertung von Pomalidomid aufgrund des zeitlichen Versatzes nicht berücksichtigt werden. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie für Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason ist in dem Anwendungsgebiet der dritten und späteren Therapielinie des MM daher nicht verfügbar.</p> <p>Weitere Wirkstoffe können als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet sein: In der zweiten und späteren Therapielinie kommen insbesondere Bortezomib, Lenalidomid, pegyliertes liposomales Doxorubicin und das Ende 2015 zugelassene Carfilzomib in Betracht (Anwendungsgebiete entsprechend der Fachinformationen Velcade®, Revlimid®, Caelyx® und Kyprolis® in der Anlage).</p> <p>Diese Arzneimittel sind für die Therapie ab der zweiten Therapielinie zugelassen und könnten grundsätzlich auch die späten Therapielinien bedienen. Jedoch sind diese Substanzen heute Therapiestandard sowohl in der Rezidivtherapie als auch in der</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Erstlinientherapie. Ihr ggf. mehrfacher Einsatz in der Myelom-Therapie kann zu einer Reduktion des Ansprechens als auch eine Refraktärität führen. Je nach therapeutischer Vorgeschichte des individuellen Myelom-Patienten ist somit ein neuer Therapieansatz zu bevorzugen.</p> <p>Ergänzend könnten auch die Substanzen der ersten Generation (Melphalan, Prednison, Prednisolon, Cyclophosphamid, Vincristin, Interferon alfa-2b, Doxorubicin, Carmustin und Dexamethason) als zweckmäßige Vergleichstherapie erwogen werden. Klinische Studienergebnisse neuerer Therapien zeigen jedoch die Unterlegenheit dieser Arzneimittel als Einzelsubstanz oder auch als Kombinationstherapie. Carmustin ist seit Februar 2014 in Deutschland nicht mehr im Vertrieb.</p> <p>Kommt nach sorgfältiger Maßgabe des Arztes keine Einzelsubstanz oder Kombinationstherapie mehr für den Myelom-Patienten in Betracht, nach sorgfältiger Abwägung des Arztes, so ist die bestmögliche unterstützende Therapie (Best Supportive Care) der bestehende Therapiestandard.</p> <p><u>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören</u></p> <p>In aktuellen Leitlinien zur Behandlung des MM werden keine Empfehlungen für die dritte und spätere Therapielinie aufgeführt, sondern sie beziehen sich auf das rezidierte MM. Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und On-</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>kologie (DGHO) sind aus dem Jahr 2013 (DGHO 2013), die Leitlinien der European Society for Medical Oncology (ESMO) sind ebenfalls aus 2013 mit dem Verweis, Pomalidomid sei noch nicht zugelassen (Moreau 2013). Die britischen Leitlinien (British Society for Haematology) sind aus dem Jahr 2014, ebenfalls mit dem Verweis, Pomalidomid sei (in Großbritannien) noch in der Entwicklung (BCSH 2014). Die aktuellsten Empfehlungen ergeben sich aus der Leitlinie des national Comprehensive Cancer Network in den Vereinigten Staaten von Amerika (NCCN) aus dem Jahr 2015, in der zahlreiche Therapien aufgeführt sind, mit dem Verweis der Indikation von Pomalidomid in der dritten und späteren Therapielinie (NCCN 2015).</p> <p>Es ergibt sich insgesamt keine explizite Empfehlung aus den Leitlinien für die Patientenpopulation, die für die Therapie mit Pomalidomid in Betracht kommt.</p> <p>Die jeweilige Überarbeitung der Leitlinien hinsichtlich des medizinisch-wissenschaftlichen Fortschritts folgt gewöhnlich zeitverzögert und stammt zum Teil noch aus der Zeit vor der Zulassung von Pomalidomid. Aktuelle Ableitungen sind demnach nicht ohne weiteres möglich.</p> <p>Aus den bestehenden Therapieoptionen, die als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Indikation der dritten und späteren Therapielinien in der Behandlung des MM verfügbar sind, können je nach Patient und Therapielinie unterschiedliche Arzneimittel herangezogen werden.</p>	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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 Bewertung des Zusatznutzens neuer Myelom-Therapien sollte sich auf die größtmögliche homogene Patientengruppe beziehen, sodass für die zweckmäßige Vergleichstherapie im MM in der dritten und späteren Therapielinie dem medizinisch-wissenschaftlichen Fortschritt möglichst genau entsprechen und auch dem differenzierten Anwendungsgebiet des zu bewertenden Arzneimittels gleichstehen sollte. Zudem sollte die gewählte Substanz für die Patienten mindestens gleichermaßen oder besser geeignet sein als andere zugelassene und zielgerichtete Therapien im gleichen Anwendungsgebiet.</p> <hr/> <p>Übersicht zugelassene Arzneimittel im rezidierten MM:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bortezomib: indiziert als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, Multiplen Myelom, die mindestens eine vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind (Fachinformation Velcade®, Stand April 2015). - Lenalidomid: in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (Fachinformation Lenalidomid, Stand Juni 2015). - Pegyliertes Liposomales Doxorubicin: in Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progressiven Multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind; Erstzulassung 21.06.1996 	

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>(Fachinformation Caelyx, Stand April 2015)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Carfilzomib: in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (Fachinformation Carfilzomib, Stand November 2015). - Melphalan: Multiples Myelom (Plasmozytom) (Fachinformation Alkeran, Juli 2014). - Cyclophosphamid: in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: (u.a.): Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison (Fachinformation Endoxan, Januar 2015). - Doxorubicin: Fortgeschrittenes Multiples Myelom (Fachinformation Doxorubicin TEVA, März 2014). - Vincristin: entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie (u.a.) angewendet zur Behandlung von: Multiplem Myelom (Fachinformation Vincristin TEVA, November 2014). - Dexamethason: Palliativtherapie maligner Tumoren (Fachinformation Dexamethason ratiopharm, September 2014). - Prednisolon: Multiples Myelom (Fachinformation Prednisolon acis, Stand Mai 2014). - Prednison: Multiples Myelom (Fachinformation Prednison acis, Stand Mai 2014). - Interferon alfa-2b: Multiples Myelom, als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50%ige Reduktion des Myelomproteins) (Fachinformation IntronA®, Stand Juni 2015). - Carmustin: zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit an- 	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Einerseits existiert eine Teilpopulation im Anwendungsgebiet, für die hochdosiertes Dexamethason eine hinreichende Abbildung der zweck-</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	deren Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt: Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison (Fachinformation Carmubris, Stand Juni 2010); seit 1.2.2014 nicht mehr in Vertrieb.	mäßigen 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.
S. 9	<p><u>Bewertung des Gesamtüberlebens</u></p> <p>Anmerkung</p> <p>Die Bewertung des IQWiG hinsichtlich des Zusatznutzens von Pomalidomid im Vergleich zu der vorgegebenen zweckmäßige Vergleichstherapie ist auf formale Gründe zurückzuführen. Die therapeutische Bedeutung in der Behandlung des MM kann jedoch nicht unberücksichtigt bleiben.</p> <p>Der G-BA wird bei der Bewertung einbeziehen, dass Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason das Gesamtüberleben der stellungnahmegegenständlichen Patientenpopulation verbessert. Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason erreicht ein medianes Gesamtüberleben von 13,1 Monaten (Celgene 2015). Dies stellt eine therapeutisch bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu heutigen Gesamtüberlebensdaten (fünf bis neun Monate) dar und kann nicht in einer Bewertung ohne belegbaren Zusatznutzen münden.</p> <p>Die Ergebnisse einer aktuellen Untersuchung des Gesamtüberlebens in der Zielpopulation von Pomalidomid auf Basis von Daten amerikanischer Patienten in der Zeit von Januar</p>	<p>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%.</p> <p>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%.</p> <p>Ein weiterer, nicht im Studienprotokoll vorgesehener Datenschnitt wurde</p>

Stellungnehmer: Janssen-Cilag GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>2000 bis März 2014 zeigen ein medianes Gesamtüberleben von acht Monaten (Usmani 2015). Die Daten von 500 Myelom-Patienten, die bereits mindestens drei Therapielinien durchlaufen haben, darunter auch eine Therapie mit einem Proteasominhibitor (PI) und einem Immunmodulator (IMiD), oder doppelt refraktär zu einem PI und einem IMiD waren, wurden in die Analyse eingeschlossen. Vergleichbare Ergebnisse zeigt eine Studie der IMWG (International Myeloma Working Group) aus dem Jahr 2012, in der ein medianes Gesamtüberleben von neun Monaten beobachtet wurde (Kumar 2012).</p>	<p>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%.</p> <p>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 Wirksamkeits-nachweis 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>

Literaturverzeichnis

BCSH 2014

Bird JM, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Ashcroft J, Yong K et al.; Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014; abrufbar unter: http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH.pdf (Stand 22.01.2016)

Celgene 2015

Dossier zur Darstellung des Zusatznutzens von Pomalidomid (Neue Nutzenbewertung); abrufbar unter

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/194/#tab/dossier> (Stand 22.01.2016)

DGHO 2013

Kortüm M, Driessen C, Einsele H, Goldschmidt H, Gunsilius E, Kröger N et al. Multiples Myelom [online]. In: Onkopedia Leitlinien. September 2013. Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>. (Stand 22.01.2016)

Kumar 2012

Kumar 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, 149–157.

Moreau 2013

Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, Schouten H, Mohty M, Dimopoulos M et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24(Suppl 6): vi133-vi137.

NCCN 2015

National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: multiple myeloma; version 2.2016 [online]. Abrufbar unter https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf. (Stand 22.01.2016)

Usmani 2015

Usmani et al, Analysis of Overall Survival in Multiple Myeloma Patients With ≥ 3 Lines of Therapy Including a PI and an IMiD, or Double Refractory to a PI and an IMiD Using Real-world Data; Abstract and Poster ASH 2015; Poster 4498. Abrufbar unter: <https://ash.confex.com/ash/2015/webprogram/Paper79801.html>. (Stand 22.01.2016)

Fachinformationen (abrufbar unter www.fachinfo.de):

- Alkeran[®] (Melphalan), Stand der Information: Juli 2010
- Caelyx[®] (Pegyliertes Liposomales Doxorubicin), Stand der Information: April 2015
- Carmubris[®] (Carmustin), Stand der Information: Juni 2010
- Cyclophosphamid Baxter, Stand der Information: Januar 2015
- Dexamethason AbZ, Stand der Information: Juli 2015

- Doxorubicinhydrochlorid TEVA® (Doxorubicin), Stand der Information: November 2014
- Farydak® (Panobinostat), Stand der Information: August 2015
- Kyprolis® (Carfilzomib), Stand der Information: November 2015
- Imnovid® (Pomalidomid), Stand der Information: November 2015
- Intron® (Interferon alfa-2b), Stand der Information: Juni 2015
- Prednison acis, Stand der Information: Mai 2014
- Prednisolon acis, Stand der Information: Mai 2014
- Revlimid® (Lenalidomid), Stand der Information: Juni 2015
- Velcade® (Bortezomib), Stand der Information: April 2015
- Vincristinsulfat-TEVA® (Vincristin), Stand der Information: November 2014

5.8 Stellungnahme Professor Einsele

Datum	20.01.2016
Stellungnahme zu	Pomalidomid
Stellungnahme von	Professor Einsele

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. H. Einsele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Allgemeiner Teil/Einführung:</p> <p>Es wäre aus Sicht der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) bedauerlich und schwer verständlich, wenn auf Basis der vom IQWiG angeführten methodischen Begründung – die wir im Übrigen, wie unten im Speziellen ausgeführt, nicht teilen – ein Präparat, dass in einem ersten Verfahren einen beträchtlichen Zusatznutzen erhielt, nun „keinen Zusatznutzen“ erhielte. Dies vor allem aufgrund der Tatsache, dass erstens Pomalidomid sich in den vergangenen zwei Jahren in der deutschen klinischen Praxis bewährt hat und zweitens im neuen Verfahren aktualisierte Daten vorgelegt wurden, die den Nutzen aus dem ersten Zusatznutzenverfahren bestätigen. So zeigte sich auch in der aktuellsten Auswertung, die auch auf verschiedenen Fachkongressen präsentiert wurde, ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Überlebensvorteil von 5 Monaten. Dies ist für die Patienten, die ja im zu diskutierenden Krankheitsstadium eine sehr unbefriedigende Prognose haben, ein erheblicher und relevanter Gewinn. Auch zeigt die vorliegende Studie konsistente Gewinne bei progressionsfreiem Überleben, Ansprechen und Lebensqualität. Die Nebenwirkungen der Behandlung mit Pomalidomid erscheinen als handhabbar und reversibel. Es gibt auch eine Reihe von Patienten, welche die Therapie mit den anderen IMiDs (Thalidomid, Lenalidomid) nicht vertragen und für die dann Pomalidomid die einzige Form der Behandlung des Myeloms mit den potentesten Vertretern aus diesen Substanzklassen darstellt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass das multiple Myelom weiterhin eine unheilbare Erkrankung darstellt, die insbesondere in den fortgeschrittenen Stadien für die Patienten belastend ist und vergleichsweise schnell zum Tode führt. Deshalb werden neue Substanzen, die wie Pomalidomid relevan-</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. H. Einsele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>te Gewinne an Überlebenszeit bringen und die Patienten nicht übermäßig belasten, dringend benötigt.</p> <p>Wir teilen die Begründung des IQWiG für die Ablehnung der Zulassungsstudie MM-003 nicht. Wie weiter unten im Detail ausgeführt, ist ein Bezug auf die allgemein gehaltene Fachinformation von Dexamethason als Begründung für eine nicht zulassungskonforme Anwendung von Dexamethason nicht zutreffend. Abgesehen davon bringt das IQWiG für seine Argumentation wenige andere Belege und Quellen an. Es ist unser Verständnis, dass auch der Gemeinsame Bundesausschuss aufgrund einer entsprechenden Diskussion in der mündlichen Anhörung zu Pomalidomid in der ersten Zusatznutzenbewertung Dexamethason und damit die vorliegende Studie als adäquat und angemessen beurteilt hat und auch deshalb die Höhe des Zusatznutzens als „beträchtlich“ festgesetzt hat.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Einsele

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Anmerkung: Seite 4, Zeilen 8-11:</p> <p>Das IQWiG führt an dieser Stelle aus, dass die Zulassungsstudie von Pomalidomid, MM-003, ungeeignet zur Darstellung des Zusatznutzens der Substanz sei, da der Komparator hochdosiertes Dexamethason (HiDex) nicht adäquat sei. Hierzu wird wie folgt Stellung genommen:</p> <p>Vor der Einführung von Pomalidomid gab es für die Patienten, die die Standardtherapien Bortezomib, Lenalidomid sowie bei Eignung die Hochdosistherapie mit Alkylanzien und nachfolgender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) bereits erhalten hatten, keine Standardtherapie. Darüberhinaus entwickeln einige Patienten unter Thalidomid und/oder der Lenalidomid so schwere Nebenwirkungen, daß Pomalidomid die einzige Behandlungsmöglichkeit mit einem der beim multiplen Myelom hochaktiven IMiDe. Insbesondere bei refraktärer Erkrankung stellt das multiple Myeloma in diesem fortgeschrittenen Stadium eine therapeutische Herausforderung dar. Hochdosiertes Dexamethason ist in dieser Therapiesituation jedoch seit der Studie von Alexanian et al. (1986) etabliert und wurde seitdem auch als Standardarm in einer ganzen Reihe von Phase-3-Studien eingesetzt. Neben den erwähnten Studiendaten liegt um-</p>	<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Einsele

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>fassende klinische Praxiserfahrung mit dieser Substanz vor, ihr Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil ist hinlänglich definiert und bekannt. Aufgrund dessen ist Dexamethason diejenige Substanz, die von Investigatoren und Zulassungsbehörden (FDA, EMA) immer wieder als Standardarm bei fortgeschrittenem Myelom herangezogen wurde [Weber et al. 2007; Dimopoulos et al. 2007; Richardson et al. 2005; Kropff et al. 2012]. Für die Pomalidomid-Zulassungsstudie MM-003 wurden die üblichen Standardtherapien der Erstlinie und frühen Rezidive, Bortezomib, Lenalidomid und Alkylanzien, leitliniengemäß abgebildet. Ein Vergleichsarm mit HiDex ist deshalb adäquat und entspricht einem regelhaften klinischen Vorgehen. Dies auch insbesondere deshalb, da patientenindividuelle Dosisabstufungen von Dexamethason gemäß Alter und eventuell auftretenden Toxizitäten im Studienkonzept vorgesehen waren, was das Vorgehen in der therapeutischen Praxis abbildet. Zusammengefasst ist HiDex als adäquate Vergleichstherapie anzusehen, die eine Darstellung des Zusatznutzens von Pomalidomid auf Basis der Zulassungsstudie MM-003 und für das indizierte Patientenkollektiv erlaubt.</p> <p>Seite 4, Zeilen 16-18:</p> <p>Das IQWiG lehnt HiDex auch deshalb als Vergleichstherapie ab, da es in der Studie MM-003 nicht gemäß der Dosisempfehlungen in der Fachinformation gegeben worden sei und deshalb nicht zulass-</p>	<p>zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Einsele

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>sungskonform appliziert worden wäre.</p> <p>Dieser Schlussfolgerung des IQWiG kann nicht gefolgt werden, da die Fachinformation von Dexamethason sehr breit und allgemein gefasst ist und nicht explizit auf das multiple Myelom Bezug nimmt. Die dort angegebenen Dosisspannen gelten für eine tägliche Gabe zur palliativen Begleittherapie maligner Tumore bzw. zur Antiemese im Rahmen einer zytostatischen Behandlung. Da beim multiplen Myelom, insbesondere bei fortgeschrittener, rezidivierter und refraktärer Erkrankung, HiDex jedoch angewendet wird, um einen tumortoxischen Effekt mit dem Ziel einer Remission zu erreichen, ist diese allgemeine Dosisspanne hier nicht anwendbar. In der Fachinformation wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass der Verordner von den dort angegebenen Dosisempfehlungen abweichen kann, und sie weist auf den Bedarf höherer Dosierungen bei akuten und schweren Verlaufsformen hin. Letzteres spiegelt sich in der Indikation von Pomalidomid wieder, wo nach bereits erfolgter Behandlung mit Bortezomib und Lenalidomid, mehreren Rezidiven sowie einem erneuten, refraktären Progress von einer „akuten und schweren Verlaufsform“ gesprochen werden muss. Bekanntlich ist die Prognose dieser Patienten schlecht. Das in der Zulassungsstudie MM-003 definierte HiDex-Therapieschema mit bei jüngeren Patienten je 40 mg oral/Tag an jeweils drei viertägigen Blöcken pro Zyklus mit dazwischenliegenden Pausen („gepulst“) ist das dem Therapieziel und der Indikation entsprechende Schema, welches nachweislich auch bei refraktärer Erkrankung eine gewisse Wirk-</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Einsele

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>samkeit entfaltet [Alexanian et al. 1986]. Wie bereits weiter oben dargestellt, ist dieses Schema bereits vielfach in Studien angewendet worden und ist auch in der klinischen Praxis regelhaft. Es findet sich demgemäß auch als Dexamethason-Standardschema bei multiplem Myelom in der Fachliteratur [Alexanian et al. 1992; Weber et al. 2007; Dimopoulos et al. 2007; Richardson et al. 2005; Kropff et al. 2012]. Zusammengefasst: HiDex ist eine angemessene und von klinischen Daten/Erfahrungen gedeckte Therapie bei refraktärem Myelom, die in der Pomalidomid-Zulassungsstudie MM-003 zulassungskonform und dem Therapieziel entsprechend eingesetzt wurde.</p> <p>Seite 4, Zeile 27:</p> <p>Das IQWiG schlussfolgert, dass keine relevante Studie vorliegt. Wir sehen hingegen die Studie MM-003 als relevant an, da sie ein der Indikation entsprechendes Design hat und, wie oben ausgeführt, der Vergleichsarm der klinischen Evidenz und Erfahrung gemäß gewählt wurde. Die Studie umfasst eine für die sehr spezielle Indikation große Patientenzahl, wurde in mehreren Datenschnitten ausgewertet und stellt für die Behandlung von Myelompatienten relevante Endpunkte dar. Insbesondere sei darauf hingewiesen, dass die analysierten Datenschnitte konsistente Ergebnisse zeigen, insbesondere auch einen bei längerer Nachbeobachtung und trotz cross-over sich bestätigenden Überlebensvorteil [Dimopoulos et al.</p>	<p>Jahre) beziehungsweise 20 mg (bei Patienten > 75 Jahre) an Tag 1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus.</p> <p>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 Studienprotokoll waren allerdings Dosisreduktionen beim Auftreten von Dexamethason-typischen Nebenwirkungen vorgesehen.</p> <p>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.</p> <p>Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich</p>

Stellungnehmer: Prof. Einsele

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>2015]. Auch das Nebenwirkungsprofil bestätigt sich nach längerer Nachbeobachtung sowie in der klinischen Praxis. Die Daten der Studie wurden in den letzten Jahren auf einer Vielzahl von Fachkongressen präsentiert und finden allgemeine Anerkennung. Die Studie MM-003 ist also aus unserer Sicht relevant und geeignet, einen Zusatznutzen für Pomalidomid zu zeigen.</p> <p>Seite 8, Zeilen 25-28:</p> <p>Das IQWiG gibt an dieser Stelle an, dass es Zweifel daran habe, dass HiDex eine „regelhafte zielgerichtete Therapie im Anwendungsgebiet“ sei.</p> <p>Wie bereits oben ausgeführt, ist die Therapie mit HiDex bei rezidiertem und/oder refraktärem Myelom seit Langem etabliert. Daten wurden in einer ganzen Reihe von randomisierten Studien generiert. Es liegt umfassende klinische Erfahrung zu Wirksamkeit und Sicherheit vor. Auch die zielgerichtete Wirkungsweise einer Thera-</p>	<p>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 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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Einsele

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>pie mit HiDex ist beschrieben [Alexanian et al. 1992]. EMA und FDA haben HiDex regelmäßig als Vergleichstherapie akzeptiert. Natürlich ist es grundsätzlich zu empfehlen, Patienten mit fortgeschrittenem, refraktärem Myelom in Studien einzubringen, nichtsdestotrotz ist HiDex, wie es in der Zulassungsstudie MM-003 angewendet wurde, durchaus regelhaft und eine sinnvolle therapeutische Option.</p> <p>Seite 9, Zeilen 10 – 13:</p> <p>Das IQWiG argumentiert an dieser Stelle, dass HiDex auch deshalb nicht zulassungskonform angewendet worden sei, da in der Fachinformation empfohlen wird, bei Langzeittherapie von Dexamethason auf Prednison/Prednisolon umzustellen.</p> <p>Hierbei soll Folgendes angemerkt sein: Zum einen ist der Begriff der Langzeittherapie in der Fachinformation nicht näher definiert. Die Begründung des IQWiG, dass aufgrund der Vorbehandlung automatisch eine Langzeittherapie vorläge, muss man nicht teilen. Zum anderen, und das ist der entscheidende Punkt, wird HiDex beim multiplen Myelom genau deshalb in Blöcken mit dazwischenliegenden Therapiepausen, also gepulst, eingesetzt, um eine Erholung der Nebennierenrindenfunktion zu ermöglichen. Bei einer täglichen Dexamethasongabe über einen langen Zeitraum ist eine Umstellung sicherlich in Erwägung zu ziehen, die gepulste Gabe macht aber eine Umstellung sowie das für Corticosteroide sonst übliche „Ausschleichen“ am Therapieende überflüssig. Schlussendlich</p>	<p>Siehe Ausführungen auf S. 240-241</p>

Stellungnehmer: Prof. Einsele

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	muss berücksichtigt werden, dass die Wirksamkeit von Prednison/Prednisolon als Monotherapie bei refraktärem Myelom nicht untersucht ist. Fazit: Die Therapie mit HiDex wie in der Zulassungsstudie MM-003 bedarf keiner Umstellung auf Prednisolon/Prednison. Der Schlussfolgerung des IQWiG, wegen der fehlenden Umstellung auf Prednison/Prednisolon sei HiDex nicht zulassungskonform angewendet worden, wird nicht gefolgt.	Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

Literaturverzeichnis

Quellen:

Alexanian et al. 1986. High-Dose Glucocorticoid Treatment of Resistant Myeloma. *Annals of Internal Medicine*, 105: 8-11

Alexanian et al. 1992. Primary Dexamethasone Treatment of Multiple Myeloma. *Blood*, 80;4: 887-890

Dimopoulos et al. 2007. Lenalidomide and Dexamethasone for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine*, 357: 2123-32

Dimopoulos et al. 2015. Cytogenetics and long-term survival of patients with refractory or relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide and low-dose dexamethasone. *haematologica*, 100(10): 1327-33

Kropff et al. 2012. Thalidomide versus dexamethasone for the treatment of relapsed and/or refractory multiple myeloma: results from OPTIMUM, a randomized trial. *haematologica*, 97(5): 784-91

Richardson et al. 2005. Bortezomib or High-Dose Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma. *The New England Journal of Medicine*, 352: 2487-98

Weber et al. 2007. Lenalidomide and Dexamethasone for Relapsed Multiple Myeloma in North America. *The New England Journal of Medicine*, 357: 2133-42

5.9 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	25.01.2016
Stellungnahme zu	Pomalidomid (Imnovid®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 04.01.2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Pomalidomid (Imnovid®) von Celgene GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Pomalidomid 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. Die IQWiG-Nutzenbewertung wurde gemäß § 35a Abs. 1 S. 11 SGB V aufgrund Überschreitung der 50-Millionen-Euro-Umsatzgrenze durchgeführt. In seinem ersten Beschluss aus dem Jahr 2014 sah der G-BA für Pomalidomid einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>Bei der aktuellen Nutzenbewertung unterscheidet das IQWiG aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA zwei Teilpopulationen: (a) Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind und (b) Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind. Für beide Teilpopulationen sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Bei (a) entspräche das Design der Zulassungsstudie nicht den Vorgaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes). Für (b)</p>	<p>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:</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>seien keine Daten zum Vergleich mit Best-Supportive-Care vorgelegt worden.</p>	<p>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,</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes. <p>2) Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Best-Supportive-Care <p>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,</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. <p>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.</p> <p>Diese Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie macht die Durchführung einer erneuten Dossierbewertung nicht erforderlich.</p>
<p>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</p> <p>Das IQWiG beurteilt die für die erste Nutzenbewertung von Pamalidomid herangezogene randomisiert-kontrollierte Studie MM-003 als nicht geeignet und begründet dies mit inadäquater</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Umsetzung einer patientenindividuellen zielgerichteten Therapie nach Maßgabe des Arztes. Das im Vergleichsarm verabreichte einheitliche Regime aus hochdosiertem Dexamethason soll demnach keine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darstellen und hinterfragt zudem, „<i>ob hochdosiertes Dexamethason überhaupt als eine regelhafte zielgerichtete Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen werden kann.</i>“ Desweiteren begründet das IQWiG den Ausschluss der maßgeblichen Studie mit der nicht zulassungskonformen Anwendung von Dexamethason.</p> <p>Die Einschätzung des IQWiG steht im deutlichen Widerspruch zu den Aussagen der Nutzenbewertung des G-BA vom 02.03.2013. Darin heißt es: „<i>Aufgrund des Designs und der Methodik wird von einem niedrigen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen. Auch die EMA hält das Studiendesign für angemessen, um einen Nutzen von der Kombination von Pomalidomid + Dexamethason versus Dexamethason zu zeigen: „The phase 3 study CC-4047-MM-003 was adequately designed to demonstrate the efficacy of pomalidomide in combination with low dose dexamethasone against an appropriate comparator (HD-Dex) in the proposed RRMM target population” (EMA, 2013).</i>“</p> <p>Auf Basis der Ergebnisse aus der Studie MM-003 sowie der im Stellungnahmeverfahren gewonnenen Erkenntnisse sah der G-BA in seinem Beschluss vom 20.02.2014 einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die aktuelle Nutzenbewertung basiert auf Ergebnissen der gleichen Studie wie im ersten Verfahren. Zwar hat das IQWiG die Studie MM-003 aus quasi-formalen Gründen abge-</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lehnt, nach Auffassung des vfa sollten für den G-BA bei der Bewertung von konsistenten Daten einheitliche Maßstäbe angelegt werden, wie sie bereits für die vorige Bewertung verwendet wurden.</p>	<p>Limitationen dennoch möglich.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

5.10 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	25. Januar 2016
Stellungnahme zu	Pomalidomid / Imnovid®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlungsdauer Bortezomib</p> <p>Bei der Berechnung der Behandlungsdauer von Bortezomib in Monotherapie sowie in Kombination mit Dexamethason oder Doxorubicin (pegyliert liposomal) kommt das IQWiG in seinen Berechnungen zu gegenüber dem pU abweichenden Ergebnissen.</p> <p>Der pU berechnet die Behandlungsdauer jeweils korrekt gemäß Fachinformation von Bortezomib (Janssen-Cilag 2015): Behandlungsdauer von 10 Zyklen für Bortezomib als Monotherapie, 8 Zyklen für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason und 17,4 Zyklen (pro Jahr bei einer kontinuierlichen Therapie) für Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal).</p> <p>Demgegenüber errechnet das IQWiG Spannweiten mit teilweise geringeren Behandlungsdauern: 8 bis 10 Zyklen für Bortezomib als Monotherapie, 4 bis 8 Zyklen für Bortezomib in Kombination mit Dexamethason und 8 bis zu 17 vollständige Zyklen pro Jahr bei einer kontinuierlichen Therapie für Bortezomib in Kombination mit Doxorubicin (pegyliert liposomal).</p> <p>Da die vom IQWiG errechneten Untergrenzen der Behandlungszyklen Ausnahmen in der medizinischen Versorgung darstellen, sind diese nicht als Berechnungsgrundlage heranzuziehen.</p>	<p>Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Kosten laut Hilfstaxe</p> <p>Das IQWiG merkt in seiner Nutzenbewertung an, dass bei den Kostenberechnungen einiger Vergleichstherapien (z.B. Bortezomib) für die Herstellung der parenteralen Zubereitung die Kosten nach Hilfstaxe nicht berücksichtigt werden. Dem Vorgehen des pU, auf eine Darstellung zu verzichten, kann jedoch zugestimmt werden.</p> <p>Der Erstattungsbetrag zur Herstellung parenteraler Zubereitungen kann dynamisch verhandelt werden und es gibt dementsprechend eine Vielzahl an nicht-öffentlichen Verträgen, die individuelle Abrechnungsmodalitäten festlegen. Der durch den Spitzenverband festgelegte Betrag (GKV-Spitzenverband 2015) kann dadurch unterschritten werden und ist als Grundlage einer standardisierten Berechnung der Kosten im Rahmen der Nutzenbewertung nicht geeignet.</p> <p>Die Kosten für die Herstellung parenteraler Zubereitungen nach Hilfstaxe sind daher nicht als Teil der Jahrestherapiekosten pro Patient aufzuführen.</p>	<p>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.</p> <p>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 unterschritten 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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. GKV-Spitzenverband. 2015. Anlage 3 "Preisbildung für parenterale Lösungen". Änderungsfassung mit Stand 01 Januar 2015.
2. Janssen-Cilag. 2015. Fachinformation. VELCADE® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

5.11 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	25.1.2016
Stellungnahme zu	Pomalidomid
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 04.01.2016 wurde die Dossierbewertung des IQWiG für den Wirkstoff Pomalidomid veröffentlicht (IQWiG-Bericht - Nr. 351, Auftrag: A15-42). Pomalidomid ist zugelassen in Kombination mit Dexamethason 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.</p> <p>BMS hat 2015 mit der Substanz Elotuzumab ebenfalls ein Produkt zur Behandlung des vorbehandelten Multiplen Myeloms zur Zulassung bei der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) eingereicht [1]. Elotuzumab verfügt über den Status eines „Orphan Drug“. Die Zulassung wurde von der EMA im beschleunigten Verfahren akzeptiert, mit der Zulassung wird im 1. Halbjahr 2016 gerechnet. Somit ist BMS als pharmazeutischer Unternehmer von der Bewertung von Pomalidomid betroffen und möchte sich an dem Stellungnahmeverfahren beteiligen.</p>	
<p>Anmerkung zu Fragestellung 1: Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind</p> <p>Ausgangssituation</p> <p>Basierend auf der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapien durch den G-BA, bewertet das IQWiG den Zusatznutzen für zwei Fragestellungen. Die folgenden Ausführungen beziehen sich auf die Fragestellung 1, in der Pomalidomid bei Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind, untersucht wurde. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nach Maßgabe des Arztes (in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel) benannt. Dem Dossier des Herstellers ist zu entnehmen, dass der G-BA insgesamt 12 Wirkstoffe als mögliche Vergleichstherapien benennt (vgl. Dossier des Herstellers, Modul 3, S. 14).</p> <p>Der Hersteller von Pomalidomid legte Evidenz aus einer randomisierten, kontrollierten Studie („MM-003“) vor, welche jedoch vom IQWiG als „nicht für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet“ bezeichnet wird. Begründet wird dies damit, dass</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. der Vergleichsarm (hochdosiertes Dexamethason) keine adäquate Umsetzung der Vergleichstherapie wäre bzw. nicht ausreichend begründet sei. 2. Dexamethason im Vergleichsarm der Studie nicht gemäß Fachinformation eingesetzt wäre (vgl. IQWiG-Bericht, S. 8f). <p>Position von BMS zum 1. Kritikpunkt</p> <p>Das IQWiG wirft dem Hersteller Celgene vor nicht dargelegt zu haben, dass die Therapie mit hochdosiertem Dexamethason der ZVT entsprechen würde (patientenindividuelle zielgerichtete Therapien) und sieht weiterhin die Substanz auch nicht durch Leitlinien abgedeckt. Mit diesem Argument wird keine weitere Prüfung der vorgelegten Daten begründet und als Resultat kein Zusatznutzen ausgesprochen.</p> <p>Wir kritisieren, dass mit dieser Entscheidung des IQWiG umfangreiche vorgelegte Evidenz des Herstellers nicht berücksichtigt wird. Dabei ist anzumerken, dass der Hersteller sehr wohl ausführlich nachweist, auf welchen Überlegungen der Vergleichsarm hochdosiertes Dexamethason</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>thason begründet ist (vgl. Dossier des Herstellers, Modul 3, S. 15ff). Die Diskussion der vom G-BA benannten, in dem Indikationsgebiet zugelassenen Substanzen begründet sich auf eine systematische Literaturrecherche von Seiten des Herstellers, der seine Recherche nachvollziehbar beschrieben und transparente Ableitungen zu den zur Verfügung stehenden alternativen Substanzen vorlegt hat. Auch wenn das IQWiG der Ableitung nicht folgen möchte, wäre trotzdem zu erwarten, dass die vorgelegte Evidenz, v.a. in Bezug auf die Diskussion der vorhandenen RCTs im Anwendungsgebiet, kritisch diskutiert wird.</p> <p>In diesem Zusammenhang vermissen wir auch einen Bezug zu den Überlegungen der Europäischen Zulassungsbehörde, die hochdosiertes Dexamethason ja als Vergleichstherapie anerkannt hat. Die Argumentation des IQWiG bzgl. hochdosiertem Dexamethason („Weder in nationalen Leitlinien [...] noch in internationalen Leitlinien findet sich zudem ein Hinweis darauf, dass beim rezidierten und refraktären multiplen Myelom eine Monotherapie mit hochdosiertem Dexamethason [...] überhaupt in Erwägung zu ziehen ist“, (Dossierbewertung des IQWiG, S. 8) legt den Schluss nahe, dass es sich um eine nicht anerkannte Therapieoption im Anwendungsgebiet handelt. Dies ist jedoch nicht der Fall, so wird hochdosiertes Dexamethason als „acceptable comparator“ von der EMA bezeichnet ([2], S. 79).</p> <p>Auch in der Anhörung zur ersten Pomalidomid Nutzenbewertung (D-075) wurde die Wahl des Vergleichsarms ausführlich diskutiert und von den anwesenden Klinikern als adäquate Therapieoption in dieser Therapielinie des Multiplen Myeloms bezeichnet.</p> <p>Position von BMS zum 2. Kritikpunkt</p> <p>Das zweite vom IQWiG herangezogene Argument, dass Dexamethason</p>	<p>Bortezomib, Lenalidomid, Cyclophosphamid, Dexamethason oder Melphalan, sind allerdings grundsätzlich möglich.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nicht gemäß Fachinformation eingesetzt wurde und deswegen nicht als ZVT anerkannt werden kann, möchten wir ebenfalls hinterfragen. Unbenommen des hier vorliegenden individuell zu prüfenden Falls, halten wir eine generelle Ablehnung einer Vergleichstherapie aufgrund einer unterschiedlichen Dosierung nicht für von der Verfahrensordnung abgedeckt. Diese definiert in 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO, dass das Arzneimittel, das als Vergleich in Betracht kommt, grundsätzlich eine Zulassung im Anwendungsgebiet haben muss (Kriterium 1). Die in 4.2. der Fachinformation benannte Dosierung ist dabei von dem in 4.1 der Fachinformation definierten Anwendungsgebietes zu unterscheiden.</p> <p>In Bezug auf die im medizinischen Versorgungsalltag üblichen Dosierungen kann es immer wieder zu Abweichungen von der (ursprünglichen) Dosierungsempfehlung kommen. Dieses Phänomen trifft man in unterschiedlichen Indikationen (z.B. Diabetes, Hepatitis C, Immunsuppressiva) und häufig gerade bei älteren (Vergleichs-) Produkten an. Weiterentwicklungen des medizinischen Standards sind für den Leistungsumfang der GKV auch dann relevant, wenn sie sich nicht in einer Anpassung der Fachinformation widerspiegeln (vgl. § 2 Abs. 1 Satz 3 SGB V). Die Substanzen bleiben dann trotz regelhaft abweichender Dosierungen in der Indikation zugelassen und erstattungsfähig. In diesem Zusammenhang möchte BMS darauf hinweisen, dass insbesondere die Fachinformationen von Produkten ohne Patent- bzw. Unterlagenschutz nicht immer regelmäßig an eine sich ändernde medizinische Praxis angepasst werden. Insofern sollte eine Dosisabweichung nicht prinzipiell zur Aberkennung des Status als zVT benutzt werden können, da die Verfahrensordnung auf den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse als Leitargument bei der Definition der zVT abstellt (§ 2 Abs. 1 Satz 3, § 12 SGB V).</p>	<p>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.</p> <p>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 Studienprotokoll waren allerdings Dosisreduktionen beim Auftreten von Dexamethason-typischen Nebenwirkungen vorgesehen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anmerkung zur Abgrenzung der Zielpopulation</p> <p>Ausgangssituation:</p> <p>Das IQWiG hat die Ableitung der Zielpopulation durch den pharmazeutischen Hersteller bewertet. Bzgl. der Ableitung der Zielpopulation merkt das IQWiG an, dass sie transparent beschrieben und nachvollziehbar dargestellt sei (vgl. IQWiG-Bericht, S. 22). Wenige kritische Anmerkungen beeinflussten nicht die Aussage, dass die Größenordnung der Zielpopulation (803 – 2289) plausibel sei.</p> <p>Position von BMS</p> <p>Derzeit befinden sich drei Produkte, die für die Behandlung des vorbehandelten Multiplen Myeloms zugelassen sind, in der frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V (neben Pomalidomid auch Panobinostat und Carfilzomib).</p> <p>Als pharmazeutisches Unternehmen, das ebenfalls in dem Indikationsgebiet tätig ist, möchten wir gerne anregen, dass das IQWiG die Ableitung der jeweiligen Zielpopulation ausführlicher kommentiert. Bei weiteren Produkten im Indikationsgebiet würde eine weiterführende, vergleichende Analyse des IQWiG inklusive einer Bewertung der herangezogenen Quellen und Kalkulationsschritte zur Vereinheitlichung der Patientenpopulationen beitragen.</p> <p>Darauf aufbauend fänden wir es hilfreich, wenn in den Beschlüssen des G-BA eine Dokumentation veröffentlicht würde, welche Referenzen und Berechnungsschritte letztlich zu der publizierten Zielpopulation geführt haben, um so konsistente Ableitung von Patientenpopulationen für Nutzenbewertungen im gleichen Anwendungsgebiet zu gewährleisten. Dies</p>	<p>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 vor-</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb (BMS)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
würde es den Herstellern auch erlauben, Herleitungen von Zielpopulationen in zukünftige frühe Nutzenbewertungen zu übernehmen.	handenen Daten nicht ableiten.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers Squibb (2015): Pressemitteilung vom 27.07.2015 [Zugriff: 20.01.2016]. URL: <http://bms.newshq.businesswire.com/press-release/european-medicines-agency-validates-and-grants-accelerated-assessment-marketing-author>.
2. CHMP (2013): Assessment report Pomalidomide Celgene - Procedure No. EMEA/H/C/002682. [Zugriff: 20.01.2016]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002682/WC500147721.pdf.

5.12 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	25.Januar 2016
Stellungnahme zu	Pomalidomid / IMNOVID®
Stellungnahme von	Novartis Oncology

Präambel:

Am 04.01.2016 hat der Gemeinsame Bundesausschuss den IQWiG-Berichte – Nr. 351 zu Pomalidomid gemäß §35a SGB V zur schriftlichen Stellungnahme veröffentlicht.

Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer als Hersteller eines zugelassenen Arzneimittels zur Behandlung des Multiplen Myelom in dem vorliegenden Anwendungsgebiet, möchte die Novartis Pharma GmbH gemäß §19, Kap. 5 G-BA VerfO zu folgenden Aspekten der o.g. Nutzenbewertung Stellung nehmen:

- 1) Zweckmäßige Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet des zu bewertende Arzneimittels Pomalidomid <Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens 2 vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben> hat der Gemeinsame Bundesausschuss die folgenden zweckmäßigen Vergleichstherapien bestimmt. [1]</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind, ist die patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes zweckmäßige Vergleichstherapie in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht infrage kommt. [1] 2. Für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind, ist Best-Supportive-care die zweckmäßige Vergleichstherapie. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. [1] <p>Im Modul 3 Seite 97ff des Dossiers zu Pomalidomid des pharmazeutischen Unternehmers wurden folgende als im vorliegenden Anwendungsgebiet zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung grundsätzlich zugelassene und in Deutschland zur Behandlung verfügbare Substanzen</p>	<p>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:</p> <p>1) Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind:</p> <p>In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel,</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes. <p>2) Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Best-Supportive-Care <p>wie folgt zu fassen:</p> <p>In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel,</p> <ul style="list-style-type: none"> - eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>aufgelistet (in alphabetischer Reihenfolge): Bortezomib, Cyclophosphamid, Dexamethason, Doxorubicin, Interferon alfa-2b, Lenalidomid, Melphalan, pegyliertes liposomales Doxorubicin, Prednison, Prednisolon und Vincristin. [2]</p> <p>Zur genannten Liste der Substanzen sind folgende Punkte ergänzend festzuhalten:</p> <ol style="list-style-type: none">1.) Nicht alle der darin enthaltenen Wirkstoffe sind als gleichermaßen zweckmäßig im vorliegenden Anwendungsgebiet anzusehen.2.) Die Liste ist um die beiden Substanzen Carfilzomib und Panobinostat zu ergänzen, die im vorliegenden Anwendungsgebiet in der EU ebenfalls zugelassen sind und für die Behandlung geeigneter Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet in Deutschland verfügbar sind. <p>Zu Punkt 1: Nicht alle in der Liste aufgeführten Wirkstoffe sind als gleichermaßen zweckmäßig im vorliegenden Anwendungsgebiet anzusehen. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass eine Hochdosis-Chemotherapie mit Stammzelltransplantation für die Patienten zum Zeitpunkt der aktuellen Therapie nicht (mehr) infrage kommt. [1] Für diese Patienten, die nicht für eine Hochdosistherapie infrage kommen, nennen die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO), Stand September 2013, eine Induktionstherapie mit einer Melphalan-haltigen Therapie plus neue Substanzen als Therapiestandard in Europa. [3] Die Leitlinien empfehlen eine Bortezomib- oder eine IMID[®]-haltige Therapie in der Regel als Kombinationstherapie mit anderen Substanzen, wie Cyc-</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>lophosphamid, Dexamethason, Doxorubicin, Melphalan und Prednison (vgl. Abbildung 3 der Leitlinien zum Therapiealgorithmus [3]). Die Wahl der Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms wird wesentlich durch bestehende Komorbidität und durch die erfahrene Toxizität vorangegangener Therapien beeinflusst. [3]</p> <p>Die Substanzen Interferon alfa und Vincristinsulfat werden in den aktuellen DGHO Leitlinien nicht mehr zur Behandlung des Multiplen Myeloms empfohlen. [3] Interferon alfa-2b ist beim Multiplen Myelom zugelassen als Erhaltungstherapie bei Patienten nach einer initialen Induktionstherapie. [4] Die heutigen Leitlinien zur Behandlung des Multiplen Myelom empfehlen jedoch nicht mehr diese Erhaltungstherapie mit Interferon-alpha, ebenso wie mit Steroiden oder klassischer Chemotherapie, da sich unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen kein relevanter Vorteil gezeigt hat. [3] Vincristinsulfat ist zur Behandlung des Multiplen Myeloms als Monotherapie sowie als Kombinationstherapie zugelassen. [5] Die heutigen Leitlinien zur Behandlung des Multiplen Myelom empfehlen eine Vincristin-haltige Induktionstherapie jedoch nicht mehr, da die Kombination mit den neuen Substanzen die Ansprechraten verbessern. [3]</p> <p>Zu Punkt 2: Die Liste ist um die heute im vorliegenden Anwendungsgebiet ebenfalls zugelassenen Substanzen Carfilzomib und Panobinostat zu ergänzen. Die aktuelle DGHO Leitlinie der führt zur Behandlungssituation beim Multiplen Myelom aus: „Die Therapie von Patienten mit MM ist aufgrund neuer, hochwirksamer Substanzen im Wandel. Neue Substanzgruppen befinden sich in der Erprobungsphase. Viele Fragen zur Dosierung, zu Zeitpunkt und Dauer, und vor allem zur Auswahl der besten Kombinationen werden kontrovers diskutiert. ... Wenn</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Novartis

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>immer möglich, sollten Patienten im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.“</i></p> <p>Mit Carfilzomib und Panobinostat sind heute zwei weitere dieser neuen Substanzen in der EU zugelassen und stehen als weitere Therapieoption für die medizinische Versorgung von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet zu Verfügung. Carfilzomib ist in der EU zugelassen und in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben. [6] Panobinostat ist in der EU zugelassen und in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Bortezomib und eine immunmodulatorische Substanz, erhalten haben. Panobinostat ist unter dem Markennamen Farydak® als Fertigarzneimittel in Deutschland erhältlich. [7]</p> <p>Fazit: Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind die Substanzen Interferon alfa und Vincristinsulfat als nicht mehr gleichermaßen zweckmäßige Therapie anzusehen. Die beiden neuen Wirkstoffe Carfilzomib und Panobinostat sind zur Behandlung des rezidivierten und refraktären Multiplen Myeloms zugelassen und sind im vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Therapie für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind, zu berücksichtigen.</p>	<p>Neben Pomalidomid sind im vorliegenden Anwendungsgebiet Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:</p> <p>Bortezomib, Carfilzomib, Carmustin, Cyclophosphamid, Dexamethason, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Interferon alfa-2b, Lenalidomid, Melphalan, Vincristin, Panobinostat, Prednisolon, Prednison</p> <p>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.</p> <p>Siehe obige Ausführungen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. IQWiG 2015. Bewertungsbericht Nr. 351 Pomalidomid Nutzenbewertung 23.12.2015. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/194/>.
2. Celgene 2015. Dossier zur Nutzenbewertung Pomalidomid – Modul 3 vom 29.09.2015. Abrufbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/194/>.
3. Kortüm M, Einsele H, Driessen C, Gunsilius E, Kröger N, Kropff M, Liebisch P, Ludwig H, Naumann R, Peest D, Taverna C, Wörmann B, Goldschmidt H. Multiples Myelom Leitlinie. Berlin: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.; 2013 [Zuletzt aktualisiert 2013; abgerufen am 10.09.2014]; Abrufbar unter: <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom/index.html>.
4. MERCK SHARP & DOHME 2015. Fachinformation IntronA® 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung. Stand Juni 2015.
5. TEVA 2014. Fachinformation Vincristinsulfat-TEVA® 1 mg / ml Injektionslösung. Stand November 2015.
6. Amgen 2015. Fachinformation Kyprolis® 60 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand November 2015.
7. Novartis 2015. Fachinformation Farydak® Hartkapseln. Stand August 2015.

5.13 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	25. Januar 2016
Stellungnahme zu	Pomalidomid (erneute Nutzenbewertung)
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die erste frühe Nutzenbewertung von Pomalidomid (Imnovid®) bei Patienten mit progredientem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben, war im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) durchgeführt worden. Der G-BA hatte damals einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Der Umsatz des Medikamentes hat inzwischen die im AMNOG festgelegte Umsatzgrenze von 50 Mio. Euro überschritten, so dass ein erneutes Verfahren eingeleitet werden musste. Für dieses Verfahren wurden vom G-BA zwei Subgruppen gebildet. Die Vorschläge von pU und IQWiG zum Zusatznutzen differieren stark, siehe Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> <th>DGHO</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>ZVT Vorschlag</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>für zielgerichtete Therapie geeignet</td> <td>patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes</td> <td>erheblich</td> <td>Beleg</td> <td>nicht belegt</td> <td></td> <td>Dexamethason</td> </tr> <tr> <td>für zielgerichtete Therapie nicht geeignet</td> <td>Best Supportive Care</td> <td>erheblich</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td></td> <td>Best Supportive Care</td> </tr> </tbody> </table>		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		DGHO	Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	ZVT Vorschlag	für zielgerichtete Therapie geeignet	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	erheblich	Beleg	nicht belegt		Dexamethason	für zielgerichtete Therapie nicht geeignet	Best Supportive Care	erheblich	Anhaltspunkt	nicht belegt		Best Supportive Care	
	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		DGHO																							
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	ZVT Vorschlag																							
für zielgerichtete Therapie geeignet	patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes	erheblich	Beleg	nicht belegt		Dexamethason																							
für zielgerichtete Therapie nicht geeignet	Best Supportive Care	erheblich	Anhaltspunkt	nicht belegt		Best Supportive Care																							

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none">• Pomalidomid führt bei Patienten mit progredientem Multiplem Myelom nach Behandlung mit Bortezomib und Lenalidomid zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit, zur Steigerung der Remissionsrate und zur Verbesserung von Parametern der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich mit hochdosiertem Dexamethason.• Daten zum Vergleich mit den anderen, zielgerichteten, neu zugelassenen Arzneimitteln Carfilzomib und Panobinostat liegen nicht vor.• Daten zum Vergleich mit Best Supportive Care liegen ebenfalls nicht vor. Der Vergleich mit hochdosiertem Dexamethason ist angemessen bei Patienten in gutem Allgemeinzustand. <p>Die Festlegung anderer zielgerichteter Arzneimittel als zweckmäßiger Vergleichstherapie entspricht der klinischen Behandlungssituation. Sie ist allerdings nicht zielführend bei der frühen Nutzenbewertung, solange keine akzeptierte Methodik zum indirekten Vergleich der Zulassungsstudien vorliegt.</p>	<p>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 Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie progredient waren und folgenden Wortlaut hatte:</p> <p>1) Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind:</p> <p>In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel,</p> <ul style="list-style-type: none">- eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Maßgabe des Arztes.</p> <p>2) Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind:</p> <ul style="list-style-type: none">- Best-Supportive-Care <p>wie folgt zu fassen:</p> <p>In Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel,</p> <ul style="list-style-type: none">- eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes. <p>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.</p> <p>Weitere Ausführungen siehe S. 284</p>
<p>2. Einleitung</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>Jährlich erkranken in Deutschland etwa 3.000 Männer und etwa 2.700 Frauen neu an einem</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>Multiplen Myelom (ICD10-C90). Das Multiple Myelom ist somit nach Leukämien und Non-Hodgkin-Lymphomen die dritthäufigste hämatologische Neoplasie und für ca. 1% aller Krebs-erkrankungen in Deutschland verantwortlich. Es besteht eine altersabhängige, geschlechts-spezifische und ethnische Variabilität. Die Erkrankungshäufigkeit steigt ab dem Alter von 50 Jahren signifikant an, Erkrankungen vor dem 35. Lebensjahr sind selten. Das mediane Erkrankungsalter beträgt 71 Jahre bei Männern und 73 Jahre bei Frauen.</p>															
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Eine Therapie ist bei Patienten mit symptomatischem Multiplem Myelom gemäß den Kriterien der <i>International Myeloma Working Group (IMWG)</i> indiziert [2]. Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen [1]. Langfristiges Ziel ist eine Verlängerung der Überlebenszeit bei guter Lebensqualität. Das Ziel der Heilung wird in fortgeschrittenen Krankheitsstadien bisher nur bei wenigen Patienten durch eine allogene Stammzelltransplantation erreicht.</p> <p>Die Therapie von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich vor gut 10 Jahren durch die Einführung des Proteasom-Inhibitors Bortezomib und der beiden immunmodulatorischen Substanzen Thalidomid und Lenalidomid grundlegend gewandelt. Inzwischen hat die EMA 6, die FDA 9 zielgerichtete Substanzen zugelassen, siehe Tabelle 2.</p> <p>Tabelle 2: Neue Arzneimittel beim Multiplen Myelom</p> <table border="1" data-bbox="152 1187 1265 1394"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Substanzklasse</th> <th rowspan="2">Arzneimittel</th> <th colspan="2">Zulassung</th> </tr> <tr> <th>EMA</th> <th>FDA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Proteasom-Inhibitoren</td> <td>Bortezomib</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> <tr> <td>Carfilzomib</td> <td>X</td> <td>X</td> </tr> </tbody> </table>	Substanzklasse	Arzneimittel	Zulassung		EMA	FDA	Proteasom-Inhibitoren	Bortezomib	X	X	Carfilzomib	X	X		
Substanzklasse			Arzneimittel	Zulassung											
	EMA	FDA													
Proteasom-Inhibitoren	Bortezomib	X	X												
	Carfilzomib	X	X												

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	Ixazomib		X				
Immunmodulatoren	Lenalidomid	X	X				
	Pomalidomid	X	X				
	Thalidomid	X	X				
HDAC-Inhibitoren	Panobinostat	X	X				
Monoklonale Antikörper	Daratumumab		X				
	Elotuzumab		X				
<p>Kombinationsregime mit diesen neuen Arzneimitteln sind in der Erstlinientherapie wirksamer 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.</p> <p>Pomalidomid ist ein Immunmodulator und gehört zur selben Substanzklasse wie Lenalidomid und Thalidomid. Publierte Ergebnisse randomisierter Studien sind in Tabelle 3 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 3: Pomalidomid bei Patienten mit fortgeschrittenem Multiplen Myelom, nach Vortherapie mit Bortezomib und Lenalidomid</p>							
Erstautor / Jahr	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	≥PR ²	PFÜ ⁴ (Monate) (HR ³)	ÜL ⁵ (Monate) (HR ³)

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Richardson, 2013 [3]	MM-002	Pomalidomid	Pomalidomid + Dexamethason niedrig	22 1	18 vs 33 ⁶ p = 0,013	2,7 vs 4,2 0,68 ⁷ p = 0,003	13,6 vs 16,5 n. s.		
San Miguel, 2013 [4] Dossier	MM-003	Dexamethason hoch	Pomalidomid + Dexamethason niedrig	45 5	10 vs 31 p < 0,001	1,9 vs 4,0 0,50 ⁷ p < 0,001	8,1 vs 13,1 0,72 p = 0,009		
Leleu, 2013 [5]	IFM 2009-02	Pomalidomid Tag 1-28 + Dexamethason niedrig	Pomalidomid Tag 1-21 + Dexamethason niedrig	84	34 vs 35 p < 0,001	3,7 vs 5,4 n. s. ⁹	14,8 vs 14,9 n. s.		

¹ N – Anzahl Patienten; ² PR – partielle Remission; ³ HR – Hazard Ratio; ⁴ PFÜ - Progressionsfreie Überlebenszeit in Monaten; ⁵ ÜL – Überlebenszeit in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. e. – Median nicht erreicht; ⁹ n. s. – nicht signifikant;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>4. Dossier und Bewertung von Pomalidomid</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die Festlegung des Einsatzes einer zielgerichteten Substanz als zweckmäßiger Vergleichstherapie ist begrüßenswert. Der G-BA folgt damit der klinischen Situation. Bei Patienten mit Multiplem Myelom und Rezidiv/Refraktarität nach Bortezomib und Lenalidomid können die behandelnden Ärzte heute wählen zwischen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason (Zulassung 8/2013) - Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (Zulassung 9/2015) - Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (Zulassung 11/2015). <p>Bisher wurde diese Berücksichtigung neu zugelassener Arzneimittel als Vergleichstherapie in der Onkologie nur im Verfahren zu Dabrafenib beim fortgeschrittenen Melanom praktiziert, nicht in zahlreichen anderen Indikationen mit ähnlicher Datenlage (z. B. EGFR-TKI beim Lungenkarzinom, antihormonelle Therapie beim Prostatakarzinom, Immuntherapie beim</p>	

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Melanom etc.).</p> <p>Für Patienten in gutem Allgemeinzustand ist allerdings auch hochdosiertes Dexamethason eine akzeptable Vergleichstherapie. Dexamethason hat bei Patienten mit Multiplem Myelom eine duale Funktion. Zum einen ist es ein effektives, supportives Arzneimittel. Es lindert Schmerzen und verbessert den Allgemeinzustand. Zum anderen ist es als lymphozytotoxisches Arzneimittel auch eine effektive, kausale Therapie. Hochdosiertes Dexamethason wird seit dem Beginn der 80er Jahre des letzten Jahrhunderts bei Patienten mit Multiplem Myelom eingesetzt [6]. Die Dosierung liegt bei 40mg an den Tagen 1-4, 9-12 und 17-20. Genau diese Dosierungen und Dosisintervalle wurden auch in der Zulassungsstudie eingesetzt. In Kombination mit dem Immunmodulator Lenalidomid ist die hochdosierte Gabe von Dexamethason einer niedrigeren Dosierung unterlegen [7]. Im Analogieschluss wurde in deshalb in der Zulassungsstudie auch Pomalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason kombiniert.</p> <p>Allerdings ist Dexamethason bei älteren Patienten und bei Patienten mit Komorbiditäten wie Diabetes mellitus nicht in hoher Dosierung einsetzbar, siehe unsere Stellungnahme vom Dezember 2013 [8]. 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>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>4. 2. Studien</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. Switching vom Kontroll- in den Pomalidomid-Arm war im Protokoll vorgesehen. Die Studie wurde in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].</p>	
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</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 mit einem Hazard Ratio von 0,72 und einem klinisch relevanten Median von 5 Monaten. Eingeschränkt wird die Auswertung des Endpunktes Überlebenszeit durch das Design der Studie mit der Möglichkeit des Switching vom Kontrollarm zu Pomalidomid. Wir halten es für richtig, dass diese Option den Patienten in dieser sehr fortgeschrittenen Krankheitssituation angeboten wurde. Dies war auch das Votum der Ethikkommissionen in den beteiligten Kliniken in Deutschland. Bei der letzten Auswertung vom 1. September 2013 lag die Crossover-Rate bei 56% der Patienten im Kontroll-Arm. Nach Korrektur für den Effekt des</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 ein-</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
	Switching ergibt sich für Pomadilomid ein Hazard Ratio von 0,42, $p < 0,0001$.	gestuft.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</p> <p>Die Problematik des Endpunktes progressionsfreies Überleben hatten wir bereits in unserer ersten Stellungnahme zu Pomalidomid diskutiert [8]. Der Endpunkt progressionsfreies Überleben hat den Vorteil einer geringeren Beeinflussung durch spätere Störfaktoren wie Switching und/oder Postprogressionstherapien. Trigger für die Feststellung eines Progresses beim Multiplen Myelom ist vor allem Anstieg des Paraproteins nach den Kriterien der International Myeloma Working Group [2]. Klinisch kann dieser Progress asymptomatisch sein und führt nicht in jedem Fall zu einem Therapiewechsel. Dieser ist obligat bei klinisch rascher Progression mit Knochenschmerzen, Verschlechterung der Nierenfunktion und anderen Komplikationen.</p> <p>Das progressionsfreie Überleben wurde in der Zulassungsstudie statistisch signifikant, numerisch um 2,1 Monate verlängert.</p>	<p>Das Progressionsfreie Überleben, operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod oder bis zum Krankheitsprogress nach IMWG -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.</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 Erhebung der Morbiditätskomponente "Krankheitsprogression" erfolgte entsprechend der Operationalisierung nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer Verfahren.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
		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.
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Remissionsrate wurde durch Pomalidomid gegenüber dem Kontrollarm um den Faktor 3 erhöht. Dies bestätigt den kausalen Zusammenhang zwischen der Intervention und dem beobachteten Einfluss auf die progressionsfreie und die Gesamtüberlebenszeit.</p>	Die Ausführungen haben keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-reported Outcome</p> <p>Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurden der EORTC QLQ30- und der krankheitsspezifische QLQ-MY20-Fragebogen eingesetzt. Die Compliance der Patienten war hoch und lag bis zum 10. Zyklus $\geq 77.8\%$ [9]. Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Pomalidomid fanden sich in den Bereichen körperliche Funktion (physical functioning), emotionale Funktion (emotional functioning), gesundheitsbezogene Lebensqualität (health utility) und Fatigue.</p>	<p>Aus den beobachteten Effekten, unter Berücksichtigung des Verzerrungspotenzials eines offenen Studiendesigns, lässt sich in der Endpunktkategorie „Morbidity“ kein Zusatznutzen für Pomalidomid ableiten</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
		Pomalidomid aufzeigen.
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>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 durchgeführter 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 auf die höhere Dexamethason-Dosierung zurückzuführen.</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen im Pomalidomid-Arm war mit 10% niedrig.</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>
	<p>4. 4. IQWiG Bericht</p> <p>Die Autoren des IQWiG-Berichtes können hochdosiertes Dexamethason medizinisch nicht als Vergleichstherapie einordnen. Sie konstatieren, dass Dexamethason im Vergleichsarm nicht zulassungskonform und in einer deutlich höheren als in der Fachinformation empfohlenen Dosierung ein-</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>gesetzt wurde. Hier wird nicht zwischen den supportiven und den lymphozytotoxischen Effekten differenziert. Eine fundierte Auseinandersetzung mit den zugrundeliegenden Daten dieser, auch in Deutschland über Jahrzehnte empfohlenen Dosierung und der Bezug zur Behandlungsrealität fehlen.</p>	<p>1, 8, 15 und 22 eines 28-Tage-Zyklus.</p> <p>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 Studienprotokoll waren allerdings Dosisreduktionen beim Auftreten von Dexamethason-typischen Nebenwirkungen vorgesehen.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die Datenlage hat sich gegenüber dem ersten Verfahren nicht wesentlich verändert. Pomalidomid führt gegenüber dem Dexamethason-Vergleichsarm zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit, trotz Switching von über 50% der Patienten vom Kontroll- in den Pomalidomid-Arm. Umfangreicher sind die publizierten Daten zum positiven Einfluss von Pomalidomid auf die Lebensqualität.</p>	<p>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 beträcht-</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>Das Ziel des G-BA, Pomalidomid mit den anderen zielgerichteten Arzneimitteln Carfilzomib und Panobinostat in dieser Indikation zu vergleichen, ist begrüßenswert. Die Umsetzung setzt allerdings eine hochwertige und allgemein akzeptierte Methodik zum indirekten Vergleich von Kohorten voraus.</p>	<p>lich ein.</p> <p>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 therapielevanten 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.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

1. 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>
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. 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)
4. 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)
5. 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)
6. Barlogie B, Smith L, Alexanian R: Effective treatment of advanced multiple myeloma refractory to alkylating agents. *N Engl J Med* 310:353-356, 1984. DOI: [10.1056/NEJM198405243102104](https://doi.org/10.1056/NEJM198405243102104)
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* 11:29-37, 2010. DOI: [10.1016/S1470-2045\(09\)70284-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70284-0)
8. <https://www.dgho.de/informationen/stellungnahmen/fruehe-nutzenbewertung/Pomalidomid%20DGHO%20Stellungnahme%2020131223.pdf>
9. Weisel K, Dimopoulos M, Song KW et al.: Pomalidomide and Low-Dose Dexamethasone Improves Health-Related Quality of Life and Prolongs Time to Worsening in Relapsed/Refractory Patients With Multiple Myeloma Enrolled in the MM-003 Randomized Phase III Trial. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 15:519—530, 2015. DOI: [10.1016/j.clml.2015.05.007](https://doi.org/10.1016/j.clml.2015.05.007)

5.14 Stellungnahme der MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	25. Januar 2016
Stellungnahme zu	Pomalidomid (Imnovid®) – 2015-10-01-D-193
Stellungnahme von	MSD SHARP & DOHME GMBH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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)
7, 20-24	<p>Anmerkung:</p> <p>"Weder in nationalen Leitlinien wie z. B. der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), noch in internationalen Leitlinien findet sich zudem ein Hinweis darauf, dass beim rezidierten und refraktären multiplen Myelom eine Monotherapie mit hochdosiertem Dexamethason als zielgerichtete Therapieoption überhaupt in Erwägung zu ziehen ist [5-9]."</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>„Die Stoßtherapie mit Dexamethason stellt bei der Behandlung des multiplen Myeloms in späten Therapielinien BSC eine übliche patientenindividuelle Therapie dar [Ref. Engelhardt M et al. Das Blaue Buch: Chemotherapie-Manual Hämatologie und Internistische Onkologie, Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag, 52014: 108]. Dem Versorgungsalltag in Deutschland ist Rechnung zu tragen.“</p>	<p>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.</p> <p>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 notwendi-</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</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>gerweise auch in der Bewertung des Zusatznutzens unterschieden werden müssen.</p> <p>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.</p>
<p>10, Tabelle 5, Legende (d) sowie 15, 2-7</p>	<p>„d: Als best supportive care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung (entsprechend Formulierung S. 15, Zeilen 2 – 7):</p> <p>„d: Als best supportive care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Dies kann auch eine antineoplastische Maßnahme umfassen, sofern diese mit dem Ziel einer Behandlung der Symptome vorgenommen und nicht</p>	

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <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>als therapeutischer Ansatz mit der Intention der Krankheitskontrolle eingesetzt wird.“</p> <p>Begründung: Angleichung Tabellen-Legende und Fließtext, wobei Beschreibung im Fließtext zutreffender.</p>	<p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Pomalidomid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Februar 2016
von 12.24 Uhr bis 14.04 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma Celgene GmbH:

Frau Briswalter

Herr Schindler

Herr Dr. Stross

Herr Völkl

Angemeldete Teilnehmer der Firma Amgen GmbH:

Herr Dr. Rieth

Herr Dr. Wandeler

Angemeldete Teilnehmer für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmer der Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:

Herr Dr. Abraham

Frau Plesnila-Frank

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

Frau Finkler

Herr Dr. Wilken

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma Janssen-Cilag GmbH:

Herr Dr. Kampfenkel

Frau Klesse

Angemeldeter Teilnehmer der Firma medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:

Herr Dr. Erdmann

Angemeldeter Teilnehmer der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:

Herr Dr. Kaskel

Angemeldete Teilnehmer der Firma Novartis Pharma GmbH:

Herr Dr. Claus

Herr Stürmer

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:

Frau Knierim

Frau Nicht

Angemeldete Teilnehmerin für das Universitätsklinikum Heidelberg:

Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldeter Teilnehmer für die Poliklinik Würzburg:

Herr Prof. Dr. Einsele

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12.24 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zu unserer Anhörung im Stellungnahmeverfahren zur erneuten Bewertung des Nutzens von Pomalidomid, eines Orphans, nach Überschreiten der Grenze von 50 Millionen Euro. Basis des Stellungnahmeverfahrens ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 23. Dezember 2015, zu der eine ganze Reihe von Stellungnahmen eingegangen sind: vom pharmazeutischen Unternehmer, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von der DGHO, von Herrn Professor Dr. Einsele, von Frau Professor Dr. Weisel, von Herrn Professor Dr. Goldschmidt, von MSD Sharp & Dohme, von Novartis, von Amgen, von Bristol-Myers Squibb, von medac, von Janssen-Cilag, vom vfa, vom BPI. Des Weiteren hat Takeda eine Stellungnahme abgegeben.

Ich begrüße Sie ganz herzlich und muss die Anwesenheit feststellen, obwohl teilweise Deckungsgleichheit zur vorherigen Anhörung herrscht. Es ist doch eine Reihe neuer Teilnehmer hier. Ich begrüße für den pharmazeutischen Unternehmer Frau Briswalter, Herrn Schindler, Herrn Dr. Stross und Herrn Völkl, dann Herrn Dr. Rieth und Herrn Dr. Wandeler von Amgen, Herrn Professor Dr. Ludwig und Herrn Dr. Spehn von der AkdÄ, Herrn Dr. Abraham und Frau Plesnila-Frank von Bristol-Myers Squibb, Frau Finkler und Herrn Dr. Wilken vom BPI, Herrn Professor Dr. Wörmann von der DGHO, Herrn Dr. Kampfenkel und Frau Klesse von Janssen-Cilag, Herrn Dr. Erdmann von medac, Herrn Dr. Kaskel von MSD, Herrn Dr. Claus und Herrn Stürmer von Novartis, Frau Knierim und Frau Nicht von Takeda, Frau Professor Dr. Weisel, Herrn Professor Dr. Einsele sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Wir haben es, wie gesagt, mit einer erneuten Nutzenbewertung nach Überschreiten der Grenze von 50 Millionen Euro zu tun. Ich weise zunächst formal darauf hin: Wir führen Wortprotokoll. Benutzen Sie bitte das Mikrofon und nennen Sie zu Beginn Ihrer Wortmeldung das entsendende Unternehmen oder die Institution.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, zu der Dossierbewertung des IQWiG einfürend kurz Stellung zu nehmen. Ich glaube, wir sollten uns heute mit drei, vier Fragestellungen beschäftigen, die jedenfalls aus meiner Sicht ganz wichtig sind. Die erste Frage lautet: Waren die Patienten in dem Arm der Studie MM-003 mit hoch dosiertem Dexamethason möglicherweise untertherapiert? Ist oder wäre hoch dosiertes Dexamethason ein adäquater Komparator? Ein wichtiger Punkt: Wie ist das Risiko für Leberschäden und Herzinsuffizienz unter dem hier in Rede stehenden Wirkstoff einzuschätzen? Hier: Rote-Hand-Brief vom April 2015. Eine ganz wichtige Frage: Ist die Teilpopulation 2, nämlich die Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind, in der klinischen Praxis überhaupt von Relevanz? Das ist eine Fragestellung, mit der wir uns auch beschäftigen sollten. Zunächst einmal, ohne Sie auf diese vier Fragestellungen in irgendeiner Form einschränken zu wollen, die Worterteilung an den pharmazeutischen Unternehmer. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Frau Briswalter.

Frau Briswalter (Celgene): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr verehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, heute noch einmal mit Ihnen über Pomalidomid in der Behandlung des rezidivierten und refraktären multiplen Myeloms und das von uns eingereichte Dossier sowie die IQWiG-Bewertung und

die zugehörigen Stellungnahmen zu diskutieren. Vor circa zwei Jahren haben wir Celgene in gleicher Zusammensetzung in dieser Runde vertreten. Dennoch möchte ich gerne meine Kollegen und mich kurz vorstellen. Herr Dr. Leonhard Stross ist für den medizinischen Teil des Dossiers verantwortlich, Herr Thomas Schindler ist zuständig für die Statistik, und Herr Martin Völkl leitet die Abteilung Market Access & Public Affairs. Mein Name ist Stephanie Briswalter. Ich leite den Bereich der frühen Nutzenbewertung und verantworte damit auch dieses Nutzendossier.

Wie Sie, Herr Vorsitzender, uns gebeten haben, werde ich an dieser Stelle nicht im Detail wiederholen, was in unserem Dossier und in unserer Stellungnahme ausreichend beschrieben ist. Von daher konzentriere ich mich auf einige wesentliche Aspekte.

Beim multiplen Myelom handelt es sich um eine für die meisten Patienten unheilbare Erkrankung. Auch wenn der Patient auf eine Behandlung gut anspricht, treten regelhaft Rezidive auf. Wurden die bislang verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten, insbesondere Lenalidomid und Bortezomib, ausgeschöpft, so ist die weitere Prognose schlecht. Unbehandelt versterben diese Patienten innerhalb von circa drei Monaten.

Daraus ergeben sich als wesentliche Therapieziele primär die Verlängerung der Überlebenszeit, aber ebenso auch die Kontrolle der Erkrankung über einen möglichst langen Zeitraum im Zusammenhang mit einer Minimierung der krankheitsbedingten Symptome sowie der Erhalt der Lebensqualität der Patienten. Mit Pomalidomid kann für diese prognostisch schwierige Patientenpopulation eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens von fünf Monaten bei einem medianen Überleben von 13,1 Monaten erreicht werden, trotz hohem Crossover-Anteil. Zusätzlich liegen nun mit unserem zweiten Nutzendossier neuere Daten mit einer längeren Beobachtungsdauer sowohl zur Lebensqualität als auch zur Sicherheit vor, die im Vergleich zum ersten Nutzendossier nun ebenfalls einen Zusatznutzen von Pomalidomid aufzeigen. Für die heutige Anhörung sind uns folgende drei Punkte besonders wichtig. Sie überschneiden sich glücklicherweise mit Ihren Punkten.

Punkt eins. Die Daten unserer Zulassungsstudie im Vergleich zu hoch dosiertem Dexamethason sind aussagekräftig, um einen Zusatznutzen von Pomalidomid im gesamten Anwendungsgebiet abzuleiten. Grundsätzlich kann allen Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie infrage kommen, hoch dosiertes Dexamethason gegeben werden, und das unabhängig von Vortherapien und Ansprechen. Bei der Umsetzung der ZVT haben wir berücksichtigt, dass hoch dosiertes Dexamethason im Vergleich zu den anderen zielgerichteten Therapien die beste Evidenz bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit aufweist. Hoch dosiertes Dexamethason stellt damit eine adäquate Wahl dar und ist mindestens gleichermaßen oder besser als andere zugelassene zielgerichtete Therapien geeignet.

Punkt zwei. Dexamethason wurde in unserer Zulassungsstudie zulassungskonform verabreicht. Die Fachinformation von Dexamethason gibt keine verbindlichen Vorgaben zur Dosierung beim rezidierten und refraktären multiplen Myelom vor. Vielmehr ist Dexamethason allgemein zur Palliativtherapie maligner Tumore zugelassen und umfasst damit eine Vielzahl unterschiedlicher Anwendungsgebiete. Für die im klinischen Alltag etablierte Therapie mit hoch dosiertem Dexamethason liegt seit den 80er-Jahren Evidenz vor. Dieses zytostatische zielgerichtete Dosierungsschema ist durch den Hinweis der Fachinformation bezüglich der Schwere und Art der Erkrankung abgedeckt. Die Relevanz von hoch dosiertem Dexamethason wird auch von der EMA bestätigt. So hat sie im Dezember letzten Jahres eine Positive Opinion für eine 40-mg-Tablette speziell in der Indikation des multiplen Myeloms ausge-

sprochen. Dexamethason wurde in unserer Zulassungsstudie demnach zulassungskonform eingesetzt. Unsere Studie ist damit zur Bewertung des Zusatznutzens von Pomalidomid geeignet.

Punkt drei. Wir sehen auch für die zweite Patientengruppe, die nicht mehr für eine zielgerichtete Therapie infrage kommt, einen Zusatznutzen von Pomalidomid, da auch bei diesen Patienten von einer Verlängerung des Gesamtüberlebens bei verbesserter Lebensqualität auszugehen ist. Des Weiteren ist diese Patientengruppe im Versorgungsalltag schwer abgrenzbar und, wie wir in unserem Dossier dargestellt haben, mit einer Spanne von 1,1 bis 3,5 Prozent auch vernachlässigbar gering. Eine gesonderte Betrachtung dieser Patientengruppe erscheint uns daher nicht zielführend.

Zusammenfassend haben wir in unserem umfassenden Nutzendossier neue Daten über einen längeren Beobachtungszeitraum vorgelegt und die ZVT mit hoch dosiertem Dexamethason in einer zulassungskonformen Dosierung adäquat umgesetzt. Auf dieser Basis leiten wir entsprechend einen klaren Zusatznutzen von Pomalidomid für alle Patienten im Anwendungsgebiet ab.

Ich möchte mit dem Hinweis darauf abschließen, dass seit Einführung von Pomalidomid im Jahre 2013 bereits etwa 2.500 Patienten in Deutschland mit Pomalidomid behandelt wurden. Dies untermauert aus unserer Sicht, dass Pomalidomid sich im therapeutischen Alltag bewährt hat und als Standardtherapie etabliert ist. Dies spiegelt sich ebenfalls durch die sofortige Aufnahme von Pomalidomid in allen relevanten nationalen und internationalen Leitlinien wider.

Damit schließe ich und bedanke mich bei Ihnen, dass uns die Zeit gegeben wurde, die für uns wichtigen Punkte vorzutragen. Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen allen. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Briswalter. – Ich schaue in die Runde: Fragen? Wer möchte? – Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Ich habe eine Frage zu dem HD-Dexa, das Sie eingesetzt haben. Wenn ich das richtig sehe – ich bitte mich zu korrigieren, aber das ist für mich ganz wichtig –, ist HD-Dexa nicht gleich HD-Dexa. Sie haben das in einem maximal intensiven Schema eingesetzt, in einem Vier-Wochen-Zyklus mit viermal drei Gaben in dem Vier-Wochen-Zyklus über die ganze Zeit hinweg. In anderen Studien, die einen Vorteil gegenüber HD-Dexa gezeigt haben, zum Beispiel der APEX-Studie zu Bortezomib, wurde das in einer etwas mildereren Form eingesetzt, nämlich im Fünf-Wochen-Zyklus und viermal drei Gaben, und das andere für vier Zyklen und danach in einer deutlich abgeschwächten Form, dann einmal in vier Wochen. Warum haben Sie so ein superaggressives HD-Dexa-Schema eingesetzt, wo klar war, dass HD-Dexa in der Monotherapie eher in der Kritik stand und eher die Gefahr mit sich bringt, schwere Toxizitäten hervorzurufen? Sie kennen auch die Studie Rajkumar, bei der das Schema eingesetzt wurde, das Sie verwendet haben, nämlich durchgehend die viermal drei Gaben im Vier-Wochen-Zyklus, wo die HD-Dexa/Lenalidomid-Kombination gegenüber Low-Dose-Dexa abgebrochen werden musste. Aus meiner Sicht erschließt sich nicht, warum man in dieser Studie so aggressiv vorgehen konnte, noch dazu, dass in der Studie selber 20 Prozent der Patienten einen ECOG von 2 hatten, was nicht gerade dasjenige ist, was die fitten Patienten ausmacht. Das müssten Sie mir bitte noch einmal erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte darauf antworten? – Herr Stross, bitte.

Herr Dr. Stross (Celgene): Es ist so, dass wir uns bei diesem Schema vorher im Rahmen des Designs der Studie MM-003 mit den Zulassungsbehörden wie auch mit internationalen Fachexperten im Bereich des multiplen Myeloms beraten haben. Es wurden verschiedene Komparatoren und Schemata diskutiert. Am Ende einigte man sich auf dieses Schema mit hoch dosiertem Dexamethason, wie es in der Studie MM-003 eingesetzt wurde, da es sich hier um ein Schema handelt, das, wie schon von meiner Kollegin Frau Briswalter erwähnt, über sehr alte Evidenz verfügt, die sich auch in der klinischen Praxis bewährt hat und dort noch heute ihren Stellenwert hat. Warum hat man bei der Indikation, in der wir uns hier bewegen, ein solches Schema mit hoher Dosis angewendet? Das liegt vor allem daran, dass es sich hier bei einem Rezidiv bei mehreren Vortherapien und Vorliegen einer refraktären Erkrankung und nach Ausschöpfen der Standardtherapien in den ersten Linien, also Bortezomib, Lenalidomid und einer Alkylanzien-Therapie, unserer Ansicht nach um einen sehr akuten und sehr schweren Erkrankungsverlauf des multiplen Myeloms handelt. Wir wissen, dass diese Patienten eine sehr schlechte Prognose haben. Unbehandelt würde ein Großteil dieser Patienten innerhalb von nur drei Monaten versterben. Das heißt, hier ist ein akuter und sehr starker Behandlungsbedarf gegeben. Insofern haben wir uns hier, wie es in der Fachinformation von Dexamethason heißt, im Rahmen einer akuten und schweren Therapie bewegt, die eine Therapie mit hoch dosiertem Dexamethason erfordert.

Das hoch dosierte Dexamethason ist auch bei refraktärer Erkrankung als effektivste Einzelsubstanz seit langem beschrieben. Es gab auch Evidenz für Wirksamkeit und Sicherheit, die für die anderen in dieser Indikation zugelassenen Substanzen unserer Ansicht nach nicht vorliegt. Es wurden Schemata mit niedriger dosiertem Dexamethason für den Komparatorarm der Studie diskutiert. Diese wurden von den herangezogenen Fachexperten sowie von den Zulassungsbehörden abgelehnt, weil hier eine zu geringe Effektivität bei diesen doch sehr schwer vorbehandelten und in ihrem Krankheitsverlauf fortgeschrittenen Patienten zu erwarten gewesen wäre. Insgesamt ist es natürlich auch so, dass Dexamethason in der hoch dosierten Form ein gewisses Toxizitätsprofil hat, wie jede andere onkologische Substanz. Wenn man sich aber die Sicherheitsprofile aller in diesem Anwendungsgebiet zugelassenen Substanzen anschaut, stellt man fest, Dexamethason liegt eher im Mittelfeld und sticht nicht besonders hervor. Das gepulste Dexamethason-Schema mit mehreren Vier-Tage-Blöcken innerhalb eines Zyklus ist gerade deswegen so gewählt, damit dazwischen Therapiepausen liegen und nicht eine tägliche Dexamethason-Gabe den Patienten belastet.

Schlussendlich erwähnten Sie noch die Studie von Rajkumar et al. Diese ECOG-Studie untersucht eine sehr spezielle Fragestellung, die unserer Ansicht nach keine Evidenz für die Frage erbringt, die sich hier stellt. Denn dort geht es um den Vergleich einer Kombination von Lenalidomid und hoch dosiertem Dexamethason vs. Lenalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason und nicht um den Vergleich einer Monotherapie mit hoch oder niedrig dosiertem Dexamethason.

Bei der Kombination Lenalidomid und Dexamethason handelt es sich um ein sehr spezifisches Schema, wo es Synergieeffekte gibt, die es bei einer Dexamethason-Monotherapie natürlich nicht gibt. Insofern ist diese Studie unserer Ansicht nach nicht geeignet, um daraus abzuleiten, dass ein Schema mit niedrig dosiertem Dexamethason für das vorliegende Anwendungsgebiet vorteilhaft gewesen wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Es ist wahr, das kann man auch aus der Lenalidomid-Studie nicht ableiten. Sie sagten selber, das sind schwer betroffene Patienten. Noch einmal die Frage: Warum das aggressivstmögliche Schema, wo es aus der Studie mit Lenalidomid den Hinweis gab, dass das Hochdosisschema möglicherweise sehr toxisch sein kann und nicht das Schema gewesen ist, das in anderen Studien verwendet wurde, wo es ein Hochdosis-Dexa als Vergleich gegeben hat? Das erschließt sich mir aus Ihrer Antwort noch nicht. Das andere Schema mit Bortezomib aus der APEX-Studie, das ich angesprochen habe, ist deutlich weniger aggressiv als das, das Sie eingesetzt haben. Wenn die Patienten wirklich so fragil sind, wie Sie das selber gerade dargestellt haben, dann muss das Toxizitätsproblem, das in der Lenalidomid-Studie zutage getreten ist, besonders zur Vorsicht gemahnen. Aus meiner Sicht hätte man, selbst wenn man – das ist eine andere Frage, darauf können wir später zurückkommen – Hochdosis-Dexamethason als Vergleichstherapie gewählt hätte, nicht das Maximalschema anwenden müssen, wie Sie das getan haben. So sehe ich das zumindest. Sonst hätte man die Bortezomib-Studie nicht machen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Als Erster dazu Herr Dr. Stross, bitte.

Herr Dr. Stross (Celgene): Wie gesagt, wir haben uns im Bereich der Fachinformation und in Diskussionen mit internationalen Myelomexperten in Zulassungsbehörden für dieses Schema entschieden, weil diese Patienten nicht zwingend fragil sind, aber einen sehr hohen Behandlungsbedarf haben. In der Situation, in der diese Patienten sind – ich darf es kurz wiederholen –, ist der Krankheitsfortschritt rapide. Man muss sehr schnell eine zytostatische Wirkung beim Patienten initiieren. Dafür ist in diesem Fall nur eine Gabe von hoch dosiertem Dexamethason der korrekte Ansatz.

Was die Toxizität angeht, so haben wir das in das patientenindividuelle Dosisreduktionschema beim Arm mit hoch dosiertem Dexamethason einbezogen. Ich darf noch einmal sagen, dass das natürlich etwas ist, was für alle Onkologika gilt: Sie haben ein bestimmtes Nebenwirkungsprofil, mit dem man bei den Patienten umgehen muss. Der Vorteil beim Dexamethason ist hierbei, dass es eine patientenindividuelle Dosisabstufung beim Auftreten von Toxizität erlaubt und dass gleichzeitig das Sicherheitsprofil wie auch die Wirksamkeit bei Patienten mit refraktierendem Myelom seit langem bekannt und in der klinischen Praxis auch bewährt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Professor Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (Universitätsklinikum Heidelberg): Ich war Leiterin der klinischen Prüfung für Deutschland für die MM-003-Studie. Ich möchte unterstützen, dass das Regime mit hoch dosiertem Dexamethason, das zu diesem Zeitpunkt gewählt wurde, als Standardarm der absolut und unzweifelhaft adäquate Komparator war und in dieser Dosis in vielerlei klinischen Prüfungen geprüft war, genau wie es da gegeben wurde: 40 mg Tag 1 bis 4, 9 bis 12, 17 bis 20. Das war sogar lange Erstlinientherapieregime nach der Publikation in den 80er-Jahren vor allem von Alexanian in den USA. Es diente zum Beispiel auch als Komparatorarm für Thalidomid, für Lenalidomid in den damaligen Studien. Wichtig ist, dass in der Studie gewährleistet war – und das war es –, dass, sobald Nebenwirkungen auftraten, diese streng einkategorisiert wurden nach CTC-Graduierung und die Dosis von Dexamethason entsprechend des Toxizitätsprofils adaptiert wurde. Hätte man in dieser Situation den Stan-

dardarm schwächer gewählt, wäre das in keiner Hinsicht, weder für den Patienten noch für die Bewertung der Substanz, von Nutzen gewesen. Wichtig ist, den Patienten zu schützen, dass man entsprechend der Toxizität die Dosis zurücknimmt. Aber als Vergleichsarm war das der bestevaluierte Arm, den wir zu diesem Zeitpunkt hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Erneute Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Es ist eine Nachfrage dazu, aber es gibt vielleicht auch ein anderes Thema. Vielleicht stellen wir diese Frage auch noch zurück. Gibt es ein RCT, das zeigt, dass HD-Dexa gegenüber einer anderen Therapie einen Vorteil hat? Das wäre für mich die Rechtfertigung, zu sagen: HD-Dexa ist adäquat einzusetzen. Soweit ich Alexanian im Kopf habe, ist das ein historischer Vergleich. Es ist eine einarmige Studie mit 40 oder 45 Patienten, wo man das eingesetzt hat. Das wäre für mich keine ausreichende Evidenz, zu sagen: HD-Dexa ist auf jeden Fall die angemessene Therapie in dieser Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Stross, bitte.

Herr Dr. Stross (Celgene): Da gibt es aus unserer Sicht mehrere Studien. Ich sehe es so, dass die Alexanian-Studie von 1986 durchaus Evidenz erbringt, weil hier das hoch dosierte Dexamethason mit dem damals gebräuchlichen VAD-Schema verglichen wurde und hier gezeigt wurde, dass Dexamethason sowohl in der Wirkung wie auch der Sicherheit überlegen ist. Insbesondere wird in dieser Studie herausgestrichen, dass Dexamethason keine Myelosuppression hervorruft, was gerade bei Patienten mit fortgeschrittenem multiplem Myelom sehr vorteilhaft ist, da diese im Knochenmark durch das fortgeschrittene Myelom schon sehr belastet sind, sodass man ihnen keine weitere Myelosuppression, wie es sehr viele der in diesem Anwendungsgebiet gebräuchlichen Chemotherapieschemata induzieren, zumuten möchte. Des Weiteren wurde hoch dosiertes Dexamethason in einer ganzen Reihe von Meilensteinstudien beim multiplem Myelom als Vergleichsarm herangezogen und – das möchte ich betonen – von den Zulassungsbehörden regelhaft als adäquat akzeptiert, so eben auch in der Studie MM-003 hier im Anwendungsgebiet. Somit sehen wir hier durchaus eine sehr dichte Evidenz für hoch dosiertes Dexamethason bei Patienten mit refraktärem multiplem Myelom.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Letzte Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: War Alexanian 1986 ein RCT, der die Überlegenheit von HD-Dexa gegenüber der VAD gezeigt hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stross.

Herr Dr. Stross (Celgene): Die Autoren dieser Publikation sagen ganz klar, dass hoch dosiertes Dexamethason gegenüber VAD insofern vorteilhaft ist, als es für einen Großteil der zytostatischen Wirkung des VAD-Schemas verantwortlich ist und in der Sicherheit für den Patienten bei fortgeschrittenem multiplem Myelom deutliche Vorteile bringt.

(Herr Dr. Eyding: Also nein!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Diese Antwort hat er nicht gegeben.

(Herr Dr. Eyding: Nachfrage?)

– Nein, das war eine Anmerkung von Ihnen. – Frau Briswalter, bitte.

Frau Briswalter (Celgene): Vielleicht noch eine Anmerkung dazu. Es wurde natürlich mit der Zulassungsbehörde diskutiert, welche Dosierung von Dexamethason die geeignetste ist. Low-Dose-Dexamethason war im Gespräch, wurde aber ganz konkret abgelehnt, und man hat sich auf hoch dosiertes Dexamethason geeinigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schindler.

Herr Schindler (Celgene): Ich würde gerne einen Punkt ergänzen, den wir in der Stellungnahme schon dargelegt haben. Es gibt keine Evidenz für die anderen zugelassenen Wirkstoffe im Anwendungsgebiet. Wir haben versucht, hierfür Gesamtüberlebensdaten zu generieren und zu untersuchen. Dafür haben wir uns die Folgetherapien der MM-003 angesehen und untersucht, wie lange die Patienten unter diesen anderen zugelassenen Wirkstoffen noch leben. Hier hat sich gezeigt, dass sich kein signifikanter Unterschied zeigt im Vergleich zum HD-Dex-Arm, dass diese Patienten mit anderen Wirkstoffen also nicht länger leben, sondern es sogar einen numerischen Vorteil für den HD-Dex-Arm gibt, wenn man für die unterschiedliche Anzahl von Vortherapien noch adjustiert. Es ist aus unserer Sicht ein weiterer Hinweis, dass der Komparatorarm, so wie er gewählt wurde, eine adäquate Umsetzung der ZVT ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich gebe jetzt noch Herrn Kaiser und Frau Wenzel-Seifert das Wort. Dann würde ich gerne die AkdÄ und die DGHO zu Wort kommen lassen. Von beiden wird zu diesem Komplex eine etwas differenzierte Aussage vertreten. Die AkdÄ hat gewisse Zweifel, ob Monotherapie mit hoch dosiertem Dexamethason eine adäquate Therapieoption ist. Zumindest mit Blick auf die Leitlinien wird das ein Stück weit infrage gestellt. Hingegen sieht die DGHO das durchaus als eine probate Behandlungsoption für Patienten in gutem Allgemeinzustand an. Das können wir, nachdem Herr Kaiser und Frau Wenzel-Seifert ihre Fragen gestellt haben, vertieft diskutieren. – Bitte schön, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte zunächst auf einen Widerspruch in Ihrer Argumentation aufmerksam machen und dann konkret nachfragen, was genau Sie als Vergleichstherapie ansehen, weil mir das weder aus Ihrem Dossier noch aus Ihren Stellungnahmen noch aus Ihren Äußerungen jetzt klar geworden ist. Der Widerspruch, auf den ich aufmerksam machen möchte, ist: Sie haben eben in der Antwort auf Herrn Eyding argumentiert, dass die Lenalidomid-Studie Dexamethason nur in der Kombination untersucht hat und man deswegen für die Monotherapie keine Aussage treffen kann. Sie mag ein Signal sein, aber man kann trotzdem so argumentieren. Mir ist allerdings völlig unklar, wie Sie eine Positive Opinion für ein Dexamethason-Präparat, das in dieser Positive Opinion nur in Kombination zugelassen ist, für irgendeine Argumentation für eine Monotherapie mit Hochdosis-Dexamethason heranziehen. Mir ist auch unklar, welche Daten dem zugrunde liegen. Denn selbst wenn das Arzneimittel mit 40 mg als Monotherapie zugelassen wäre – wie gesagt, die Positive Opinion bezieht sich nur auf die Kombinationstherapie –, heißt das noch nicht, dass das in einer Dosismenge wäre, wie Sie das in der Studie eingesetzt haben. Ich verstehe also das Argument überhaupt nicht, wie Sie eine solche Positive Opinion als irgendeinen Anlass nehmen können.

Ein Hinweis: Dass die EMA eine Therapie als adäquat ansieht, heißt noch lange nicht, dass sie adäquat für die Nutzenbewertung ist. Vielmehr muss man auch sagen: Es gibt viele Fälle, wo die EMA selber nicht zugelassene Therapien akzeptiert. Der erste Fall war schon hier in der frühen Nutzenbewertung: Ticagrelor. Da ist eine Therapie akzeptiert worden, die zum Teil nicht zugelassen war. Damit haben der G-BA und das IQWiG in dem ganzen Verfahren nicht unerheblich zu kämpfen gehabt. Das Argument, die EMA habe das akzeptiert, greift also nicht für die frühe Nutzenbewertung.

Jetzt zur Vergleichstherapie. Der G-BA hat als Vergleichstherapie eine patientenindividuelle, zielgerichtete Therapie festgelegt. Er hat in Beratungsgesprächen – das haben Sie in dem Dossier dargelegt, und Sie haben es auch in Ihren Stellungnahmen dargelegt – angefordert, dass darzustellen ist, warum für die Patienten, die in dieser Studienpopulation untersucht worden sind, nur das hoch dosierte Dexamethason als individuelle Therapie infrage kommt. Wenn man sich Ihre Argumentation zu der Vergleichstherapie im Dossier anschaut, dann stellt man fest, Sie beginnen damit, dass Sie sagen: Eigentlich gibt es überhaupt keine Vergleichstherapie. Dann sagen Sie, na gut, wir schauen doch, ob es eine Vergleichstherapie gibt. Am Ende kommt aber eigentlich heraus, dass aus Ihrer Sicht für diese Patienten überhaupt nur hoch dosiertes Dexamethason infrage kommt. Das ist aber keine Umsetzung einer patientenindividuellen Therapie, sondern das ist ein Hinterfragen der Vergleichstherapie, der Festlegung des G-BA. Denn wenn das so wäre – Frau Briswalter, Sie haben auch gesagt: Für uns bedeutet das, dass diese Studie für das gesamte Anwendungsgebiet einen Zusatznutzen zeigt –, dann bedeutet das, dass hoch dosiertes Dexamethason alleinige beste Therapie für diese Patienten in dieser Situation ist. Das heißt, Sie setzen nicht eine Festlegung des G-BA um, sondern Sie sagen: Die Festlegung des G-BA ist nicht richtig, eigentlich ist es hoch dosiertes Dexamethason. Sie reden ein bisschen darum herum, sowohl in Ihrem Dossier als auch in der Stellungnahme, aber letztendlich agieren Sie auch so.

Wenn man sich das wiederum anschaut, muss man sich fragen: Gilt das tatsächlich auch für alle diese Patienten in dieser Studie? Sie haben eben gesagt: Die Patienten sind möglicherweise nicht so fragil gewesen, sondern sie sind in dem Stadium eines hohen Behandlungsbedarfs gewesen. Sie haben immerhin etwa 20 Prozent von Patienten mit ECOG PS 2 oder 3 eingeschlossen. Ich würde solche Patienten als fragile Patienten bezeichnen. Die entsprechenden Empfehlungen sind sehr zurückhaltend, eben nicht im Sinne von: Hoch dosiertes Dexamethason ist *die* Therapie in dieser Situation. Es mag eine Therapieoption für einzelne Patienten sein, aber ganz sicherlich nicht für alle Patienten, ganz sicherlich auch nicht für alle Patienten, die in diese Studie eingeschlossen worden sind. Ganz sicherlich ist es auch nicht die einzige Therapieoption.

Insofern sehe ich weder die individuelle Therapie des G-BA umgesetzt, noch sehe ich – was die Anforderung im Beratungsgespräch war –, dass Sie adressiert haben, warum diese Population genau für diese Therapie infrage gekommen ist, und aus diesem Grund auch mit den Argumenten, die Sie in der Stellungnahme und jetzt in der Anhörung genannt haben, nicht, dass die Studie etwas Relevantes zu diesem Therapiegebiet sagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Dr. Stross, bitte.

Herr Dr. Stross (Celgene): Das waren sehr viele Punkte. Ich werde versuchen, sie der Reihe nach nach Möglichkeit zu adressieren. Um auf die ECOG-Studie von Rajkumar zurückzukommen: Ich möchte noch einmal betonen, dass es hier um eine sehr spezifische Fragestel-

lung geht, wo die Kombination eines Immunmodulators mit einem Steroid, einem hoch dosierten und einem niedrig dosierten Steroid, untersucht wurde. Da es sich hier um ein sehr spezifisches Therapiesetting handelt, wo zu Beginn eine synergistische Wirkung zwischen Immunmodulator und Steroid induziert wird und danach eine langfristige immunmodulierende Wirkung, die spezifische Auswirkungen auf die Interaktion Steroid und Immunmodulator hat, ist diese Studie nicht geeignet, um die Fragestellung zu beantworten, ob hoch oder niedrig dosiertes Dexamethason vorteilhaft ist – um das abzuschließen.

Das andere ist: Warum haben wir die 40 mg Positive Opinion aus dem Dezember bei der EMA hervorgehoben? Natürlich ist das eine Positive Opinion für die Supportivtherapie bei symptomatischem Myelom. Wir haben das nur herangezogen und erwähnt, um zu zeigen, dass die EMA noch heute den Stellenwert einer hoch dosierten Dexamethason-Dosis, die über eine 40-mg-Tablette für den Patienten einfacher zu applizieren ist, sieht.

Nun aber dazu, warum wir hoch dosiertes Dexamethason als adäquate Umsetzung der ZVT sehen. Es wurden, wie gesagt, verschiedene andere Komparatoren mit Myelomexperten und den Zulassungsbehörden beim Design der Studie diskutiert. Sie wurden alle abgelehnt, bis auf hoch dosiertes Dexamethason. Warum war das so? Das eine ist: Hoch dosiertes Dexamethason ist für alle Patienten im Anwendungsgebiet geeignet. Es gibt keine relevanten Kontraindikationen. Das Zweite ist – ich hatte es schon ausgeführt –: Der Behandlungsbedarf ist hoch. Man wusste aus vergangenen Studien, dass hoch dosiertes Dexamethason bei Patienten mit refraktärer, zum Teil mehrfach refraktärer Myelom-Erkrankung eine zwar unbefriedigende, aber eine nachgewiesene Wirksamkeit hat. Zusätzlich kennt man das Sicherheitsprofil von hoch dosiertem Dexamethason, was den Einsatz für den Therapeuten natürlich vereinfacht.

Jetzt hoffe ich, dass ich nichts vergesse, was ich noch sagen möchte. – Dexamethason wirkt unabhängig vom Ansprechen auf die Vortherapien. Ich glaube, das ist ein wichtiger Punkt. Wir haben in der MM-003-Studie die Standardtherapien der frühen Linien adäquat und leitliniengerecht abgebildet. Das heißt, die Patienten hatten Bortezomib, Lenalidomid und eine adäquate Alkylanzien-Therapie im Sinne entweder einer Hochdosistherapie mit Stammzelltransplantation oder einem Kombinationsschema bereits erhalten. Für Patienten, die diese Therapien erhalten haben, ist hoch dosiertes Dexamethason auf jeden Fall eine adäquate Wahl.

Weiterhin haben wir – das haben wir im Dossier, glaube ich, ausführlich dargelegt – uns die Evidenz angeschaut. Wir sehen, dass für die im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapien so gut wie keine Evidenz vorliegt, abgesehen von hoch dosiertem Dexamethason, für das eine ganze Reihe von Studien vorliegt, die Wirksamkeit und Verträglichkeit bei diesen Patienten nahelegen. Das ist für die anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen zielgerichteten Therapien nicht der Fall. Das sind natürlich auch Gründe, warum die Zulassungsbehörden und die beim Design der Studie herangezogenen Myelomexperten andere Komparatorarme abgelehnt haben und man sich am Ende auf hoch dosiertes Dexamethason geeinigt hat.

Im Weiteren haben wir in dieser Studie für Patienten, für die der Bedarf da war, patientenindividuelle Dosisreduktionen ermöglicht, sodass auf Toxizitäten und Komorbiditäten entsprechend eingegangen werden konnte. Es liegt keine Indikation vor, die von vornherein zwingend eine niedrigere Dexamethason-Dosierung notwendig macht.

Zusammengefasst: Es wurden verschiedene Komparatoren beim Design der Studie diskutiert. Diese wurden abgelehnt. Es wurde sich auf hoch dosiertes Dexamethason geeinigt, da dieses für die Patienten im Anwendungsgebiet eine adäquate Wahl ist, die einzige Therapie, die für alle Patienten in diesem Anwendungsgebiet infrage kommt, die einzige Therapie, die über umfassende Evidenz verfügt. Das war der Grund, warum diese Substanz, dieses Therapieregime als Komparator nahelag und international so auch akzeptiert wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank erst einmal für die Erläuterung. Eine Anmerkung und eine Nachfrage, zunächst die Anmerkung. Ich bin gar nicht auf die EGOC-Studie eingegangen, sondern aus meiner Sicht sind Patienten mit einer EGOC-Einstufung 2 fragile Patienten. Das ist völlig unabhängig davon, ob Sie eine Studie, die bei solchen Patienten durchgeführt worden ist, für relevant oder irrelevant halten. Insofern muss man sich fragen, ob für diese Patienten die hohe Dosis tatsächlich angemessen war. Das gilt für viele andere Patienten an dieser Stelle auch.

Ich möchte eine Sache nicht falsch im Raum stehen lassen, weil das jetzt auch wieder so gesagt worden ist. Sie haben keine Evidenz zu Dexamethason identifiziert, die nachweist, dass Dexamethason in der Hochdosistherapie in dieser Situation einen durch Studien belegten Stellenwert hat. Darum geht es ja. Sie haben eine Recherche durchgeführt. Das, was Sie identifiziert haben, ist die alte nicht randomisierte Studie aus den 80er-Jahren. Dann haben Sie drei Expertenmeinungen, von denen Sie die Inhalte selektiv wiedergegeben haben. Das ist ja alles öffentlich zugänglich. Die stellen das nämlich durchaus in einen anderen Kontext, durchaus zum Beispiel auch in die Situation, dass man sich über Prednison/Prednisolon Gedanken machen muss, und die die Frage, ob eine Monotherapie überhaupt infrage kommt, sehr kritisch sehen. Dass diese Therapie in mehreren Studien als Kontrollarm eingesetzt worden ist, ist kein Argument dafür, dass es eine sinnvolle Therapie ist, sondern führt nur dazu, dass nachvollziehbar ist, warum die EMA vielleicht sagt: Wir möchten diese Kontrolltherapie sehen. Sie möchte möglicherweise eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse mit anderen Studienergebnissen haben. Das hat mit einer sinnvollen Therapie in der Behandlung erst einmal nichts zu tun. Denn es gibt in vielen anderen Therapiegebieten die Entscheidung der EMA, dass sie bestimmte Studienkomparatoren festlegt, um Vergleichbarkeit zwischen Zulassungsstudien innerhalb des Anwendungsgebiets zu haben. Das ist aber kein Kriterium, um zu sagen, es ist eine relevante Therapie. Wie gesagt – es ist öffentlich zugänglich –, Sie haben keine Studie zu Dexamethason identifiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Professor Einsele, dazu.

Herr Prof. Dr. Einsele (Poliklinik Würzburg): Diese Diskussion um Dexamethason scheint mir eine sehr akademische Diskussion zu sein, die an der klinischen Wirklichkeit deutlich vorbeizieht. Dexamethason ist eine sehr wirksame Therapie beim multiplen Myelom. Aber es gibt keine Substanz, die individuell so unterschiedlich vertragen wird und die individuell so unterschiedlich wirksam ist wie Dexamethason. Ich selber betreue Patienten, die seit drei, vier Jahren unter hoch dosiertem Dexamethason eine extrem gute Krankheitskontrolle und gute Verträglichkeit haben. Auf der anderen Seite gibt es Patienten, die reduzieren rasch die Dosis von 40 mg auf 2 mg und vertragen das einigermaßen und haben damit eine sehr gute Krankheitskontrolle. Das ist individuell recht unterschiedlich. Ich glaube, das Studiendesign

mit der Möglichkeit der individuellen Dosisanpassung trägt dieser unterschiedlichen Wirksamkeit und unterschiedlichen Verträglichkeit letztendlich Rechnung. Von daher glaube ich, die Diskussion, ob wir 40 mg, 20 mg Prednisolon haben, ist akademisch und geht an der klinischen Wirklichkeit definitiv vorbei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, Sie replizieren?

Herr Dr. Kaiser: Ich denke primär an die Patienten und nicht an akademisch oder nicht akademisch. Ich denke nicht, dass es an der Realität vorbeigeht. Sie haben es im Grunde genommen gerade beschrieben. Es gibt offensichtlich einen individuellen Bedarf, wenn man es überhaupt einsetzt. Das ist in der Studie so nicht vorgesehen worden. Vielmehr hat sich der individuelle Bedarf darauf beschränkt, unerwünschte Ereignisse, die eingetreten sind, gegebenenfalls reduzieren zu können. Aber insbesondere bei allen Patienten, unabhängig davon, wie ihre Vorbehandlung war, mit dieser hohen Dosis einzusteigen und eine hohe Dosis über lange Zeit vorzusehen, da haben wir jetzt gerade das Problem, abgesehen davon, dass man sich fragen muss, ob für alle Patienten überhaupt Dexamethason in der Monotherapie die adäquate Therapie ist.

Herr Prof. Dr. Einsele (Poliklinik Würzburg): Noch einmal: Es ist eine hoch wirksame Therapie. Ich denke, das Einsteigen mit 40 mg und eine Dosisanpassung an die Verträglichkeit und an die Wirksamkeit des Patienten ist ein Standardvorgehen in der Klinik.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich will versuchen, das auf einen einfachen Punkt zu bringen, und da hat Herr Kaiser absolut recht. Der Gemeinsame Bundesausschuss hat patientenindividuelle Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Sie haben eine Zulassungsstudie, in der Patientenindividualität nur darin bestanden hat, dass ein Wirkstoff in unterschiedlicher Dosierung unabhängig von der jeweiligen Vortherapie der Patientinnen und Patienten eingesetzt wurde, was die Vergleichbarkeit möglicherweise erleichtert. Die Kritik von Herrn Kaiser geht gar nicht so sehr auf die Frage – wenn ich das richtig antizipiere –, ob das mit den Zulassungsbehörden vernünftig abgesprochen worden ist, sondern auf die Frage, ob das die ZVT widerspiegelt, wonach man durchaus Fälle hätte finden können, sollen, müssen, wo man sagt: Hier haben wir möglicherweise eine andere Kombination oder einen anderen Wirkstoff, der eine adäquatere Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist. Dann der weitere Hinweis – da sind wir wieder bei dem, was Herr Eyding eben gefragt hat –: Wo ist die wissenschaftliche Evidenz für den in Rede stehenden Wirkstoff jenseits der klinischen Evidenz, die Sie noch einmal betont haben? – Frau Wenzel-Seifert, Sie haben sich eben gemeldet.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Bei mir haben sich jetzt einige Fragen angesammelt. Ich hoffe, ich bekomme es zusammen; ich versuche, mich zu beschränken.

Die erste Frage ist: Es wird immer über die hohe Toxizität von Dexamethason gesprochen. Da hätte ich ganz gerne konkret gewusst: Worin besteht die? Worauf muss hier geachtet werden? Es ist nicht radiotoxisch und neurotoxisch und nicht myelosuppressiv, es ist sicherlich immunsuppressiv. Spiegelt sich diese Toxizität in den Nebenwirkungen wider, die im Kontrollarm aufgetreten sind, oder nicht?

Die zweite Frage. Wenn Dexamethason, ob hoch dosiert oder nicht, nicht die alleinige Therapie gewesen ist, welche Alternativen wären infrage gekommen? Herr Wörmann, Sie haben

dazu Stellung genommen und haben auf Substanzen hingewiesen, die wir auch gerade in der Nutzenbewertung haben, die wir nicht hätten einbeziehen können, wie Panobinostat und den demnächst erst zu behandelnden dritten Wirkstoff. Wären denn die anderen Wirkstoffe, die von der AkdÄ noch aufgeführt werden, also Cyclophosphamid, Doxorubicin, pegyliert oder nicht, und Melphalan, für einige Patienten adäquater gewesen, wären die vor allen Dingen bei Patienten mit ECOG von 2 bis 3 einsetzbar gewesen? Wie ordnet man die vonseiten der Toxizität im Vergleich zu Dexamethason ein? Gibt es für diese Wirksamkeitsbelege?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte? – Herr Stross.

Herr Dr. Stross (Celgene): Ich möchte dazu ein paar kurze erste Bemerkungen machen, wenn ich darf. Natürlich hat Dexamethason ein eigenes Toxizitätsprofil. Unsere Überzeugung nach ist es nicht toxischer als andere in diesem Anwendungsgebiet zugelassene Substanzen. Wir sehen hier insbesondere, dass Dexamethason einige Toxizitäten, die die klassischen Chemotherapeutika, die hier auch zugelassen sind, induzieren – dazu gehören Melphalan, Cyclophosphamid, aber auch Carmustin, Vincristin, Doxorubicin –, nicht macht. Insbesondere sei darauf verwiesen, dass hoch dosiertes Dexamethason keine Alopezie, also keinen Haarausfall, verursacht. Ich hatte schon erwähnt – das ist bei Myelompatienten sicherlich besonders wichtig –, es induziert keine Myelosuppression oder Myelotox. Man muss sich vorstellen, dass das multiple Myelom in seinem fortgeschrittenen Stadium das gesunde Knochenmark quasi verdrängt, worunter die Patienten organisch sehr zu leiden haben. Man möchte sie nicht zusätzlich myelotoxisch belasten. Das tut hoch dosiertes Dexamethason im Vergleich zu den klassischen Chemotherapien nicht. Es induziert auch keine Neuropathie. Das ist eine Nebenwirkung, die die Lebensqualität der Myelompatienten sehr stark einschränken kann. Es induziert auch keine Zweitneoplasien, es induziert keine gastrointestinalen Nebenwirkungen. Natürlich hat es Nebenwirkungen, die wir auch im Komparatorarm gesehen haben. Diese haben wir im Nutzenbewertungsdossier dokumentiert. Hier zeigt Pomalidomid einen Vorteil im Nebenwirkungsprofil. Ich möchte allerdings noch einmal darauf hinweisen, dass wir Dexamethason nicht als besonders toxische Substanz in dieser Situation sehen, sondern als eine, die wie die anderen Onkologika in diesem Setting natürlich Nebenwirkungen hat, sein eigenes Nebenwirkungsprofil, die im Vergleich aber nicht besonders hervorstechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde gerne zwei allgemeine Bemerkungen machen, die ich schon vor zwei Jahren gemacht habe, als die Orphan-Drug-Bewertung hier stattfand. Es ist unzweifelhaft, dass wir in der Behandlung des multiplen Myeloms dringend Alternativen brauchen. Glücklicherweise sind wir jetzt in der Lage, verschiedene Alternativen zu haben. Somit brauchen wir nicht nur Alternativen, sondern vernünftig geplante klinische Studien, die Vorteile und Nachteile dieser Alternativen herausarbeiten. Vor diesem Hintergrund war die AkdÄ sehr enttäuscht, in der zweiten Bewertung dieselben Kritikpunkte äußern zu müssen, die wir bereits vor zwei Jahren geäußert haben, die nachzulesen sind. Ich gehe darauf nicht im Einzelnen ein. Herr Dr. Spehn wird gleich zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie etwas sagen.

Wir haben insgesamt sechs Experten beteiligt, davon fünf klinisch tätige Hämatologen mit langjähriger Erfahrung in der Behandlung des multiplen Myeloms. Von diesen fünf Experten

waren vier der Meinung, die sich auch in unserer Stellungnahme wiederfindet. Einer sah einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Mir erscheint es extrem wichtig, dass wir uns in dieser Situation die Datenlage anschauen. Die FDA hat für die Zulassung von Pomalidomid zwei Phase-II-Studien herangezogen, die EMA eine einzige randomisierte kontrollierte Studie. Das ist ein Thema, das immer wieder kommt. Wir brauchen in dieser Situation aus meinem Blickwinkel wenigstens zwei randomisierte kontrollierte Studien, um belastbare Evidenz für diesen Zusatznutzen zu haben. Das ist in dieser Situation nicht der Fall.

Ich habe zwei Fragen, bevor Herr Spehn ganz kurz auf die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingeht. Die erste Frage ist: Was ist mit der randomisierten kontrollierten Studie, der MM-007-Studie, die 2013 schon am Horizont war – nach verschiedenen HTA-Berichten sollten 2015 Ergebnisse vorliegen –, einer randomisierten Studie, wo Pomalidomid kombiniert wurde?

Die zweite Frage ist: Wenn im Versorgungsalltag 2.500 Patienten, wie wir eben gehört haben, behandelt wurden, frage ich mich vor der im Prinzip unbefriedigenden Evidenzsituation zum Zeitpunkt der Zulassung, weshalb diese Daten nicht wenigstens genutzt wurden, um Sicherheitsdaten zu generieren. Falls sie generiert wurden, würden mich diese Sicherheitsdaten aus der Behandlung von 2.500 Patienten interessieren. Die Zahl der Patienten, die nach Zulassung mit einem neuen onkologischen Arzneimittel behandelt werden, sind nicht ein Qualitätsmerkmal für dieses Arzneimittel, sondern sind natürlich – das wissen alle hier im Raum – abhängig von der Vermarktung des Arzneimittels und von den teilweise geschickten Strategien, diese Arzneimittel im Markt zu verankern. Deswegen also diese beiden Fragen.

Das Letzte – das hat, glaube ich, Frau Wenzel gefragt –: Wir sehen durchaus Alternativen in dieser Situation. Nach meinem Wissen war nicht klar vorgegeben, wie das Dexamethason zu reduzieren war. Ich stimme Herrn Einsele völlig zu, dass es solche und solche Patienten gibt. Es gibt aber viele Patienten, die unter einer Therapie mit hoch dosiertem Dexamethason erhebliche Nebenwirkungen haben, die von dem Vertreter von Celgene etwas bagatellisiert wurden. Es gibt eine Vielzahl von Problemen hinsichtlich Immunsuppression bei Patienten, die durch ihre Grunderkrankung bereits immunsupprimiert sind. Es ist nicht ohne Grund so, dass in den letzten Jahren die ultrahoch dosierte Dexamethason-Therapie zunehmend de-eskaliert wurde und man einmal wöchentliche Gaben vorgeschlagen und die Dosierung reduziert hat.

Vor diesem Hintergrund hat sich die AkdÄ eindeutig dafür ausgesprochen, dass die patientenindividuelle Therapie eine vernünftige Alternative gewesen wäre, auch vor dem Hintergrund der Wirkstoffe, die bei diesen Patienten noch nicht ausreichend eingesetzt waren.

Eine letzte Bemerkung, damit wir mit der Terminologie etwas besser umgehen: Ich kann nicht erkennen, dass es sich bei der Fragestellung 1 oder bei der Fragestellung 2 um eine zielgerichtete Therapie handelt. Wir wären froh, wenn wir für Pomalidomid Biomarker zur Verfügung hätten, die uns sagen würden: Diese Patienten werden profitieren, jene nicht. Die gibt es aber nicht. Von daher ist es keine zielgerichtete Therapie, genauso wenig wie bei anderen Wirkstoffen, die wir derzeit beim multiplen Myelom einsetzen.

Herr Spehn würde gerne noch kurz etwas zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir haben der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die individuell sein soll, die sich nach dem Ansprechen auf die Vorbehandlung des Patienten richten soll, ebenfalls zugestimmt, weil es bei diesem heterogenen Patientenkollektiv – dritte, vierte, fünfte, sechste Therapielinie – keine monochromatische Therapie geben kann. Grundsätzlich: Dexamethason als einziger Behandlung stimmten wir nicht zu.

Der nächste Punkt, der dafür spricht, ist, dass wir nicht den Eindruck haben, dass die Patienten „ausbehandelt“ gewesen sind. Es wurde auch hier gesagt, die Hochdosis-Dexa sei die einzige Therapie, die infrage kommt. Das können wir nicht nachvollziehen. Viele Patienten waren mit Alkylanzien vorbehandelt. Es war lange der Standard in der Myelomtherapie, Alkylanzien zu geben, Melphalan. Bis VAD kam, war das die erste Therapie. Es waren viele damit vorbehandelt, 99 Prozent, glaube ich. Davon sind sicherlich 70 Prozent solche, die eine Hochdosis-Chemotherapie bekommen haben. Im Modul steht nichts über eine Alkylanzienrefraktärität. Noch einmal: Bis 1986, als die zitierte Alexanian-Studie kam, oder 1984 Barlogie, der VAD brachte, war Melphalan der Standard schlechthin. Hier steht nicht, ob die Patienten refraktär waren. Wir haben den Eindruck, dass sehr viele Patienten durchaus alkylanzien sensitiv waren.

Dann kommt auch noch das Doxorubicin infrage; das ist auch gesagt worden. Die Patienten waren also nicht so, dass das nicht mehr infrage kam. Bortezomib: 79 Prozent der Patienten in dieser Studie waren Bortezomib-refraktär. Das heißt, 21 Prozent waren unter dem Bortezomib nicht refraktär. Es sind auch solche, die in einer frühen Linie Bortezomib bekommen haben, angesprochen haben, innerhalb von sechs Monaten ein Rezidiv bekommen haben, vielleicht auch fünfeinhalb Monate danach, dann eine andere Therapie bekamen und dann in diese Studie kamen. Denen hätte man sogar noch Bortezomib geben können.

Das heißt: Es gibt eine Reihe von Therapieoptionen, die durchaus wirksam sind. Hochdosis-Dexamethason oder überhaupt Dexamethason ist nicht die einzige Therapie, die infrage kommt.

Zu der Dosisfrage. Ja, Alexanian hat das 1986 publiziert. Es war eine Phase-II-Studie mit 49 Patienten. Es wurde nicht randomisiert. Wenn ich es richtig erinnere, waren auch ein paar VAD-Patienten darin. Die hatten auch hoch dosiertes Dexamethason drin. Diese Studie genügt den Ansprüchen, die jetzt für einen Zusatznutzen bestehen, nicht.

Dann wird gesagt, es war eine Kontrollgruppe in wichtigen Studien. Ja, es war eine Kontrollgruppe, Bortezomib vs. Hochdosis-Dexamethason. Da ist es durchgefallen. Die Mortalität war unter Hochdosis-Dexamethason höher. Dasselbe, Lenalidomid gegen Hochdosis-Dexamethason, ebenfalls Nachteil für Dexamethason.

Die einzige Studie, die die Dosis von Dexamethason untersucht, ist die von Rajkumar. Die ist schon ein paar Mal genannt worden. Sie ist 2010 erschienen. 2007 wurde sie auf dem ESCO gebracht. Das ist die einzige Studie, die wirklich untersucht, wie der Dosis effekt ist. Da war es so, dass die Frühmortalität unter hoch dosiertem Dexamethason deutlich höher war, Einjahresmortalität unter Niedrigdosis-Dexamethason 4 Prozent, Einjahresmortalität unter Hochdosis-Dexamethason 13 Prozent. Daraufhin wurde diese Studie abgebrochen.

2011 wurde von Palumbo, einem Experten, gesagt, dass man in der Regel Hochdosis-Dexamethason nur machen soll, wenn absoluter Handlungsdruck ist, Hyperkalzämie oder drohender Querschnitt. 2014 gab es im JCO ebenfalls einen Übersichtsartikel für unfitte Patienten. Dieser Artikel ist geschrieben von San Miguel, auch von Professor Einsele sowie von

Palumbo. Sie haben geschrieben, dass für nicht fitte Patienten nur die Niedrigdosis genommen werden möge. Die Experten sind in der Einschätzung der Hochdosis-Dexamethason-Therapie durchaus geschwenkt. Es war eine Weile Standard, aber dieser Standard ist nach Meinung der Kommissionsmitglieder mittlerweile obsolet.

Warum das wirklich festgelegt wurde und ob sich die Arzneimittelbehörde auf eine Hochdosis festgelegt hat, ist uns eigentlich so nicht nachvollziehbar. Jedenfalls halten wir es für eine Nutzenbewertung nicht für geeignet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Spehn. – Herr Schindler.

Herr Schindler (Celgene): Sie haben mehrere Punkte angesprochen. Ich versuche, sie, soweit ich sie mitschreiben konnte, von unserer Seite darzulegen. Zum einen: zwei Studien bei Orphan Drug. Da sind wir anderer Meinung. Es ist gerade bei Orphan Drugs schwierig und nach der Zulassung doppelt schwierig, eine solche Studie überhaupt durchzuführen.

Zum anderen hatten Sie angesprochen, dass die Patienten in der Studie MM-003 mit Dexamethason vorbehandelt waren. Hier sehen wir ganz klar, dass Dexamethason bei den Patienten mehrmals eingesetzt werden kann. So sehen wir das auch als häufigstes Regime in den Folgetherapien der Patienten in der MM-003: dass immer noch Dexamethason als Monotherapie gegeben wird.

Herr Kaiser, Sie hatten angesprochen, dass unser Dossier möglicherweise so klingt, als hätten wir gesagt, der G-BA hätte hoch dosiertes Dexamethason als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmen müssen. – Okay, dann habe ich Sie falsch verstanden. Jedenfalls sind wir ganz an Bord – so sage ich einmal – mit der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir glauben, dass diese in der Studie MM-003 adäquat umgesetzt wurde, vor allem da auch eine patientenindividuelle Wahl mit möglicherweise anderen Therapien nicht zu anderen Ergebnissen geführt hätte. Der Überlebensvorteil von Pomalidomid ist fünf Monate gegenüber hoch dosiertem Dexamethason, übrigens durch das Crossover noch unterschätzt. Von daher haben wir sowieso schon eine gewisse untere Grenze des Überlebensvorteils. Wir glauben, dass eine andere Therapie kein besseres Überleben im Kontrollarm generiert hätte. So habe ich auch Herrn Professor Wörmann in der letzten Anhörung verstanden. Das ist aus unserer Sicht der Grund, warum dieser Vergleichsarm von der EMA bestimmt wurde. Denn die anderen Therapien stehen überhaupt nicht im Verdacht, eine sehr gute Wirksamkeit zu haben. Genau deswegen wurde sich auf hoch dosiertes Dexamethason beschränkt.

Als letzten Punkt – ich hatte es schon angemerkt –: Wir haben versucht, Überlebensdaten, zugegebenermaßen retrospektiv, für die anderen Therapien zu generieren. Diese zeigen eher, dass hoch dosiertes Dexamethason einen numerischen Vorteil hätte.

Vielleicht noch ganz kurz zu den Punkten, dass Dexamethason in der Bortezomib-Studie durchgefallen ist. Hier wurde eine Überlegenheit von Bortezomib gezeigt. Es ist allerdings nicht die Bortezomib-Retherapie, über die wir in unserem Anwendungsgebiet sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Stross.

Herr Dr. Stross (Celgene): Ich möchte auf die Punkte bezüglich der Safety-Daten eingehen. Wir haben uns die Punkte, die die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in der ersten Anhörung gemacht hat, durchaus zur Brust genommen. Ich kann hierzu sagen: Wir haben nicht jeden einzelnen der in Deutschland behandelten Patienten in Studien einge-

schlossen. Allerdings kann ich sagen, dass durch Studien immerhin mehr als 1.000 Patienten auf diese Art und Weise behandelt wurden, wie sie in der MM-003-Studie behandelt wurden. Bei diesen 1.000 Patienten waren sowohl die Wirksamkeitsdaten wie auch die Sicherheitsdaten absolut konsistent. Ich möchte noch einmal darauf verweisen, dass wir für die Studie MM-003 allein schon drei Datenschnitte dargelegt haben, die mit einer medianen Nachbeobachtung von 15,4 Monaten deutlich länger nachbeobachtet wurden, als das mediane Gesamtüberleben der Patienten in dieser Therapiesituation ohne Pomalidomid gewesen wäre. Auch hier haben sich sowohl die Wirksamkeitsdaten, also der Überlebensvorteil, wie auch die Daten bei Ansprechen, PFS und Sicherheit und auch Lebensqualität konsistent gezeigt, wenn nicht sogar noch weiter verbessert. Wir haben auch Studien laufen, die untersuchen, wie Patienten zum Beispiel mit Niereninsuffizienz mit Pomalidomid behandelt werden können. Es gibt kein Signal, dass hier Probleme auftreten könnten. Insofern kann ich sagen, dass wir hier für ein Orphan Drug in einer relativ kleinen Indikation sehr dichte und konsistente Daten vorliegen haben, die auf Fachkongressen sehr ausgiebig diskutiert und von der Fachcommunity im Bereich des MM aus unserer Sicht auch so akzeptiert wurden. Insofern kann ich hier auf ein sehr gut handhabbares und evidentes Sicherheitsprofil verweisen.

Sie hatten noch einen Punkt angesprochen, auf den ich gerne eingehen möchte. Da ging es um die Frage, ob die Therapie zielgerichtet wäre. Ich bin mir nicht ganz sicher, ob Sie sich da auf das Dexamethason oder auf das Pomalidomid bezogen haben. Für beides lässt sich, glaube ich, ganz klar sagen, dass es zielgerichtete Therapien sind, die auf molekularer Ebene die Myelomzellen spezifisch angreifen. Wir haben im Modul 2 des Dossiers sehr ausgiebig dargelegt, wie Pomalidomid zielgerichtet gegen den Tumor wirkt. Gleiches gilt im Prinzip natürlich für das Dexamethason, dessen molekulare Wirksamkeit in Myelomzellen seit langem definiert und publiziert ist. Insofern, glaube ich, ist klar, dass es sich sowohl bei Pomalidomid wie auch beim Dexamethason um zielgerichtete Therapien gegen das multiple Myelom handelt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine Replik dazu, Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Zunächst zum ersten Punkt. Sie haben mich missverstanden. Ich habe nicht verlangt, dass Sie die 2.500 Patienten in klinische Studien einbringen. Ich hätte mir vielmehr gewünscht, dass Sie ein vernünftig geführtes Register einrichten, in dem Sie zumindest die Safety-Daten überprüfen. Wir wissen, dass sich die Sicherheit zwischen den beiden Armen in keiner Weise unterschieden hat. Wir wissen, dass es inzwischen einen Rote-Hand-Brief gibt. Herr Professor Hecken hat das initial angesprochen. Darauf wird man in der Diskussion vielleicht noch kurz eingehen müssen.

Der zweite Punkt. Ich glaube, dass es mehr eine terminologische Frage ist. Wir wissen, dass wir über zehn Jahre mit dem Begriff „targeted“, „zielgerichtet“, schikaniert wurden, obwohl wir alle wissen, dass die Tumorzellen eine Vielzahl von genetischen Veränderungen haben und alle die Substanzen, die Sie angesprochen haben, einschließlich Dexamethason, natürlich nicht das eine Ziel haben, sondern unterschiedliche Ziele. Mir ging es um einen ganz anderen Punkt: Haben Sie einen Biomarker, der uns klinisch tätige Ärzte in die Lage versetzt, zu sagen, bevor wir eine Behandlung beginnen: Dieser Patient wird von Pomalidomid profitieren und derjenige nicht? Die Antwort ist, glaube ich, allen klar: Nein, das haben Sie derzeit nicht. Deswegen halte ich den Begriff „zielgerichtet“ für einen Marketingbegriff, der uns Kliniker in dieser Situation nicht weiterbringt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Darauf möchte Frau Briswalter antworten. Dieses Recht möchte ich ihr gerne zubilligen.

Frau Briswalter (Celgene): Verstehen Sie mich jetzt bitte nicht falsch. Aber den Marketingbegriff „zielgerichtet“ hat der G-BA eingeführt, indem er die ZVT bestimmt hat. Dort wurde ganz klar festgelegt, es soll um eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie gehen. In der Niederschrift schreiben Sie selbst, dass Sie erklären, dass hoch dosiertes Dexamethason aus Ihrer Sicht eine zielgerichtete Therapie ist. Damit ist aus unserer Sicht unstrittig, ob hoch dosiertes Dexamethason in diesem Zusammenhang formal als zielgerichtet angesehen werden kann oder nicht.

Aus unserer Sicht ist hoch dosiertes Dexamethason eine zielgerichtete Therapie. Die Anforderung lautete, wir sollten bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie darlegen, dass hoch dosiertes Dexamethason eine adäquate Wahl darstellt. In der Studie konnten alle Patienten unabhängig von ihrer Vortherapie, die sie hatten, Dexamethason erhalten. Damit war es für diese Patienten adäquat. Wir sehen keinen Hinweis, dass eine andere Therapie zu einem besseren Ergebnis geführt hätte. Es gibt keine Evidenz. Es war auch einer der Punkte, die wir adressieren sollten, anhand der bestverfügbaren Evidenz darzulegen, dass Dexamethason mindestens gleichermaßen geeignet ist. Wir haben uns diese Evidenz angesehen. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass bessere Evidenz für einen der anderen Wirkstoffe vorliegen würde. Wie mein Kollege Herr Schindler erwähnt hatte, die Auswertung der Folgetherapien unterstützt das noch einmal. Es zeigt sich, dass diese Therapien nicht zu einem besseren Ergebnis gekommen sind als hoch dosiertes Dexamethason. In einem Orphan-Drug-Setting, wo wenig Patienten in dieser Indikation existieren, ist es für ein pharmazeutisches Unternehmen natürlich schwierig, die Wertigkeit all dieser einzelnen Substanzen gegeneinander darzustellen. Das wurde im Rahmen des Komparators mit den Zulassungsbehörden diskutiert. Es wurde sich eindeutig gegen eine patientenindividuelle Therapie ausgesprochen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Mit dem „zielgerichtet“ hätten Sie uns nicht so weh zu tun brauchen. „Zielgerichtet“ in der Definition, wie wir das verwendet haben, erklärt sich wahrscheinlich aus der Alternative Best Supportive Care, wo man sagt: Da wird nichts mehr in Richtung einer möglicherweise gegebenen Behandlungsoption getan. Es war aber nicht so zu verstehen, wie es Herr Professor Ludwig im Sinne eines belastbaren Biomarkers gemeint hat. Herr Kaiser hat es schon auf den Punkt gebracht: Zielgerichtete patientenindividuelle Therapie kann trotzdem das Gebrauchmachen von verschiedenen Therapieoptionen in einer bestimmten Situation sein. Da ist die Fragestellung: Muss man von dem hoch dosierten Dexamethason ausgehen, ja oder nein? – Herr Kaiser, Sie wollten dazu eine Anmerkung machen.

Herr Dr. Kaiser: Nur damit das nicht so stehen bleibt; es ist schon dreimal gefallen: Analysen zur Wirksamkeit der Folgetherapien sind gänzlich ungeeignet, die dort vorgelegt worden sind. Man schneidet in der Gruppe der Patienten, die Pomalidomid bekommen haben, genau den Überlebensvorteil heraus, den man vielleicht durch die Selektion dieser Patienten erhalten hat, nämlich diejenigen, die überlebt haben, bekommen eine Folgetherapie. Man nimmt ihnen diesen Überlebensvorteil aber in der Analyse weg. Es ist überhaupt keine sinnvolle Analyse, die Sie da durchgeführt haben, um nachzuweisen, dass die Folgetherapie gleiches Überleben zeigen wird. Das kann man schlicht und einfach für nichts verwenden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Weisel.

Frau Prof. Dr. Weisel (Universitätsklinikum Heidelberg): Ganz kurz zum Problem ECOG-2-Patienten in dieser Zulassungsstudie. Oft ist der ECOG-Status deswegen ungünstig, weil die Patienten durch die Myelom-Erkrankung sehr stark beeinträchtigt sind, sodass eine krankheitsabhängige Verminderung des ECOG-Status vorliegt. Das heißt, sobald man die Erkrankung unter Kontrolle bringt, steigt der ECOG-Status und verbessert sich. Bei den allermeisten Patienten ist es kein ECOG-Status, der durch Komorbidität oder etwas anderes bedingt ist.

Zu anderen möglichen Vergleichstherapien möchte ich kurz Folgendes sagen. Hätte man Alkylanzien zugelassen – es ist richtig, die Patienten waren nicht Alkylanz-refraktär –, wäre es hoch problematisch geworden, weil über zwei Drittel der Patienten autolog stammzelltransplantiert waren. Es waren auch allogene stammzelltransplantierte Patienten in der Studie zugelassen, sofern sie keine aktive behandelte GVHD hatten. Das hätte bedeutet, dass man bei den Patienten Alkylanzien vermieden hätte. Dann hätte man Subgruppen innerhalb der Arme anders zu behandeln angefangen, was die Vergleichbarkeit äußerst schwierig gemacht hätte. Hätte man für alle eine Alkylanz vorgeschrieben, wäre man in das Problem gelaufen, dass man von vornherein gewusst hätte, dass viele Patienten sehr rasch die Therapie im Standardarm abbrechen müssen, wegen der Zytopenie, wegen der fehlenden Knochenmarkerholung, und hätte von vornherein gewusst, dass man in eine kalkulierte kumulative Toxizität geht. Das macht es sicherlich problematisch.

Was mich noch beschäftigt, ist, dass Dexamethason immer wieder ein bisschen durcheinandergeworfen wird zwischen der zytostatischen Dosierung, ganz standardisiert, vier Tage, 40 mg, dann Pause, und einer palliativen Anwendung. Ich fand im vorgelegten IQWiG-Gutachten besonders unglücklich, dass hier offensichtlich keine strenge Trennung gemacht wurde: Wann ist Dexamethason für uns ein Chemotherapeutikum, und wann ist es ein Supportivmedikament?

Was mir noch wichtig ist: Wir haben von unserer Studiengruppe, der GMMG – ich darf auch im Namen von Herrn Professor Goldschmidt sprechen –, eine Studie mit Pomalidomid in Kombination mit Cyclophosphamid durchgeführt. Wir haben diese Studie nach dem Rote-Hand-Brief ammended. Was wir bisher wissen: Die Studie hat, fertig rekrutiert, kein Signal gesehen auf vermehrte Toxizität, als in den vorangegangenen Studiendaten beschrieben.

Ich habe am Anfang gedacht: Reden wir jetzt über die Bewertung des Nutzens von Dexamethason? Mir ist ganz wichtig, aus klinischer Sicht zu betonen, wie wertvoll uns diese neue Therapieoption in den letzten Jahren geworden ist. Wir sehen reihenhaft Patienten, die unter Pomalidomid/Dexamethason nicht nur Monate, sondern inzwischen ein oder zwei Jahre länger leben dürfen, mit einer sehr unabhängigen, oralen Therapie, die gut verträglich ist. Das ist von klinischer Seite, auch wenn es in dem Prozess kein standardisierter Aspekt ist, wenn Sie den Menschen jeden Tag in die Augen schauen, doch sehr wichtig. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte zielgerichtet noch die Frage von Ihnen beantworten, was Dexamethason alles ausmacht. Das Hauptproblem mit Dexamethason ist die diabetogene Wirkung. Das schließt einen Teil der Patienten aus. Wenn Sie Dexamethason geben, gibt es einen Teil der Patienten, die nach wenigen Tagen in eine schwere Hypogly-

kämie rutschen. Das ist aber eher ein Problem, dass sie von vornherein nicht in diese Studie hineingekommen wären, weil diese Nebenwirkung ein Ausschluss gewesen wäre.

Das zweite große Thema, das wir haben, ist die Immunsuppression, das dritte ist die Osteoporose. Patienten erleben diese Therapie als eine Achterbahn. Dexamethason ist ein Dopingmittel. Die Patienten fühlen sich phantastisch gut, und zwei, drei Tage danach fühlen sie sich miserabel. Dann werden sie wieder normal. Patienten lehnen diesen Wirkstoff auch deshalb ab, weil sie mit dieser Achterbahn – morgens um 4 Uhr schon wach sein, Gardinen waschen wollen und dann drei Tage völlig im Bett liegen – schwer zurechtkommen. Das spricht alles nicht dafür, das einzusetzen. Das ist aber eher ein Punkt, dass möglicherweise ein Teil der Patienten, die Dexamethason-Erfahrung haben, in eine solche Studie gar nicht hineingekommen ist.

Ich wollte noch dem Eindruck entgegentreten, dass Dexamethason nicht geeignet ist. Wir können die Diskussion der letzten Dreiviertelstunde in einem Satz zusammenfassen: Wir haben keinen festgelegten Standard für diese Therapiesituation. Das liegt nicht daran, dass wir den nicht haben wollen, sondern weil es ein heterogenes Patientenkollektiv ist und wir sehr unterschiedliche Patienten vor uns haben. Wir – darin unterscheiden wir uns von der Stellungnahme der AkdÄ – sind der Meinung, dass hoch dosiertes Dexamethason eine der möglichen Therapieoptionen ist und dass es deswegen als Vergleichstherapie geeignet war.

Jetzt muss ich kurz Herrn Eyding antworten. Die Rajkumar-Studie ist extrem wichtig gewesen, um zu sagen, dass niedrig dosiertes Dexamethason in der Kombination mit Lenalidomid besser ist. Aber dass die Kombination eines immunmodulatorischen Medikamentes, Lenalidomid, mit einem anderen immunmodulatorischen Medikament, Dexamethason, zu mehr Nebenwirkungen führen kann, wenn ich Dexamethason hoch dosiert einsetze, sagt erst einmal nicht alleine etwas über Dexamethason aus, sondern vor allem etwas über die Kombination. Das ist die Berechtigung, warum die Studie frühzeitig abgebrochen wurde, was wir sonst immer sehr kritisch sehen. Aber hier hat man so wenig Aussagekraft. Da würde ich keinen Vergleich der Dosierung herausnehmen.

Was ich positiv fand – deswegen sind wir eher der Meinung, dass Dexamethason hoch dosiert geeignet ist –: Die Zulassungsstudien für Thalidomid, Lenalidomid, auch andere, nachfolgende, sind alle mit derselben Dexamethason-Dosis gemacht worden. Da haben wir zumindest einen Vergleichsarm, den wir vergleichen können.

Sie hatten die APEX-Studie als Vergleich mit einer anderen Dosierung vorgeschlagen. In der APEX-Studie ist auch hoch dosiertes Dexamethason eingesetzt, etwas weniger hoch dosiert. Die Remissionsrate war unter 1 Prozent. Wie soll ich das dem Patienten in einer Studie klarmachen, wenn randomisiert wird, dass er ein Präparat bekommt, das eine Remission unter 1 Prozent hat? Das können wir so nicht übernehmen.

Ich glaube, es gibt vom Studiendesign her vernünftige Argumente, dass man sich für das hoch dosierte Dexamethason entschieden hat. Jetzt muss ich kurz in die Historie gehen. Ich glaube, es ist deswegen so populär, weil die jahrzehntelange Standardtherapie in Deutschland VAD hieß, Vincristin, Anthrazyklin und Dexamethason. Da ist Dexamethason genau in dieser Dosierung eingesetzt worden. Das ist das, was wir über Jahrzehnte allen gegeben haben, wenn sie für Anthrazykline fit waren. Das ist nicht hierfür erfunden worden. Es war eben der Eindruck, vielleicht auch des IQWiG, dass man das Gefühl gehabt hat, hier sei etwas für eine Studie erfunden worden. Nein, seit den 80er-Jahren setzen wir diese Therapie mit hoch dosiertem Dexamethason ein und wissen, wie wir damit umzugehen haben. Das ist

nicht hierfür erfunden worden. Das ändert nichts daran, dass wir jetzt die Situation völlig anders haben, dass wir heute nicht mehr Dexamethason alleine einsetzen würden, sondern wir hätten – wir haben es diskutiert – Carfilzomib als Alternative, wir könnten es mit Panobinostat kombinieren. Wir könnten auch Anthrazykline einsetzen. Es ist ein extrem buntes Bild. Wenn Sie eine Nutzenbewertung machen, glaube ich trotzdem, dass man Dexamethason nehmen kann. Ich glaube auch, dass sich das gegenüber der ersten Nutzenbewertung nicht ganz wesentlich von der Datenlage her verändert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Wir sind fast wieder am Ursprung, nämlich: Was ist eigentlich die Vergleichstherapie? Wenn es eine individuelle Therapie ist, dann muss man sich überlegen, dass für alle Patienten gleichermaßen nur diese Therapie infrage kommt. Ansonsten kann man vielleicht nur eingeschränkte Aussagen treffen.

Frau Weisel, Sie haben eben beschrieben, welche klinische Situation es gibt. Das konnte ich sehr gut nachvollziehen. Aber im Grunde genommen haben Sie charakterisiert, wie man eine Studie durchführen könnte, nämlich genau all die Patienten einzuschließen und vor der Randomisierung zu definieren, was die bestgeeignete Therapie ist, und die in der Studie zu geben. Da gibt es in verschiedenen Indikationsgebieten durchaus Beispiele. Das hätte man machen können. Das wäre möglicherweise für die Zulassung nicht so angenehm gewesen, weil die Zulassung gerne diesen einen Arm hätte, auch für die Vergleichbarkeit mit anderen Studien. Wir sind aber nicht in der Zulassung, wir sind hier in der Nutzenbewertung. Bei der Nutzenbewertung ist eben die Frage nach der individuell besten Therapie. Ich kann nachvollziehen, wenn Sie argumentieren, Frau Weisel, man muss unterscheiden zwischen der chemotherapeutischen Situation und der palliativen Situation. Damit sagen Sie indirekt, vielleicht sagen Sie es sogar direkt: Dexamethason ist völlig außerhalb der Zulassung eingesetzt worden. Es gibt nämlich für die chemotherapeutische Indikation keine Zulassung von Dexamethason. Es gibt sie nur für die palliative Therapie. Das heißt, dieses Argument beißt sich. Entweder es ist in der Dosierung, wie sie beschrieben ist – und sie ist nur für die palliative beschrieben –, oder es ist in einer anderen Dosierung. Dann wird Dexamethason völlig außerhalb der Zulassung eingesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben wir eine Reihe von Reaktionen. Ich möchte dann aber den Fokus auf den Rote-Hand-Brief lenken und auf die Frage Teilpopulation 1, Teilpopulation 2, damit wir bei aller spannenden Diskussion, die sich irgendwann im Kreise zu drehen beginnt, die wichtigen Aspekte nicht vergessen. – Herr Stross.

Herr Dr. Stross (Celgene): Ich würde gerne dem Eindruck entgegenreten, dass für das Patientenanwendungsgebiet einzig und allein hoch dosiertes Dexamethason die Therapie wäre und die anderen zugelassenen Substanzen überhaupt nicht in Betracht kämen. Das ist nicht das, was wir sagen, und das haben wir im Dossier so auch nicht dargestellt. Wir haben eine Liste von zwölf im Anwendungsgebiet zugelassenen zielgerichteten Therapien vorgelegt bekommen und haben diese einzeln diskutiert. Es ist allerdings so, dass hoch dosiertes Dexamethason für die Patienten im Anwendungsgebiet grundsätzlich immer geeignet ist. Es hat keine relevanten Kontraindikationen – das kann man in der Fachinformation nachsehen –, während die anderen in diesem Anwendungsgebiet zugelassenen zielgerichteten Therapien nur für selektierte Patienten infrage kommen und zum anderen überhaupt keinerlei Evi-

denz für ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit haben, während es diese für Dexamethason durchaus gibt. Das heißt, wir sind – um zu wiederholen, was ich schon zu Anfang dieser Anhörung einmal sagte – der Meinung, da wir in der Studie die Therapien der frühen Linien leitliniengerecht abgebildet haben und nach einer umfangreichen Recherche zu dem Schluss gekommen sind, dass für diese Patienten insgesamt grundsätzlich Dexamethason immer geeignet ist, daher Dexamethason die ZVT, wie sie vom G-BA definiert wurde, adäquat umgesetzt, dass deswegen die Studie MM-003 geeignet ist, einen Zusatznutzen abzuleiten und zu quantifizieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Stross hat jetzt zum dritten Mal wiederholt, was er schon zweimal gesagt hat; das haben wir schon gehört. Jetzt erhalten Herr Rasch, Herr Schindler und Herr Spehn das Wort, und dann ist Cut bei der ZVT. Denn es wird jetzt wenig erheiternd für die Protokollführung; das Werk wird umfangreich, und wir müssen es alle lesen. – Herr Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Aus Sicht des vfa stellt sich die Frage, inwiefern die Therapie, die im Kontrollarm vorgenommen wurde, eine hinreichende Annäherung an die ZVT darstellt. Letztlich stellt sich mir formal die Frage, die niemand beantworten muss: Hätte der Hersteller nicht die Hochdosis-Dexamethason-Therapie genommen, hätten wir hier diskutiert, ob die Patienten hinreichend austherapiert waren? – Das sei dahingestellt.

Es gab in der Spruchpraxis des G-BA durchaus Präzedenzfälle für besonders gelagerte Fallkonstellationen, wo der G-BA einen Zusatznutzen ausgesprochen hat, wenn qualitativ angemessene Unterlagen vorlagen, und das sogar in Fällen, wo der Komparator nach Auffassung des G-BA nicht zweckmäßig war, wo insbesondere eine Zulassung nicht vorlag oder – das wurde sogar einmal vom IQWiG akzeptiert – wenn die Schemata von der Zulassung abgewichen sind.

Die wesentliche Frage aus meiner Sicht ist, ob man hier von einem ernsthaften Hinweis für eine Untertherapie für die Patienten ausgehen kann, regelhaft oder nicht. Auf dieser Basis sollte man die Evidenz auch bewerten. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Schindler.

Herr Schindler (Celgene): Ich würde gerne kurz Stellung nehmen zu dem Studiendesign, Herr Kaiser, was Sie angemerkt haben, quasi mit Investigator's Choice. Ich sehe durchaus Probleme, eine solche Studie durchzuführen. Denn auch die Studien Investigator's Choice, die man sieht, sind meistens so, dass zwei, drei, vier oder maximal fünf festgelegte Therapieschemata durchgeführt werden. Hier sprechen wir über den Fall, dass zwölf Medikamente zugelassen sind und die mitunter in unterschiedlichen Kombinationen gegeben werden. Somit hätten wir einen extrem heterogenen Vergleichsarm gehabt, der sicherlich eine Aussage erschwert hätte. Zusätzlich wurde dieser Arm vor Beginn der Studie diskutiert und unter anderem wegen des unterschiedlichen Zulassungsstatus in den einzelnen Ländern als nicht durchführbar angesehen.

Zum zweiten Punkt. Ich bin bei Ihnen, dass die Analyse mit den Folgetherapien ihre Limitationen hat. Ich möchte allerdings dem widersprechen, dass sie völlig nutzlos ist.

Zum dritten Punkt, dass Dexamethason völlig außerhalb der Zulassung gegeben wurde, da es nur zur Palliativtherapie zugelassen wurde. Da ist unsere Meinung ganz klar: Mit dem

Zusatz, nach „Art und Schwere der Erkrankung“ könne auch anders dosiert werden, ist dies abgedeckt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Zur Frage der Vorbehandlung. Im Modul 4 wurde vom pU geschrieben, es handelt sich um vielfach vorbehandelte Patienten ohne weitere Therapieoption. Das ist hier widerrufen worden. Ich meine auch, dass die Einschätzung, dass die Patienten nicht Alkylanzien-refraktär waren, wichtig ist, denen man eben keine Alkylanzien geben kann. Das ist ein Argument dafür, dass die ZVT, die der G-BA vorschlägt, eine individuelle Therapie, die einzige Möglichkeit bei diesem sehr heterogenen Patientenkollektiv ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wenzel.

Herr Wenzel: Ich hätte eine Nachfrage, vielleicht auch an Herrn Spehn. Ohne dass ich eine Lanze für Dexamethason brechen will: Vorhin wurde festgestellt, dass es für Dexa vermutlich keine RCT zur Behandlung des Myeloms gibt. Wie sieht das mit den anderen Wirkstoffen aus, die Sie eben angeführt haben? Gibt es einen anderen Wirkstoff, wo man sagen würde, da gibt es tatsächlich einen Vorteil, weswegen man diesen nehmen sollte und nicht Dexa?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Nein, gibt es genauso wenig. Frage: Wer ist beweispflichtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es gibt einige, die eine Vorgeschichte haben. Das muss man einfach wissen. Ob man da Evidenz generieren kann? – Okay. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich komme auf die Frage zurück, die ich vorhin schon gestellt habe. Die andere Frage ist: Sind die anderen Optionen, die aufgeführt worden sind, Alkylanzien etc., eigentlich verträglicher als das hoch dosierte Dexamethason oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wie bei Hahnemann: Es kommt auf die Dosis an. Es gibt Ansätze einer Metronomtherapie, das heißt orale Alkylanzien in niedriger Dosis auf Dauer. Die werden subjektiv ähnlich, vielleicht sogar besser vertragen als Hochdosis-Dexa. Auf der anderen Seite hat eine Therapie mit hoch dosierten Alkylanzien andere Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Genau dieselbe Antwort: Das ist sicherlich ein Problem. Wir müssen allerdings schon sagen, auch im Vergleich zur vorherigen Anhörung: Wir haben schon ein etwas fortgeschrittenes Kollektiv. Hier ist die Überlebenszeit in der Kontrollgruppe nur acht Monate. Bei Panobinostat, das wir vorhin hatten, war die Überlebenszeit länger. Wir haben hier schon ein sehr krankes, ein sehr fortgeschrittenes Patientenkollektiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte drei kurze Fragen stellen und kurze Antworten erhalten, keine Frage mehr zur ZVT. Ich habe eine Frage zum Rote-Hand-Brief, speziell zur Hämatotoxi-

zität, an den pU, weil das die gravierendste Nebenwirkung ist, die aufgeführt wurde. Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Wörmann, Sie haben eben auf die relativ späte Therapielinie abgehoben. Daher frage ich, ob vor dem Hintergrund der jetzt verfügbaren Therapieoptionen die Patienten, die wirklich nur noch Best Supportive Care bekommen – nicht im Sinne von palliativ, palliativ haben wir ja sowieso, sondern unterstützend, schmerzlindernd –, eine relevante Gruppe sind.

Die dritte Frage nimmt voraus, wir würden hoch dosiertes Dexamethason als adäquate Annäherung an die ZVT ansehen, zum dritten Datenschnitt eine Frage an den pU zu dem Modell für Crossover-Adjustierung oder den Modellen, die Sie verwendet haben. Da geht es doch um einige Monate Unterschied. Könnten Sie vielleicht noch etwas zu den Voraussetzungen sagen, ob die für die Modelle gegeben sind. Ich frage insbesondere, ob die Wirkung der Therapie mit Pomalidomid vom Therapiezeitpunkt, vom Anfang der Therapie abhängt oder nicht. Denn das wäre zumindest für das Rank-Preserving-Structural-Failure-Time-Modell eine Voraussetzung. Wie sehen Sie das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Stross.

Herr Dr. Stross (Celgene): Zu dem Rote-Hand-Brief sage ich gern etwas. Ich fange mit den hepatischen Erkrankungen an. Es gab fünf Fälle von erhöhten Leberfunktionswerten und sieben Fälle von Leberinsuffizienz, die im Zusammenhang mit einer Pomalidomid-Behandlung auftraten. Ein Kausalzusammenhang ist bisher allerdings nicht nachgewiesen. Ich muss dazusagen, fünf und sieben Fälle ergeben sich aus einer weltweiten Erhebung bei – lassen Sie mich jetzt nicht lügen – knapp 8.900 Patienten. Die Inzidenz ist hier sehr gering. Wir haben uns trotzdem entschieden, im Zusammengehen mit dem BfArM diesen Rote-Hand-Brief herauszuschicken, einfach im Sinne der Patientensicherheit. Ich glaube, es ist hervorzuheben, dass das BfArM keine weiteren Maßnahmen vorgesehen hat und auch die EMA die Ereignisse so bewertet, dass sie sagt, dass das Nutzen-/Risiko-Verhältnis von Pomalidomid unbeschadet dieser hepatischen Ereignisse immer noch positiv ist, und keine weiteren Maßnahmen angesetzt hat. Wir haben auch – das war eine Auflage nach der Zulassung von Pomalidomid – Studien gemacht, die den Einfluss von Leberinsuffizienz auf eine Pomalidomid-Behandlung untersucht haben. Auch hier gab es kein Signal, dass es Probleme geben könnte, es sei denn, Pomalidomid wird mit einer hohen Dosis von CYP1A2-Inhibitoren appliziert. Das führt aber nicht automatisch zu einer Toxizität, sondern nur zu einer Erhöhung des Pomalidomidplasmaspiegels. Hier wird angeraten, diese Patienten verstärkt auf Nebenwirkungen zu monitorieren. Es bleibt also dabei: Bisher gibt es keinen Anhaltspunkt, anzunehmen, dass Pomalidomid hepatotoxisch wäre.

Vielleicht darf ich in diesem Zusammenhang, weil das Ihre zweite Frage war, etwas zur Best-Supportive-Care-Gruppe sagen. Die Literatur diskutiert eine Best-Supportive-Care-Gruppe, wie sie hier definiert war, also unter Ausschluss von zielgerichteten Therapien, nicht. Insofern war es schwierig, Daten zu generieren. Wir haben Umfragen bei Therapeuten gemacht, weil die am besten wissen, ob es diese Gruppe gibt. Wir sind hier, wie wir das dargelegt haben, auf eine Größenordnung von 1 bis 3,5 Prozent der Patienten in diesem Anwendungsgebiet gekommen, sodass wir diese Gruppe bei der Betrachtung einer Zusatznutzenbewertung als vernachlässigbar gering ansehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend, Herr Schindler.

Herr Schindler (Celgene): Zu dem Punkt Adjustierung für das Gesamtüberleben bezüglich des Behandlungswechsels. Im neuesten Datenschnitt, September 2013, haben bereits 56 Prozent der Patienten im Arm mit hoch dosiertem Dexamethason einen Behandlungswechsel zu Pomalidomid durchgeführt. Wir haben daraufhin adjustierte Modelle berechnet, da die fünf Monate aus dem ITT-Modell natürlich eine Unterschätzung sind. Der Vorteil von Pomalidomid gegenüber dem Vergleichsarm ist größer als fünf Monate. Wir haben dafür das RPSFT-Modell durchgeführt, das Sie angesprochen haben, mit der Annahme, dass der relative Behandlungsvorteil, der durch Pomalidomid induziert wird, zu Beginn der Studie noch gleich groß ist, auch später, wenn ein Patient wechselt. Diese Annahme kann man nicht beweisen oder widerlegen. Von daher ist es ein bisschen schwierig, zu wissen, ob diese Annahme in der Realität gegeben ist. Deswegen werden diese Modelle auch kritisch hinterfragt. Wir haben dieses Modell nur als Sensitivitätsanalyse vorgelegt, um mehrere verschiedene Adjustierungen zu machen.

Das andere Modell, das wir berechnet haben, ist das sogenannte Two-Stage-Modell. Das hat die primären Annahmen, dass es einen Zeitpunkt gibt, ab dem für den Patienten entschieden werden kann, dass er einen Behandlungswechsel durchführt, der möglicherweise durchgeführt wird oder auch nicht. Dieser Zeitpunkt liegt in der Studie exakt vor. Das ist die Progression des Patienten. Ab dann wird entschieden – jetzt spreche ich vom Kontrollarm –: Soll der Patient von der Pomalidomid-Therapie profitieren oder nicht? Von daher haben wir diese Adjustierung durchgeführt. Bei den Sensitivitätsanalysen kommen natürlich leicht unterschiedliche Ergebnisse vor. Insgesamt liegt der Behandlungsvorteil gemäß diesen Ergebnissen grob im Bereich von sieben bis acht Monaten. Von daher: Unabhängig davon, ob man diese Modelle kritisiert und die Annahmen belegen kann oder nicht, es ist auf jeden Fall gegeben, dass die fünf Monate eine klare Unterschätzung des Vorteils der Behandlung mit Pomalidomid sind.

Vielleicht noch ein kleiner Punkt, weil Sie das angesprochen haben: der neueste Datenschnitt. Da möchte ich ergänzen, weil das bisher noch nicht thematisiert war. Wir sehen durch die längere Nachbeobachtungszeit inzwischen einen Lebensqualitätsvorteil von Pomalidomid, den wir im ersten Verfahren noch nicht gesehen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Einsele.

Herr Prof. Dr. Einsele (Poliklinik Würzburg): Die Frage bezüglich der Verträglichkeit der möglichen anderen Komparatoren kam auf. Da muss man klar sagen: Beim fortgeschrittenem Myelom ist zum Beispiel eine Anthrazyklin-Therapie bei einem Patienten, der eine eingeschränkte kardiale Funktion hat, nicht durchführbar. Das Gleiche gilt für Patienten mit eingeschränkter Hämatopoese, auch ein häufiges Phänomen bei Patienten mit fortgeschrittenem Myelom, bei denen eine Alkylanzien-Therapie nicht infrage kommt. Vincristin ist absolut obsolet bei einem Patienten, der eine Neurotoxizität bereits in der Vortherapie erlitten hat. Mit dem zusammengenommen sehe ich schon, dass das Dexamethason wahrscheinlich die Substanz ist, die am breitesten in einer solch fortgeschrittenen Patientenpopulation als Vergleichstherapie durchführbar ist.

Zu der Frage Pomalidomid und Nebenwirkungen. Ich sehe ganz klar, dass diese Substanz – vielleicht komme ich auf die einführenden Bemerkungen von Professor Ludwig zu sprechen – tatsächlich eine echte neue Substanz für unsere Patienten mit Myelom darstellt. Es ist die wirksamste Substanz innerhalb der immunmodulatorischen Substanzen. Es ist die mit Ab-

stand am besten verträgliche Substanz in dieser Substanzgruppe. Wir haben eine Reihe von Patienten, die zum Beispiel Thalidomid, Lenalidomid nicht vertragen aufgrund von Hämatoxizität, aufgrund von eingeschränkter Nierenfunktion, aufgrund von Hauttoxizität, die bei Lenalidomid zum Teil erheblich sein kann, die sich aber sehr gut und sehr erfolgreich mit Pomalidomid behandeln lassen. Ich kann nur noch einmal bestätigen, was Frau Professor Weisel vorhin ausgeführt hat. Wir haben teilweise Patienten in der Betreuung, die nach allem, was der Markt bisher hergibt, auch diese ganze Liste abgearbeitet haben, die wir vorher als mögliche Vergleichssubstanzen gesehen haben, inklusive Bortezomib, inklusive Lenalidomid, und die jetzt zum Teil bis zu vier Jahre unter einer Pomalidomid-haltigen Therapie in einer guten Krankheitskontrolle bei sehr guter Lebensqualität sind. Diese Substanz für unsere Patienten verfügbar zu haben, ist ein wirklicher Fortschritt.

Vielleicht zurück zur Targeted Therapy. Es gibt möglicherweise demnächst Möglichkeiten, die Patienten zu definieren, die schlechter oder besser auf Imide ansprechen. Es gibt erste Anhaltspunkte, dass es im Cereblon-Gen Mutationen gibt und dass das mit einem entsprechenden besseren oder schlechteren Ansprechen auf eine solche Therapie assoziiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, noch eine Frage.

Herr Dr. Kaiser: Eine Anmerkung und eine Frage. Die Anmerkung zu den adjustierten Analysen, also adjustiert nach dem Therapiewechsel. Es kam so rüber, als wäre damit klar, dass fünf Monate die Untergrenze ist. Das gilt natürlich nur dann, wenn man die Grundannahme hat, dass auch in dieser Patientengruppe, die dann gewechselt hat, Pomalidomid einen entsprechenden Vorteil hat. Es kann auch allein eine Selektion stattgefunden haben: Diejenigen, die einen Progress erleben, ohne früh zu versterben, und in einen solchen Therapiewechsel kommen und von den Ärzten so ausgewählt werden oder sich selber dazu auswählen, stellen womöglich eine Positivselektion dar. Genau für die reduzieren Sie durch das Modell das Überleben, weil Sie das für die Vergleichsgruppe herunterrechnen wollen. Es ist schlicht und einfach so nicht haltbar, dass die kongruenten Sensitivitätsanalysen beweisen, dass das die Untergrenze ist, weil all diesen Sensitivitätsanalysen eine bestimmte Annahme zugrunde liegt, die Sie aber nicht beweisen können.

Zur Lebensqualität, weil Sie gesagt haben, Sie haben neue Lebensqualitätsdaten. Was mich sehr gewundert hat, ist, dass Sie in den Stellungnahmen ein Argument zu den Lebensqualitätsdaten bringen. Sie bringen für den zweiten Datenschnitt, März 2013, neue Daten zur Lebensqualität, aber nicht zu September, im Gegensatz zu anderen. Das Argument, das Sie in den Stellungnahmen nennen, ist: weil die Daten zum März 2013 schon so positiv waren. Entschuldigung, aber wir wollen hier die gesamte Datenmenge sehen. Das kann sich durch die weiter beobachteten Patienten, die bis zu dem Datenschnitt März 2013 noch nicht eingegangen sind, ändern. Dieses Argument habe ich nicht verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Schindler, bitte.

Herr Schindler (Celgene): Uns liegen wirklich keine weiteren Lebensqualitätsanalysen nach März 2013 vor. Das sind sehr aufwendige Analysen. Es ist durchaus gang und gäbe, dass man nur bestimmte Sachen in Folgeanalysen, nachdem die Studie schon abgeschlossen ist, weiter durchführt.

Bezüglich der adjustierten Modelle: Natürlich lassen sich die Annahmen nicht beweisen. Trotzdem sind gerade in dieser Studie und zum Zeitpunkt des Progresses noch sehr viele

Variable bezüglich ECOG, bezüglich anderen Punkten erhoben, sodass wir versucht haben, hierfür zu adjustieren. Ob das zu 100 Prozent hingehauen hat, können wir natürlich nicht beweisen. Trotzdem: Schon in der ITT-Analyse zeigt sich ein solch großer Vorteil von Pomalidomid, dass ich denke, abgesehen von der Statistik ist auch intuitiv plausibel, dass die Patienten, die danach wechseln, noch einen gewissen zusätzlichen Vorteil haben, im Vergleich zu den Dexamethason-Patienten aus dem Kontrollarm, die überhaupt kein Pomalidomid bekommen haben. Über die Quantifizierung, um wie viel das größer wird, kann man sicherlich vortrefflich streiten. Aber dass es eine untere Grenze ist, ist unserer Meinung nach trotzdem ganz klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. – Keine weiteren Fragen. – Dann würde ich Ihnen, Frau Briswalter, wenn Sie es wünschen, oder jemand anderem die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht kurz zusammenzufassen, was sich in den letzten eindreiviertel Stunden hier zugetragen hat. Bitte schön.

Frau Briswalter (Celgene): Danke für die Gelegenheit. Das möchte ich gerne tun. – Wir haben kontrovers diskutiert. Umso mehr möchte ich grundsätzlich hervorheben, dass in der Behandlung des rezidierten und refraktären multiplen Myeloms noch immer ein hoher Behandlungsbedarf existiert. Wir haben vonseiten der Fachgesellschaft als auch vonseiten der Ärzte gehört, welche Erfahrung sie mit Pomalidomid gemacht haben und welchen Stellenwert sie diesem Wirkstoff zuordnen. Wir haben mit hoch dosiertem Dexamethason die ZVT aus unserer Sicht adäquat umgesetzt und gezeigt, dass grundsätzlich alle Patienten, die für eine zugelassene zielgerichtete Therapie infrage kommen, hoch dosiertes Dexamethason erhalten können, unabhängig von Vortherapien und Ansprechen. Hoch dosiertes Dexamethason stellt damit eine adäquate Wahl dar und ist mindestens gleichermaßen oder besser als andere zugelassene zielgerichtete Therapien für Patienten in diesem Krankheitsstadium geeignet.

Vor dem Hintergrund der schlechten Prognose für Patienten, die Bortezomib und Lenalidomid bereits ausgeschöpft haben, stellen die in unserer Studie für Pomalidomid gezeigten fünf Monate gewonnene Lebenszeit bei gleichzeitig verbesserter Lebensqualität und einem gut handhabbaren Nebenwirkungsprofil weiterhin eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für alle Patienten im Anwendungsgebiet von Pomalidomid dar.

Wir hoffen, dass der G-BA im weiteren Verfahrensablauf die vorgelegten Ergebnisse im Hinblick auf den therapeutischen Bedarf angemessen berücksichtigen wird und eine versorgungsorientierte Bewertung vornehmen wird. Dank an Sie alle für Ihre Fragen und die damit verbundene Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, vor allem an Sie als Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers, an alle Sachverständigen, Experten, die hier waren. Wir werden das zu gewichten und zu wägen haben. Die Diskussion wird in unsere Entscheidung einfließen. Wir können diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 14.04 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2015-10-01-D-193 Pomalidomid

Stand: Juni 2015

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Pomalidomid zur Behandlung des Multiplen Myeloms

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<i>Nicht angezeigt.</i>
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschluss vom 20. Februar 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Pomalidomid
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Pomalidomid L04AX06 IMNOVID®	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> IMNOVID® ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms (MM) bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.
Chemotherapien	
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan®	Endoxan ist ein Zytostatikum und in Kombination mit weiteren antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: [...] – Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
Melphalan L01AA03 Alkeran®	Multiples Myelom (Plasmozytom)
Doxorubicin L01DB01 Adrimedac®	Doxorubicin ist ein Zytostatikum, das bei folgenden neoplastischen Erkrankungen angezeigt ist: [...] – Fortgeschrittenes multiples Myelom Doxorubicin wird in Kombinationschemotherapieschemata häufig zusammen mit anderen Zytostatika angewendet.
Doxorubicin (<i>pegyliert liposomal</i>) L01DB Caelyx®	Caelyx ist indiziert: [...] – In Kombination mit Bortezomib zur Behandlung des progressiven multiplen Myeloms bei Patienten, die zumindest eine vorangegangene Therapie erhalten haben, und die sich bereits einer Knochenmarkstransplantation unterzogen haben bzw. dafür ungeeignet sind.
Carmustin L01AD01 Carmubris®	CARMUBRIS ist zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen angezeigt: [...] Multiples Myelom: in Kombination mit anderen Zytostatika und einem Nebennierenrindenhormon, besonders Prednison.
Vincristin L01CA02 Vincristinsulfat-Teva®	Vincristinsulfat-Teva® 1 mg/ml Injektionslösung wird entweder allein oder in Verbindung mit anderen Mitteln zur Krebstherapie angewendet zur Behandlung von: [...] – multiplem Myelom

Weitere antineoplastische Arzneimittel	
Lenalidomid L04AX04 Revimid®	<u>Multipl. Myelom</u> Revimid ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplen Myelom, die nicht transplantierbar sind (siehe Abschnitt 4.2). Revimid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
Bortezomib L01XX32 Velcade®	VELCADE als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert 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. [...]
Glucocorticoide	
Dexamethason H02AB02 Dexa-CT®	<u>Onkologie</u> Palliativtherapie maligner Tumoren Prophylaxe und Therapie von Zytostatikainduziertem Erbrechen im Rahmen antiemetischer Schemata
Prednisolon H02AB06 Decortin® H	<u>Hämatologie/Onkologie:</u> [...] – akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) [...] – Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednisolon kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.
Prednison H02AB07 Decortin®	<u>Hämatologie/Onkologie:</u> [...] – akute lymphoblastische Leukämie, Morbus Hodgkin, Non-Hodgkin-Lymphome, chronische lymphatische Leukämie, Morbus Waldenström, multiples Myelom (DS: e) [...] – Palliativtherapie maligner Erkrankungen Hinweis: Prednison kann zur Symptomlinderung, z. B. bei Inappetenz, Anorexie und allgemeiner Schwäche bei fortgeschrittenen malignen Erkrankungen nach Ausschöpfung spezifischer Therapiemöglichkeiten angewendet werden. Einzelheiten sind der aktuellen Fachliteratur zu entnehmen.
Immunstimulanzien	
Interferon alfa-2b L03A B05 IntronA®	<u>Multipl. Myelom</u> Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktions-Chemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50%ige Reduktion des Myelomproteins). Gegenwärtige klinische Erfahrungen zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit Interferon alfa-2b die Plateauphase verlängert; jedoch wurden Effekte auf die Gesamtüberlebenszeit nicht endgültig bewiesen. [...]

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Inhalt

Indikation für die Recherche bei 2015-B-046 Pomalidomid:	330
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	330
Systematische Recherche:	331
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse:	333
Cochrane Reviews	334
Systematische Reviews	334
Leitlinien:	337
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	345
Literatur:	347
Anhang	348

Indikation für die Recherche bei 2015-B-046 Pomalidomid:

in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms (MM) bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimittel, s. Unterlage zur Beratung in AG: „Übersicht zVT, Tabelle II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Multiples Myelom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 08.05.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), NVL (ÄZQ), AWMF, GIN, NGC, TRIP, NICE, DAHTA, NIHR HSC, BMJ Clinical Evidence. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: CCO, DGHO, NCCN, NCI, ESMO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab insgesamt 418 Treffer, welche anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Die erste Durchsicht ergab 105 eingeschlossene Quellen, die anschließend im Volltext überprüft wurden. Daraus konnten 8 Referenzen in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen werden.

Abkürzungen

AZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AE	Adverse effects
ASCT	Autologous stem cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
CR	Complete response
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ECOG-PS	Eastern cooperative oncology group (performance status)
EFS	Event-free survival
EMA	European medicines agency
EORTC QLQ 30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients with Cancer
EORTC QLQ MY20	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire for Patients with Multiple Myeloma
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MM	Multiple myelom
NCCN	National comprehensive cancer network
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinien
OS	Overall survival
ORR	Objective response rate
PD	Progressive disease
PFS	Progressionsfreies überleben
PLD	Pegylated liposomal doxorubicin
PR	Partial response
RCT	Randomized controlled trial
SAE	Serious adverse events
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to progression
TTR	Time to response
UE	Unerwünschtes ereignis
QOL	Quality of life
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

G-BA, 2014: [4]

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
20. Februar 2014

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Imnovid® 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.

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 ^{1,2} :				
Interventionsgruppe (Pomalidomid + niedrig-dosiertes Dexamethason) N=302 ³		Kontrollgruppe (hoch-dosiertes Dexamethason) N=153 ³		Intervention vs. Kontrolle
Mortalität				
Gesamtüberleben (OS)				
Nach medianer Nachbeobachtungszeit von 18,1 Wochen ⁴				
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 ⁵				
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 Lebensqualität⁶				
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.				

Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

Systematische Reviews

<p>Knopf et al., 2014: [5]</p> <p>Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Bortezomib Re-Treatment in Patients With Multiple Myeloma</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Here we report a systematic literature review and meta-analysis that assesses the efficacy and safety of bortezomib-based retreatment in patients with relapsed and/or refractory MM with previous exposure to bortezomib.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Bortezomib-based therapy in patients with relapsed and/or refractory MM</p> <p>Intervention: Bortezomib</p> <p>Komparator: bortezomib with or without dexamethasone or combination therapy</p> <p>Endpunkte: efficacy and safety (ORR; partial response or better), adverse events (AEs), time to progression (TTP), progression-free survival (PFS), and overall survival (OS).</p> <p>Suchzeitraum: bis Mai 2012</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 23 studies (Berücksichtigung unterschiedlicher Studiendesigns)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: k.A.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>⇒ Patients who were defined as bortezomib-refractory after their initial bortezomib treatment were included in 11 studies, in which they comprised between 10% and 100% of the patient population.</p> <p>⇒ Retreatment comprised bortezomib with or without dexamethasone in 4 studies and combination therapy in 19 studies.</p> <p>⇒ Six studies included only patients whose disease had relapsed after their initial bortezomib treatment.</p> <p>⇒ In the remaining 6 studies, data were not available on the refractory status of patients after initial bortezomib therapy</p>

Table 2 Pooled, Weighted Average ORR and Pooled, Weighted Average Median TTP and OS (Overall and by Stratified Univariate Analysis of Prognostic Factors)

Patient Groups	ORR, % (95% CI)	Median TTP, Months	Median OS, Months
All Patients	39.1 (30.8-47.4)	7.5	16.6
Bortezomib-Refractory Status			
0% (Relapsed only) ^a	57.2 (45.1-69.4)	8.5	19.7
<50% Refractory	28.3 (11.7-44.8)	—	—
≥50% to <100% Refractory	18.9 (12.8-25.0)	5.9	20.4
100% (Refractory only)	22.6 (10.7-34.4)	—	11.2
Unknown	49.3 (40.2-58.4)	6.0	—
Previous Therapies			
≤4	43.4 (31.4-55.5)	8.2	13.3
>4	29.2 (12.7-45.7)	7.1	20.0
Unknown	45.1 (31.8-58.4)	5.6	—
Patients With Previous ASCT			
<50%	55.8 (40.5-71.0)	8.8	19.7
≥50%	19.5 (12.9-26.0)	6.4	15.9
Unknown	45.3 (33.7-56.9)	5.8	13.0
Time Since Last Bortezomib			
<9 Months	49.3 (33.4-65.1)	9.5	19.7
≥9 Months	43.5 (31.2-55.8)	7.3	—
Unknown	29.7 (20.3-39.1)	5.9	15.4
Therapy Received			
Bortezomib with or without dex	50.7 (38.4-63.0)	7.9	19.2
Combination	35.6 (27.0-44.3)	7.1	16.1

Abbreviations: ASCT = autologous stem cell transplantation; dex = dexamethasone; ORR = overall response rate; OS = overall survival; TTP = time to progression.
^aPooled, weighted average data are shown from studies in which data were available; not all studies reported data for each of the end points.
^bAnalyses were not conducted according to specific response to previous bortezomib because of limited data availability.

⇒ Compared with studies including relapsed patients only, studies including patients refractory to bortezomib were associated with lower ORR by 28 to 41 percentage points (< 50% refractory: -33.20; P = .044; ≥50% to <100% refractory: -41.34%; P = .035).

Table 4 Pooled Weighted Analysis of the Subset of Studies of Bortezomib With Dexamethasone Retreatment in an Elderly Population (Median Age > 65 Years) With a Low Percentage of Previous Autologous Stem Cell Transplantation

Study Characteristics	Hrusovsky et al ¹²	Petrucci et al ³⁴	Pooled Estimate
Sample size, n	60	126	
Regimen	Bortezomib with dex	Bortezomib with dex	
Study design	Chart review and survey	Phase 2 trial	
Median age at retreatment, years	66.2	67	
Bortezomib-refractory patients, %	0	0	
Median time since last bortezomib, months	8.6	13.9	
Median number of previous therapies, n	4.7	2	
Patients with previous ASCT, %	27	30	
Response and Outcomes			
ORR, %	63.3	39.7	51.1
Median TTP, months	9.3	7.9	8.4
Median OS, months	19.2	—	19.2

Abbreviations: ASCT = autologous stem cell transplantation; dex = dexamethasone; ORR = overall response rate; OS = overall survival; TTP = time to progression.

⇒ In studies of bortezomib with or without dexamethasone in patients with a median age > 65 years and with a lower percentage of patients receiving previous ASCT (~30%), retreatment remained active. The pooled average ORR was 51%. Median TTP and OS were 8.4 and 19.2 months, respectively.

⇒ The findings of our analyses indicate that bortezomib retreatment is efficacious in the subset of patients whose disease had relapsed after, but who were not refractory to, their previous bortezomib therapy. The pooled, weighted average ORR in these patients was 57.2%, and the pooled weighted average median TTP and OS were 8.5 and 19.7 months, respectively.

	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>⇒ The findings of this systematic literature review and meta-analysis demonstrate that bortezomib-based retreatment is effective and generally well tolerated in relapsed and/or refractory MM patients with previous exposure to bortezomib</p> <p>⇒ The pooled, weighted average ORR of 39% is notable in this setting, in the context of the ORRs of 43% and 52% reported with I.V. bortezomib with or without dexamethasone in bortezomib-naive patients with 1 to 3 previous therapies in the APEX and MMY-3021 phase III studies, respectively.^{35,36}</p> <p>⇒ However, it should be highlighted that at least 5 of the studies of bortezomib retreatment in this meta-analysis only included patients who had previously responded to bortezomib (i.e., patients who might have been inherently more sensitive to bortezomib).</p> <p>⇒ Retreatment with bortezomib alone or in combination appeared to be effective and well tolerated, especially in relapsed MM patients, with an ORR of 57.2% and median TTP and OS of 8.5 and 19.7 months, respectively. In an era of new and emerging treatment options for relapsed and/or refractory MM, these data indicate that bortezomib retreatment might be an effective therapeutic option in previously treated MM patients.</p> <p>5. Hinweis FBMed</p> <p>⇒ Keine Angaben zur Qualität Studien</p> <p>⇒ Keine Klinische Phase 3 Studien</p>
--	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Leitlinien

<p>NCCN, 2015: [8] Multiple Myeloma Version 4.2015</p>	<p>1. Fragestellung k.A.</p>
	<p>2. Methodik:</p> <p>Grundlage der Leitlinie: syst. Literaturrecherche (Update-Recherche) Suchzeitraum: Juli 2013 – Oktober 2014 LoE & GoR:</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>NCCN Categories of Evidence and Consensus</p> <p>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</p> </div> <p>Eingeschlossene Studiendesigns: Klinische Phase II-, III-& IV-Studien, Leitlinien, RCTs. Meta-Analysen, Systematische Übersichtsarbeiten, Validierungsstudien</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p>⇒ Die Therapie für Patienten mit einem mit refraktärem oder rezidiertem MM ist abhängig von der klinischen Situation:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Patients with relapsed disease after ASCT b. Patients with primary PD after initial ASCT c. Patients ineligible for ASCT for ASCT with progressive or relapsing disease after initial primary therapy <p>1. Bortezomib als Monotherapie für Patienten mit einem mit refraktärem oder rezidiertem MM (Category 1)</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>The phase III APEX trial compared bortezomib versus high-dose dexamethasone as therapy for relapsed disease.⁶⁹ Among the 669 participants, patients randomized to bortezomib had a combined CR and PR rate 38% vs. 18% for those receiving dexamethasone, improved median time to progression (6.22 vs 3.49 months) and one-year survival (80% vs. 66%). In an updated efficacy analysis,¹⁹⁶ the response rate was 43% with bortezomib versus 18% for dexamethasone ($P < .0001$). A CR or near-CR was observed in 16% versus 0% of relapsed patients, respectively. Median OS was 29.8 months with bortezomib and 23.7 months with dexamethasone, despite nearly two thirds of patients' crossing over to bortezomib. Survival rates after one year were 80% and 67%, respectively ($P = .00002$). Patients</p> </div> <p>2. Bortezomib mit PLD für Patienten mit einem mit refraktärem oder rezidiertem MM (Category 1)</p>

Bortezomib with PLD was approved by the FDA as a treatment option for patients with MM who have not previously received bortezomib and have received at least 1 prior therapy. The approval was based on a priority review of data from an international phase III trial (n = 646) showing that use of the combination significantly extended the median time to disease progression compared with bortezomib alone (9.3 vs. 6.5 months).²⁰⁰ Median duration of response was increased from 7.0 months to 10.2 months with the combination therapy. Based on these

3. Bortezomib und Dexamethason für Patienten mit einem mit refraktärem oder rezidiertem MM (**Category 2A**)

Addition of dexamethasone to bortezomib in patients with relapsed/refractory myeloma who had PD during bortezomib monotherapy resulted in improvement of response in 18% to 34% of patients.²⁰¹⁻²⁰³ The NCCN Multiple Myeloma Panel Members have included the bortezomib and dexamethasone regimen as an option for patients with relapsed/refractory myeloma (category 2A).

4. Lenalidomide plus Dexamethason für Patienten mit einem mit refraktärem oder rezidiertem MM (**Category 1**)

Lenalidomide combined with dexamethasone received approval from the FDA as a treatment option for patients with MM who had received at least one prior treatment. This was based on the results of two studies of a total of 692 patients randomized to receive dexamethasone either with or without lenalidomide. The primary efficacy endpoint in both studies was time to progression. A pre-planned interim analysis of both studies reported that the median time to progression was significantly longer in the lenalidomide arm compared to the control group.^{204,205} The updated clinical data from the pivotal North American phase III trial (MM-009) in 353 previously treated patients with MM reported increased OS and median time to disease progression in patients receiving lenalidomide plus dexamethasone compared to patients receiving dexamethasone plus placebo.²⁰⁵ Similar results were seen in the international trial MM-010.²⁰⁴ Patients in both of these trials had been heavily treated before enrollment. Many had three or more prior lines of therapies with other agents and more than 50% of patients having undergone SCT.^{204,205} Most adverse events and Grade 3/4 adverse events were more frequent in patients with MM who received the combination of lenalidomide/ dexamethasone compared to placebo and dexamethasone. Thrombocytopenia (61.5%) and neutropenia (58.8%) were the most frequently reported adverse events observed.

5. Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason für Patienten mit einem mit refraktärem oder rezidiertem MM (**Category 2A**)

Data from preclinical studies showed lenalidomide sensitizes myeloma cells to bortezomib and dexamethasone. The results of phase I and phase II studies show that bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone is well-tolerated and active, with durable responses in heavily pretreated patients with relapsed and/or refractory MM, including patients who have had prior lenalidomide, bortezomib, thalidomide, and SCT.^{207,208} The updated data after over 2 years of follow-up report a median PFS of 9.5 months and median OS of 26 months, with 12- and 24-month OS rates of 86% and 55%, respectively.²⁰⁹ The NCCN Multiple Myeloma Panel Members have included bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as a category 2A option for relapsed/refractory MM.

6. Cyclophosphamid & Dexamethason plus Lenalidomid oder Bortezomib für Patienten mit einem mit refraktärem oder rezidiertem MM (**Category 2A**)

	<p>The effects of adding of an alkylating agent (such as cyclophosphamide) and a novel agent (such as lenalidomide or bortezomib) to dexamethasone have been investigated for patients with relapsed/refractory MM. A retrospective analysis to assess the efficacy of lenalidomide in combination with cyclophosphamide and dexamethasone showed that this regimen is effective in heavily pre-treated patients with manageable adverse effects.²¹⁰ The combination of bortezomib, dexamethasone, and cyclophosphamide was found to be effective in patients with relapsed/refractory myeloma with an acceptable toxicity profile.^{211,212} The NCCN Multiple Myeloma Panel Members have included cyclophosphamide, and dexamethasone in combination with either lenalidomide or bortezomib, to the list of options for relapsed/refractory MM.</p>	
<p>Bird et al., 2014: [1] Guidelines for the di-</p>	<p>7. Pomalidomid plus Dexamethason für Patienten mit einem mit refraktärem oder rezidiertem MM, die zuletzt zwei vorangegangene Therapie bekommen haben (immunomodulatory agent and Bortezomib. Have demonstrated disease progression on or within 60 days of completion of the last therapy (Category 2A).</p> <p>Pomalidomide, like lenalidomide, is an analogue of thalidomide. It possesses potent immunomodulatory and significant anti-myeloma properties.²³⁴ The results of a phase I study of pomalidomide (4 mg orally on days 1–21 of each 28-day cycle), with or without dexamethasone (40 mg/week), showed encouraging activity with manageable toxicity in patients with relapsed refractory MM, including those refractory to both lenalidomide and bortezomib.²³⁵ A subsequent phase II randomized, open-label study evaluated the combination of pomalidomide and low-dose dexamethasone versus single-agent pomalidomide in patients with relapsed, refractory MM who had received a trial of lenalidomide and bortezomib.²³⁶ Of the 221 patients who were evaluated after a median follow-up of 14.2 months, the median PFS was 4.2 months in patients treated with pomalidomide plus low-dose dexamethasone compared with 2.7 months in patients treated with pomalidomide (HR, 0.68; $P = .003$).²³⁷ The median OS was 16.5 months compared to 13.6 months with pomalidomide alone.²³⁷ Grade 3 to 4 neutropenia occurred in 41% of patients treated with pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus 48% of patients treated with pomalidomide monotherapy. No grade 3 to 4 peripheral neuropathy was reported.</p> <p>A phase III, multicenter, randomized, open-label study conducted in Europe compared the efficacy and safety of pomalidomide and low-dose dexamethasone (n=302) versus high-dose dexamethasone (n=153) in patients with relapsed MM who were refractory to both lenalidomide and bortezomib.²³⁸ After a median follow-up of 10 months, PFS, the primary endpoint of the study, was significantly longer in patients who received pomalidomide and low-dose dexamethasone compared with those who received high-dose dexamethasone (4.0 vs. 1.9 months; HR, 0.45; $P < .0001$).²³⁹ The most common hematologic grade 3 and 4 adverse effects found higher with the low-dose dexamethasone compared with the high-dose were neutropenia and pneumonia.²³⁹ Other phase III studies of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in combination with other agents (eg, bortezomib) are currently ongoing (Clinical Trial ID: NCT01734928).</p> <p>4. Anmerkung FbMed ⇒ Zusammenfassung der Empfehlungen siehe Anhang (Abb. 1)</p> <p>1. Fragestellung k.A.</p>	

<p>agnosis and management of multiple myeloma 2014</p>	<p>2. Methodik</p> <p>In 2006 guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma were published (Smith et al, 2006). These current guidelines represent a major revision. The guideline has been split into 2 documents, focussing on the 'Diagnosis and management of multiple myeloma' and 'Supportive care in multiple myeloma 2011' (Snowden et al 2011). They are designed to be used together and to complement each other.</p> <p>This current guideline has undergone addendums. The first addendum in 2013 was a change to section 2.4 (pages 7-8) and changing levels of evidence to the GRADE system. The second addendum in 2014 was a change to section 7.1.2 (page 22) and section 9.4 (pages 35-36).</p> <p>GoR</p> <p>Strong (grade 1): Strong recommendations (grade 1) are made when there is confidence that the benefits do or do not outweigh harm and burden. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients. Regard as 'recommend'.</p> <p>Weak (grade 2): Where the magnitude of benefit or not is less certain a weaker grade 2 recommendation is made. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients. Regard as 'suggest'.</p> <p>LoE</p> <p>(A) High Further research is very unlikely to change confidence in the estimate of effect. Current evidence derived from randomised clinical trials without important limitations.</p> <p>(B) Moderate Further research may well have an important impact on confidence in the estimate of effect and may change the estimate. Current evidence derived from randomised clinical trials with important limitations (e.g. inconsistent results, imprecision - wide confidence intervals or methodological flaws - e.g. lack of blinding, large losses to follow up, failure to adhere to intention to treat analysis), or very strong evidence from observational studies or case series (e.g. large or very large and consistent estimates of the magnitude of a treatment effect or demonstration of a dose-response gradient).</p> <p>(C) Low Further research is likely to have an important impact on confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Current evidence from observational studies, case series or just opinion.</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p>Because of disease heterogeneity and variability in patient-specific factors including co-morbidities and the persistence of toxicities related to previous therapy, there can be no standard approach recommended for the treatment at relapse (GRADE: k.A.)</p> <p>⇒ The most appropriate management should be determined on an individual basis depending on the timing of relapse, age, prior therapy, BM function and co-morbidities, and patient preference (Grade A1)</p> <p>⇒ Extensive trial data support the use of thalidomide, bortezomib and lenalidomide-based regimens as treatment modalities at first and subsequent relapse (Grade A1)</p> <p>⇒ Clinical effectiveness of thalidomide, bortezomib and lenalidomide is not dependent on the number of previous lines of therapy, or type of therapy previously received. (Grade C2)</p> <p>⇒ Unless contraindicated, treatment with thalidomide, bortezomib or lenalido-</p>

	<p>mide treatment should be delivered with dexamethasone +/- chemotherapy to increase the response rate. (Grade A1)</p> <p>⇒ A second ASCT may be considered in patients who had a good response to the initial transplant procedure (≥18 months to disease progression)(Grade B1)</p> <p>⇒ Where possible, patients should be treated in the context of a clinical trial. Phase I/II trials are appropriate for patients with relapsed/refractory myeloma (Grade A1)</p> <p>⇒ Good supportive therapy is essential (Grade A1)</p>
	4. Anmerkung FbMed
<p>Kouroukis et al., 2013: [7]</p> <p>Bortezomib in Multiple Myeloma and Lymphoma</p> <p>(siehe auch: Kouroukis et al., 2014: [6] Bortezomib in multiple myeloma: a practice guideline)</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The purpose of this guideline is to provide recommendations for the use of bortezomib alone or in combination with other agents in patients with multiple myeloma, or lymphoma, including Waldenström's macroglobulinemia.</p> <p>Frage:</p> <ol style="list-style-type: none"> I. In patients with multiple myeloma (MM), or lymphoma, including Waldenström's macroglobulinemia (WM), what is the efficacy of bortezomib alone or in combination as measured by survival, quality of life, disease control (e.g., time-to-progression (TTP)), response duration, or response rate? II. What is the toxicity associated with the use of bortezomib? III. Which patients are more or less likely to benefit from treatment with bortezomib? <p>2. Methodik:</p> <p>⇒ The systematic review is a convenient and up-to-date source of the best available evidence on the role of bortezomib in the treatment of adult patients with MM and lymphoma.</p> <p>Grundlage der Leitlinie: syst. Literaturrecherche</p> <p>Suchzeitraum: Update-Recherche (2004 through August 2012)</p> <p>LoE & GoR: keine allgemeinen Kategorien; Bewertung und Empfehlungen werden narrativ vorgenommen</p> <p>Qualität der Studien: For the evaluation of the quality of included RCTs, we considered discrete parameters such as the reporting of the sample-size calculation for the study, randomization method, allocation concealment, blinding, intention-to-treat (ITT) analysis, final analysis, early termination, losses to follow-up, and ethical approval. We did not perform quality assessments of single-arm phase II studies.</p> <p>3. Ergebnisse</p> <p>⇒ In that report, the Hematology DSG recommended bortezomib monotherapy for patients with MM refractory to or relapsing within one year of the conclusion of initial or subsequent treatment(s) and who are candidates for further therapy. This recommendation was made based on the benefit in overall survival and TTP observed in the APEX trial</p> <p>⇒ In relapsed and refractory myeloma, both bortezomib monotherapy and combination therapy with PLD are effective approaches.</p> <p>⇒ the use of bortezomib alone for relapsed/refractory disease is recommended</p>

	<p>by the DSG.</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ In patients who are eligible for ASCT, bortezomib-based induction prior to transplantation is a recommended option. ⇒ the Hematology DSG does not recommend that bortezomib be used as first-line therapy outside the setting of a clinical trial. ⇒ For patients with myeloma refractory to or relapsing within one year of the conclusion of initial or subsequent treatment(s) (including autologous stem cell transplantation), who are candidates for further chemotherapy, bortezomib is recommended as the preferred treatment option. Bortezomib is also a reasonable option for patients relapsing at least one year after autologous stem cell transplantation. ⇒ For patients with myeloma refractory to or relapsing within one year of the conclusion of initial or subsequent treatment(s) (including autologous stem cell transplantation) who are candidates for further chemotherapy, bortezomib is recommended as the preferred treatment option. ⇒ Bortezomib is also a reasonable option for patients relapsing at least one year after autologous stem cell transplantation. The DSG is aware that thalidomide, alkylating agents, or repeat transplantation may also be options for these patients. However, evaluation of these other options is beyond the scope of this Practice Guideline. ⇒ For patients with myeloma relapsing at least one year after the conclusion of alkylating agent-based chemotherapy who are candidates for further chemotherapy, further treatment with alkylating agent-based chemotherapy is recommended. ⇒ The combination of bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) is a recommended treatment option for patients with MM that has relapsed or is refractory to previous treatment who are candidates for further chemotherapy ⇒ For patients with MM refractory or relapsed to previous treatment, who are candidates for further chemotherapy but are not candidates for the combination of bortezomib and PLD, bortezomib monotherapy is recommended as a preferred treatment option. <p>4. Anmerkung FbMed</p> <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Status der Leitline = „im Review“ ⇒ The working group members for this topic and the Chair of the Hematology DSG disclosed potential conflicts of interest relating to the topic of this evidence-based series
<p>Chen et al., 2012: [2]</p> <p>Lenalidomide in Multiple Myeloma: Guideline Recommendations Report Date: May 30, 2012</p> <p>(siehe auch: Chen et al., 2013: [3] Lenalidomide in multiple myeloma: a practice guide-</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>The purpose of this guideline is to provide recommendations for the use of lenalidomide alone or in combination with other agents in patients with previously untreated or relapsed/refractory multiple myeloma.</p> <p>Fragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> I. Does lenalidomide (alone or in combination with other therapies) improve outcomes in patients with relapsed or refractory (relapsed/refractory) multiple myeloma compared with non-lenalidomide-containing treatments? II. Which multiple myeloma patients, both in the previously untreated and

line)	relapsed or refractory groups, are more or less likely to benefit from treatment with lenalidomide?
	<p>2. Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: syst. Literaturrecherche</p> <p>Suchzeitraum: bis Feb.2012</p> <p>LoE & GoR: keine allgemeinen Kategorien; Bewertung und Empfehlungen werden narrativ vorgenommen</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p>I. <u>Relapsed or refractory multiple myeloma.</u></p> <p>a) Single-agent lenalidomide: Lenalidomide alone for first-line therapy in myeloma cannot be recommended for standard use for patients with relapsed/refractory multiple myeloma</p> <p>b) Lenalidomide and dexamethasone: Lenalidomide plus dexamethasone is recommended for myeloma patients who have received at least one prior line of therapy. The recommended dose is lenalidomide 25 mg/day on days 1-21 plus dexamethasone, either low-dose 40 mg/day on days 1,8,15, and 22 or high-dose at 40 mg/day on days 1-4, 9-12, and 17-20, with either being given on a 28-day cycle.</p> <p>c) Other lenalidomide combinations: The combination of lenalidomide with other drugs is not recommended in this setting.</p> <p>II. <u>Subgroups of patients most likely to benefit from treatment with lenalidomide.</u></p> <p>For patients with relapsed/refractory multiple myeloma, lenalidomide plus dexamethasone is a reasonable treatment option for the following patient subgroups:</p> <p>d) Patients with at least one prior line of therapy: Those patients who are less heavily treated (only one prior line of therapy vs. two or more) appear to benefit the most.</p> <p>e) Patients who have received prior thalidomide or autologous stem cell transplantation (ASCT).</p> <p>f) Younger or older patients: Advanced age should not be an absolute contraindication for the use of lenalidomide, as long as any adverse events are carefully monitored.</p> <p>g) Patients with mild-to-moderate renal failure (creatinine clearance ≥ 30 mL/min and ≤ 60 mL/min): For patients with severe renal failure (creatinine clearance < 30 mL/min), the Hematology DSG cautions against the use of lenalidomide until additional evidence for its use in this subgroup becomes available.</p> <p>h) Patients with IgA subtype, pre-existing peripheral neuropathy, and different levels of Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status.</p>
	<p>4. Anmerkung FbMed</p> <p>⇒ Status der Leitlinie = „im Review“ → This document will be reviewed in three years time to determine if it is still relevant to current practice and to ensure that the recommendations are based on the best-available evidence.</p> <p>⇒ Four guideline authors declared they had no conflicts. CC declared receiving</p>

	<p>trial support from Celgene, and MC declared being a site investigator on a lenalidomide clinical trial (MM-020) sponsored by Celgene. Among the members of the Hematology DSG, RM declared that he received research funding from Celgene; AS declared that he was a principal investigator (PI) in a lenalidomide trial funded by Celgene; DR declared he received funding and was a PI in trials sponsored by Celgene, BMS, Janssen, Johnson & Johnson, Otsuka, Novartis, and Merk; the other members of the Hematology DSG declared that they had no conflicts of interest.</p> <p>⇒ The internal reviewer and the three RAP members declared that they had no conflicts of interest. Of the four targeted peer reviewers, one declared having received honoraria that exceeded CAD\$5,000 in one year to act as a consultant for Celgene, Roche, and Janssen Ortho and also declared being the PI in a phase 3 lenalidomide trial.</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 08.04.2015**

Suchschritt	Suchfrage
#1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees
#2	multiple or (plasma cell) or plasma-cell:ti
#3	myeloma or myelomas:ti
#4	#2 next #3
#5	multiple or (plasma cell) or plasma-cell:ab
#6	myeloma or myelomas:ab
#7	#5 next #6
#8	#1 or #4 or #7
#9	"Kahler Disease":ti or Myelomatosis:ti or Myelomatoses:ti
#10	"Kahler Disease":ab or Myelomatosis:ab or Myelomatoses:ab
#11	#8 or #9 or #10
#12	#11 from 2010 to 2015

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 08.04.2015

Suchschritt	Suchfrage
#1	Multiple Myeloma[MeSH Terms]
#2	Search ((multiple[Title/Abstract] OR Plasma-Cell[Title/Abstract]) OR Plasma Cell[Title/Abstract]
#3	(myeloma[Title/Abstract] OR myelomas[Title/Abstract])
#4	(#2 AND #3)
#5	(("Kahler Disease"[Title/Abstract] OR Myelomatosis[Title/Abstract]) OR Myelomatoses[Title/Abstract])
#6	(#1 OR #4 OR #5)
#7	(((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract]))) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract]) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract])))))
#8	(#6 AND #7)
#9	#6 Filters: Meta-Analysis; Systematic Reviews; Technical Report
#10	(#8 OR #9)
#11	(#8 OR #9) Filters: published in the last 5 years

Leitlinien in PubMed (Medline) am 08.04.2015

Suchschritt	Suchfrage
#1	Multiple Myeloma[MeSH Terms]
#2	((multiple[Title/Abstract]) OR Plasma-Cell[Title/Abstract]) OR Plasma Cell[Title/Abstract]
#3	(myeloma[Title/Abstract]) OR myelomas[Title/Abstract]
4	(#2 AND #3)
#5	((("Kahler Disease"[Title/Abstract]) OR Myelomatosis[Title/Abstract]) OR Myelomatoses[Title/Abstract])
#6	#1 OR #4 OR #5
#7	(((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title])
#8	(#6 AND #7)
#9	(#6 AND #7) Filters: published in the last 5 years

Literatur

1. **Bird J, Owen RG, D'Sa S, Snowden JA, Ashcroft J, Yong K, Cook G, Feyler S, Davies F, Morgan G, Cavenagh J, Low E, Behrens J, Jenner M, Pratt G, on behalf of the Haematooncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology (BCSH), UK Myeloma Forum.** Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014. London (GBR): BCSH 2014;
http://www.bcshguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH.pdf, Zugriff am 08.05.2015.
2. **Chen C, Baldassarre F, Kanjeekal S, Herst J, Hicks L, Cheung M, and the Hematology Disease Site Group.** Lenalidomide in multiple myeloma (Evidence-Based Series 6-5). Toronto (CAN): Cancer Care Ontario 2012;
<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=137819>, Zugriff am 08.05.2015.
3. **Chen C, Baldassarre F, Kanjeekal S, Herst J, Hicks L, Cheung M.** Lenalidomide in multiple myeloma-a practice guideline. *Curr Oncol* 2013; 20 (2): e136-e149.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** 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. Berlin (GER): G-BA 2014;
http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1931/2014-02-20_AM-RL-XII_Pomalidomid_2013-09-01-D-075.pdf, Zugriff am 06.05.2015.
5. **Knopf KB, Duh MS, Lafeuille MH, Gravel J, Lefebvre P, Niculescu L, Ba-Mancini A, Ma E, Shi H, Comenzo RL.** Meta-analysis of the efficacy and safety of bortezomib re-treatment in patients with multiple myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014; 14 (5): 380-8.
6. **Kouroukis CT, Baldassarre FG, Haynes AE, Imrie K, Reece DE, Cheung MC.** Bortezomib in multiple myeloma: a practice guideline. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2014; 26 (2): 110-9.
7. **Kouroukis CT, Cheung M, Reece D, Baldassarre FG, Hayes AE, Imrie K, Cheung M, and the members of the Hematology Disease Site Group.** Bortezomib in multiple myeloma and lymphoma (Evidence-Based Series 6-18, Version 2). Toronto (CAN): Cancer Care Ontario 2013;
<https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34323>, Zugriff am 08.05.2015.
8. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Multiple Myeloma (Version 4.2015). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Toronto (CAN): NCCN 2015;
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf, Zugriff am 08.05.2015.

Anhang

Abb.1 Therapy for previously treated MM (NCCN 2015) [8]

Exposure to myelotoxic agents (including alkylating agents and nitrosoureas) should be limited to avoid compromising stem-cell reserve prior to stem-cell harvest in patients who may be candidates for transplants.

	Preferred Regimens	Other Regimens
Therapy for Previously Treated Multiple Myeloma	<ul style="list-style-type: none"> Repeat primary induction therapy (if relapse at >6 mo) Bortezomib (category 1) Bortezomib/dexamethasone Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone Bortezomib/liposomal doxorubicin (category 1) Bortezomib/thalidomide/dexamethasone Carfilzomib Carfilzomib/lenalidomide/dexamethasone (category 1) Cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP) Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE) High-dose cyclophosphamide Lenalidomide/dexamethasone⁹ (category 1) Panobinostat/bortezomib/dexamethasone¹⁰ (category 1) Pomalidomide¹¹/dexamethasone Thalidomide/dexamethasone⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> Bendamustine Bortezomib/vorinostat Lenalidomide/bendamustine/dexamethasone

¹Selected, but not inclusive of all regimens.
²Recommend herpes zoster prophylaxis for patients treated with bortezomib and carfilzomib. Consider using subcutaneous bortezomib for patients with pre-existing or high-risk peripheral neuropathy.
³Prophylactic anticoagulation recommended for patients receiving thalidomide-based therapy or lenalidomide with dexamethasone.
⁶Consideration for appropriate regimen is based on the context of clinical relapse.
⁹Consider single-agent lenalidomide, pomalidomide, or thalidomide for steroid-intolerant individuals.
¹⁰Indicated in patients who have received at least 2 prior regimens, including bortezomib and an immunomodulatory agent.
¹¹Indicated for patients who have received at least two prior therapies including bortezomib and an immunomodulatory agent and have demonstrated disease progression on or within 60 days of completion of the last therapy.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 4.2015, 03/10/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

MYEL-D
(2 OF 2)

MYELOMA THERAPY¹⁻³

Exposure to myelotoxic agents (including alkylating agents and nitrosoureas) should be limited to avoid compromising stem-cell reserve prior to stem-cell harvest in patients who may be candidates for transplants.

	Preferred Regimens	Other Regimens
Primary Therapy for Transplant Candidates (Assess for response after 2 cycles)	<ul style="list-style-type: none"> Bortezomib/dexamethasone (category 1) Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone Bortezomib/doxorubicin/dexamethasone (category 1) Bortezomib/lenalidomide⁴/dexamethasone Bortezomib/thalidomide/dexamethasone (category 1) Lenalidomide⁴/dexamethasone (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> Carfilzomib⁷/lenalidomide⁴/dexamethasone Dexamethasone (category 2B) Liposomal doxorubicin/vincristine/dexamethasone (DVD) (category 2B) Thalidomide/dexamethasone (category 2B)
Primary Therapy for Non-Transplant Candidates (Assess for response after 2 cycles)	<ul style="list-style-type: none"> Bortezomib/dexamethasone Lenalidomide/low-dose dexamethasone (category 1)⁵ Melphalan/prednisone/bortezomib (MPB) (category 1) Melphalan/prednisone/lenalidomide (MPL) (category 1) Melphalan/prednisone/thalidomide (MPT) (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> Dexamethasone (category 2B) Liposomal doxorubicin/vincristine/dexamethasone (DVD) (category 2B) Melphalan/prednisone (MP) Thalidomide/dexamethasone (category 2B) Vincristine/doxorubicin/dexamethasone (VAD) (category 2B)
Maintenance Therapy	<ul style="list-style-type: none"> Bortezomib Lenalidomide⁶ (category 1) Thalidomide (category 1) 	<ul style="list-style-type: none"> Bortezomib + prednisone (category 2B) Bortezomib + thalidomide (category 2B) Interferon (category 2B) Steroids (category 2B) Thalidomide + prednisone (category 2B)

¹Selected, but not inclusive of all regimens.
²Recommend herpes zoster prophylaxis for patients treated with bortezomib and carfilzomib. Consider using subcutaneous bortezomib for patients with pre-existing or high-risk peripheral neuropathy.
³Prophylactic anticoagulation recommended for patients receiving thalidomide-based therapy or lenalidomide with dexamethasone.
⁴Consider harvesting peripheral blood stem cells prior to prolonged exposure to lenalidomide.
⁵Continuously until progression. Facon T, Dimopoulos MA, Dispenzieri A, et al. Continuous lenalidomide and low-dose dexamethasone demonstrates a significant PFS and OS advantage in transplant ineligible NDMM patients. The FIRST: MM-020/IFM0701 [oral]. Oral presented at: 55th Annual Meeting of the American Society of Hematology (ASH) 2013; December 7-10; New Orleans, LA USA.
⁶There appears to be an increased risk for secondary cancers, especially with lenalidomide maintenance following transplant. The benefits and risks of maintenance therapy vs. secondary cancers should be discussed with patients.
⁷Optimal dosing in this regimen has not been defined.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
 Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Continued on next page
MYEL-D
(1 OF 2)

Version 4.2015, 03/10/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.