



**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a SGB V**

Pomalidomid

Vom 5. Dezember 2019

**Inhalt**

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekosten .....	22
4.	Verfahrensablauf .....	22
5.	Beschluss .....	25
6.	Anhang.....	36
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	36
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren</b> .....	<b>44</b>
1.	Bewertungsgrundlagen.....	44
2.	Bewertungsentscheidung .....	44
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
2.2	Nutzenbewertung .....	44
2.2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	44
2.2.2	Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	44
2.2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	44
2.2.4	Therapiekosten.....	44
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>45</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	46
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	50
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	51
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	51
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	53
5.1	Stellungnahme der Celgene GmbH.....	53
5.2	Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH.....	116

5.3	Stellungnahme der Amgen GmbH.....	123
5.4	Stellungnahme Professor Einsele.....	129
5.5	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH.....	138
5.6	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH.....	145
5.7	Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH.....	151
5.8	Stellungnahme der Takeda GmbH.....	158
5.9	Stellungnahme des vfa.....	169
5.10	Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....	175
5.11	Stellungnahme der DGHO/ GMMG.....	180
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>200</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	200
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	233

## **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 folgenden 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**

Der Wirkstoff Pomalidomid wurde am 1. September 2013 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Pomalidomid 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.

Bereits innerhalb des zuvor zugelassenen Anwendungsgebiets überstieg der Umsatz von Pomalidomid mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer einen Betrag von 50 Millionen Euro, sodass für Pomalidomid Nachweise nach § 5 Absatz 1 bis 6 der VerfO zu übermitteln sind und darin der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen ist.

Am 13. Mai 2019 hat Pomalidomid die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

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

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 7. Juni 2019, d.h. spätestens innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Pomalidomid eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 16. September 2019 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat 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, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> 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**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Pomalidomid (Imnovid) gemäß Fachinformation**

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

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

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

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

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason  
oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason

#### 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 dagegensprechen.

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. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen:
- Cyclophosphamid, Melphalan, Doxorubicin, Doxorubicin (pegyliert liposomal), Carmustin, Vincristin, Dexamethason, Prednisolon, Prednison, Interferon alfa-2b, Lenalidomid, Bortezomib, Carfilzomid, Ixazomib, Panobinostat, Daratumumab und Elotuzumab.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlungsoption kommt für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Bei bereits vorbehandelten Patienten kann eine erstmalige oder erneute autologe Stammzelltransplantation oder auch eine allogene Stammzelltransplantation zwar im individuellen Einzelfall eine Behandlungsoption darstellen, diese stellt jedoch nicht den Regelfall dar.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016
  - Pomalidomid – Beschluss vom 17. März 2016
  - Elotuzumab – Beschluss vom 1. Dezember 2016
  - Ixazomib – Beschluss vom 6. Juli 2017
  - Carfilzomid – Beschluss vom 15. Februar 2018
  - Daratumumab – Beschluss vom 15. Februar 2018
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet.

Demnach wird in der Behandlung des multiplen Myeloms nach mindestens einer Vortherapie überwiegend auf die neueren Substanzen – u.a. Bortezomib, Lenalidomid, Daratumomab, Elotuzumab und auch Carfilzomib – abgestellt.

Lenalidomid, Bortezomib und Carfilzomib werden in Kombination mit Dexamethason angewendet, Bortezomib kann auch in der Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin eingesetzt werden. Darüber hinaus wird in der zweiten Therapielinie Carfilzomib ebenso wie Elotuzumab, Ixazomib und Daratumomab zusammen mit den Kombinationspartnern Lenalidomid und Dexamethason angewendet. Für Daratumomab ist in dieser Therapiesituation darüber hinaus die Kombination mit Bortezomib und Dexamethason möglich.

Für Carfilzomib wurde mit Beschluss vom 15. Februar 2018 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowohl in der Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason als auch für die Zweifachkombination mit Dexamethason festgestellt. In der Nutzenbewertung zu Daratumomab wurde mit Beschluss vom 15. Februar 2018 für die Kombinationstherapien mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Aufgrund von potentiellen therapielevanten, unterschiedlichen Toxizitätsprofilen wird den Zweifachkombinationen von Bortezomib und Lenalidomid weiterhin ein entsprechender Stellenwert im Anwendungsgebiet beigemessen. Angesichts der in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesenen Unterlegenheit der Bortezomib-Monotherapie wird diese Therapieoption in den relevanten Leitlinien nicht mehr empfohlen und kommt auch als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.

Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason stellt eine weitere Behandlungsoption nach mindestens einer vorangegangenen Therapielinie dar. Jedoch wird die vorliegende Evidenz für diese Kombination, einschließlich der Ergebnisse der Nutzenbewertung, derzeit im Vergleich zu den zuvor genannten Behandlungsoptionen als weniger aussagekräftig eingestuft.

Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason sowie für Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sind nach Zulassungsstatus und Evidenz erst nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation gegenüber Patienten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, besteht.

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Pomalidomid wie folgt bewertet:

Für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer hat zur Nutzenbewertung Daten der offenen, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie MM-007 vorgelegt.

In dieser Studie wird Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason verglichen. Insgesamt wurden zu Studienbeginn 559 Patienten mit multiplem Myelom und ein bis drei Vortherapien, darunter Lenalidomid für zwei oder mehr konsekutive Zyklen, in die Studie eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert. Eine Stratifizierung erfolgte nach Alter ( $\leq 75$  vs.  $> 75$  Jahre), Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime (1 vs.  $> 1$ ) und Beta-2-Mikroglobulinspiegel bei Screening ( $< 3,5$  mg/l vs.  $\geq 3,5$  bis  $\leq 5,5$  mg/l vs.  $> 5,5$  mg/l).

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse.

Die Behandlung der Patienten wurde unter anderem beim Eintritt einer Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität beendet. Eine Folgebehandlung des multiplen Myeloms durfte erst nach Eintritt einer Progression initiiert werden, ein Wechsel vom Kontroll- in den Interventionsarm war nicht als Studienmaßnahme vorgesehen.

In der Studie MM-007 war im Kontrollarm auch über acht Zyklen hinaus eine Weiterführung der Therapie mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason möglich. Gemäß Fachinformation von Bortezomib können vorbehandelte Patienten, die nach vier Behandlungszyklen mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, diese Kombination jedoch nur für maximal vier weitere Behandlungszyklen erhalten.

Daneben wurde Dexamethason im Kontrollarm der Studie MM-007 bei Patienten mit einem Alter von über 75 Jahren in einer Dosis von 10 mg pro Tag statt der in der Fachinformation von Bortezomib angegebenen Dosierung von 20 mg pro Tag verabreicht.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse der derzeit noch laufenden Studie MM-007 für den ersten a priori geplanten Datenschnitt vom 26. Oktober 2017 und für einen zweiten, auf Anforderung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) erstellten Datenschnitt vom 15. September 2018 vor. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert für die Endpunkte Gesamtüberleben und Progressionsfreies Überleben sowie die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen auf den Ergebnissen des zweiten Datenschnitts, für die übrigen Endpunkte zur Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf den Ergebnissen des ersten Datenschnitts.

Die finale Analyse zur Studie MM-007 soll nach dem Eintritt von 379 Todesfällen durchgeführt werden.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

Das Gesamtüberleben ist in der Studie MM-007 definiert als Zeit von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache.

Bis zum Datenschnitt vom 15. September 2018 verstarben insgesamt 242 Patienten, 116 im Interventionsarm und 126 im Vergleichsarm. Die mediane Überlebenszeit betrug im Interventionsarm 40,5 Monate und im Vergleichsarm 30,5 Monate. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio (HR): 0,91; [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,70; 1,18]; p-Wert 0,476).

Ein Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist in der Kategorie Mortalität somit nicht belegt.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Das progressionsfreie Überleben stellt den primären Endpunkt der Studie MM-007 dar. Es ist operationalisiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten dokumentierten Krankheitsprogression oder Tod während der Studienbehandlung oder in der PFS-Follow-up-Phase. Das PFS war im Interventionsarm gegenüber dem Kontrollarm statistisch signifikant um 4,83 Monate im Median verlängert (11,70 vs. 6,87 Monate im Median; HR: 0,58 [95%-KI: 0,47; 0,71];  $p < 0,001$ ).

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 Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.

Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind diesbezüglich relevant um Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität der Patienten zu evaluieren, die mit dem Ereignis einer laborparametrisch, bildgebend bzw. hämatologisch bestimmten Krankheitsprogression assoziiert werden.

Die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keine diesbezüglich relevanten Veränderungen auf. Allerdings wurden die entsprechenden Endpunkte in der Studie nur bis zur Progression erhoben und erlauben daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression. Um etwaige Auswirkungen einer laborparametrisch, bildgebend oder hämatologisch bestimmten Progression auf die krankheitsspezifische Symptomatik und Lebensqualität beurteilen zu können, sind belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des Progressionsereignisses erforderlich.

Zudem geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason statistisch signifikante Verlängerung des PFS (Krankheitsprogression nach IMWG-Kriterien) mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.

Inwieweit sich das vorliegend unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason verlängerte PFS auch in ein verlängertes Überleben umsetzt, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden – die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben steht noch aus.

Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.

### *Symptomatik*

Die Symptomatik der Patienten wird in der Studie MM-007 durch die insgesamt acht Symptomskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 sowie die zwei Symptomskalen des EORTC-QLQ-MY20 erhoben. Hierbei zeigt sich in der Responderanalyse für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen nur für das Symptom Verstopfung. Dieser Unterschied zeigt einen Nachteil von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason. Angesichts der vorliegenden Erkrankung

und des Unterschiedes im Effektausmaß wird dieses Ergebnis für die Gesamtaussage zur Symptomatik nicht als hinreichend erachtet, um einen Schaden abzuleiten.

Ein Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist in der Kategorie Morbidität somit nicht belegt.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der Studie MM-007 von den Patienten berichtet und mittels der sechs Funktionsskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-C30 bzw. den zwei Funktionsskalen des Fragebogens EORTC-QLQ-MY20 erhoben. Hierbei zeigen sich auf Basis der Gesamtpopulation in den Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Ausgangswert keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt globaler Gesundheitsstatus des EORTC-QLQ-C30 liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Internationales-Staging-System(ISS)-Stadium ( $p=0,007$ ) vor, wobei sich für die Subgruppe der Patienten im ISS-Stadium III ein statistisch signifikanter Vorteil für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zeigt.

Ebenfalls liegt eine Effektmodifikation für den Endpunkt soziale Funktion des EORTC-QLQ-C30 durch das Merkmal Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime ( $p=0,012$ ) vor. Für Patienten mit einem vorausgegangenen Myelom-Therapieregime zeigt sich dabei ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason in der Kategorie Lebensqualität nicht belegt.

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE) gesamt*

Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm erlitt nahezu jeder Patient ein unerwünschtes Ereignis. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende UE*

In der Studie MM-007 haben zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts ca. 61 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 43 % der Patienten im Vergleichsarm ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) erfahren. Im Vergleichsarm trat ein SUE im Median 12,8 Monate später auf als im Interventionsarm. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

#### *Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )*

In der Studie MM-007 haben zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts ca. 93 % der Patienten im Interventionsarm und ca. 72 % der Patienten im Vergleichsarm ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) erfahren. Im Vergleichsarm trat ein schweres UE im Median 0,9 Monate später auf als im Interventionsarm. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

Aus den Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwere UE ergibt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal ISS-Stadium ( $p=0,016$ ). Für die Subgruppe der Patienten im ISS-Stadium I liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason vor, während sich für die

aggregierte Subgruppe der Patienten in den ISS-Stadien II und III kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt.

Vor dem Hintergrund das die Effektrichtung in beiden Subgruppen (ISS-Stadium I vs. ISS-Stadium II und III) identisch ist und sich diese Effektmodifikation in keinen weiteren Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen widerspiegelt, hält es der G-BA für gerechtfertigt den Endpunkt schwere UE ohne eine Unterteilung nach ISS-Stadium zu bewerten.

#### *Therapieabbruch wegen UE*

Bei den Therapieabbrüchen wegen UE zeigt sich in der Ereigniszeitanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

#### *Spezifische UE*

Im Bereich der spezifischen unerwünschten Ereignisse liegen jeweils statistisch signifikante Nachteile für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason bezüglich venöser thromboembolischer Ereignisse (SMQ, UE), Neutropenie (PT, schwere UE), Katarakt (PT, UE), Obstipation (PT, UE), Stomatitis (PT, UE), Ödem peripher (PT, UE), Fieber (PT, UE), Muskelschwäche (PT, UE), Tremor (PT, UE), Lungenembolie (PT, UE), Ausschlag (PT, UE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE) vor.

In der Gesamtbetrachtung zeigen sich bei den Nebenwirkungen somit zahlreiche und bezüglich ihrer Effektausmaße deutlich ausgeprägte, statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

So lag in der Studie MM-007 zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts das Risiko der Patienten im Interventionsarm ein SUE zu erfahren um 28 % höher als im Vergleichsarm. Im Median trat ein SUE im Interventionsarm 12,8 Monate früher auf als im Vergleichsarm.

Bezüglich des Auftretens schwerer UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) war das Risiko im Interventionsarm um 56 % höher. Im Median trat ein schweres UE hier 0,9 Monate früher auf. Im Detail zeigen sich zahlreiche, teilweise gravierende Nachteile im Bereich der spezifischen UE. Hierbei wird insbesondere den venösen thromboembolischen Ereignissen (ca. 12 % der Patienten im Interventionsarm vs. ca. 3 % der Patienten im Vergleichsarm) und Neutropenien (ca. 45 % der Patienten im Interventionsarm vs. ca. 9 % der Patienten im Vergleichsarm) ein hoher Stellenwert beigemessen. Dies liegt darin begründet, dass trotz der in der Studie MM-007 erlaubten bzw. teilweise vorgeschriebenen, fachinformationskonform durchgeführten Begleitmaßnahmen zur Vermeidung von venösen thromboembolischen Ereignissen und Neutropenien bzw. der jeweiligen Folgekomplikationen (Lungenembolie, Infektionen, febrile Episoden), die genannten Ereignisse im Interventionsarm sehr häufig aufgetreten sind.

Die beobachteten Nebenwirkungen sind für die Patienten bedeutend und im Einzelnen auch gravierend, es ist allerdings unsicher, inwieweit sie auf den deutschen Versorgungskontext unmittelbar übertragbar sind. In den Stellungnahmen von klinischen Experten wurde ausführlich und überzeugend dargelegt, dass in Deutschland von einem besonders aufmerksamen Nebenwirkungsmanagement auszugehen ist, welches auf umfangreichen Erkenntnissen zu dem Wirkstoff Lenalidomid (dieselbe Wirkstoffklasse) sowie der Anwendung konkret des Wirkstoffes Pomalidomid in dessen Anwendungsgebiet der ‚Drittlinie‘ des rezidivierten oder refraktären multiplen Myeloms beruht.

Hinsichtlich der zu den gravierenden Nebenwirkungen zählenden venösen thromboembolischen Ereignisse war im Studienprotokoll bei Patienten mit erhöhtem Risiko eine Thromboseprophylaxe vorgesehen, deren Festlegung im Ermessen der Studienärzte lag. Nach Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers erhielten 70 % der Patienten eine Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure (ASS). In Anbetracht der im Interventionsarm im Vergleich zum Vergleichsarm in der Studie MM-007 aufgetretenen, erhöhten Rate an venösen

thromboembolischen Ereignissen und Lungenembolien erscheint es unsicher, ob in allen Fällen eine leitliniengerechte<sup>1,2</sup> an das individuelle Thromboserisiko angepasste Thromboseprophylaxe erfolgte. In diesem Zusammenhang haben die Stellungnehmer hervorgehoben, dass sich die nachteiligen Studienergebnisse, insbesondere im Bereich der thromboembolischen aber auch der neutropenen Nebenwirkungen vor dem Hintergrund des in Deutschland etablierten Standards zur Vermeidung solcher Nebenwirkungen mittels prophylaktischer bzw. begleitender Medikationen, nur eingeschränkt auf den hiesigen Versorgungskontext übertragen ließen.

Das Risiko für das Auftreten der beobachteten Nebenwirkungen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason kann laut der von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Einschätzung durch geeignete prophylaktische Maßnahmen vermindert werden. Dies entspricht auch der Beurteilung der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) im EPAR.

In der vorliegenden Bewertung wird zudem berücksichtigt, dass keine Unterschiede bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen vorliegen.

Dies alles rechtfertigt die Beurteilung des G-BA, dass trotz der nach den Studienergebnissen deutlichen negativen Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen die Feststellung eines „geringeren Nutzens“ in der Gesamtbewertung nicht mit der erforderlichen Sicherheit getroffen werden kann.

### Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, liegen aus der Studie MM-007 Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason nicht belegt.

Im Bereich der Morbidität (Symptomatik, erhoben anhand der Messinstrumente EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-MY20) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Symptoms Verstopfung zuungunsten von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, der die Gesamtaussage zur Symptomatik angesichts der vorliegenden Erkrankung und des Unterschiedes im Effektausmaß jedoch nicht ändert. Hinsichtlich der Morbidität ist ein Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason nicht belegt.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich auf Basis der Gesamtpopulation weder positive noch negative Effekte einer Behandlung mit Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

Bei den Nebenwirkungen zeigen sich zahlreiche und bezüglich ihrer Effektausmaße auch deutlich ausgeprägte statistisch signifikante Nachteile Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere UE sowie im Bereich der spezifischen UE.

---

<sup>1</sup> IMWG Guidelines for the Prevention of Thalidomide and Lenalidomide-Associated Thrombosis in Myeloma. URL: <https://www.myeloma.org/resource-library/imwg-guidelines-prevention-thalidomide-lenalidomide-associated-thrombosis-myeloma>

<sup>2</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1.2019 — February 28, 2019. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/vte.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf).

Die beobachteten Nebenwirkungen sind für die Patienten bedeutend und im Einzelnen auch gravierend, es ist allerdings unsicher, inwieweit sie auf den deutschen Versorgungskontext unmittelbar übertragbar sind. In den Stellungnahmen von klinischen Experten wurde ausführlich und überzeugend dargelegt, dass in Deutschland von einem besonders aufmerksamen Nebenwirkungsmanagement bei der Behandlung mit Pomalidomid auszugehen ist. Dabei wurde hervorgehoben, dass sich die nachteiligen Studienergebnisse, insbesondere im Bereich der thromboembolischen, aber auch der neutropenen Nebenwirkungen, vor dem Hintergrund des in Deutschland etablierten Standards zur Vermeidung solcher Nebenwirkungen mittels prophylaktischer bzw. begleitender Medikationen, nur eingeschränkt auf den hiesigen Versorgungskontext übertragen ließen.

Der G-BA gelangt zu der Beurteilung, dass trotz der nach den Studienergebnissen deutlichen negativen Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen die Feststellung eines „geringeren Nutzens“ in der Gesamtbewertung nicht mit der erforderlichen Sicherheit getroffen werden kann.

In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA somit zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason nicht belegt ist.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für Pomalidomid.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: „Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.“

Pomalidomid weist eine Zulassung als Orphan Drug auf.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA

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

bestimmt.

Der pharmazeutische Unternehmer legt zur Nutzenbewertung Ergebnisse der randomisierten, offenen, kontrollierten Studie MM-007 vor, in der Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason verglichen wird.

In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben zwischen den Studienarmen. Ein Zusatznutzen von Pomalidomid in

Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist in der Kategorie Mortalität somit nicht belegt.

In den Endpunktkategorien Morbidität und Lebensqualität zeigen sich auf Basis der Gesamtpopulation weder Vor- noch Nachteile einer Behandlung mit Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.

In der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und für die spezifischen unerwünschten Ereignisse venöse thromboembolische Ereignisse (SMQ, UE), Neutropenie (PT, schwere UE), Katarakt (PT, UE), Obstipation (PT, UE), Stomatitis (PT, UE), Ödem peripher (PT, UE), Fieber (PT, UE), Muskelschwäche (PT, UE), Tremor (PT, UE), Lungenembolie (PT, UE), Ausschlag (PT, UE), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE) und Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE) jeweils statistische signifikante Nachteile für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason vor.

Die beobachteten Nebenwirkungen sind für die Patienten bedeutend und im Einzelnen auch gravierend. Unter Würdigung der von klinischen Experten vorgebrachten Stellungnahmen ist es allerdings unsicher, inwieweit sie auf den deutschen Versorgungskontext unmittelbar übertragbar sind. Der G-BA gelangt zu der Beurteilung, dass trotz der nach den Studienergebnissen deutlichen negativen Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen die Feststellung eines „geringeren Nutzens“ in der Gesamtbewertung nicht mit der erforderlichen Sicherheit getroffen werden kann.

In der Gesamtbetrachtung gelangt der G-BA somit zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason nicht belegt ist.

## **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 bezüglich der Patientenzahlen die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt wird dennoch davon ausgegangen, dass es sich bei der angegebenen Patientenzahl um eine Unterschätzung handelt. Dies ist insbesondere in der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Herleitung des Anteils der Patienten mit multiplem Myelom mit mindestens einer Vortherapie, darunter Lenalidomid, verwendeten Sekundärdatenanalyse begründet, bei der einige der getroffenen Annahmen (beispielsweise eine abweichende Zugrundenahme der Anzahl von Verordnungen zur Identifikation von Patienten mit multiplem Myelom und solchen die mit Lenalidomid vorbehandelt sind) zu einer tendenziellen Unterschätzung der Zielpopulation führen. Das der vom pharmazeutischen Unternehmer im Ergebnis der Sekundärdatenanalyse verwendete Anteilswert für Patienten mit multiplem Myelom mit mindestens einer Vortherapie, darunter Lenalidomid, sehr niedrig angesetzt erscheint, entspricht auch der von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einschätzung.

Daneben sind die im Rahmen der Sekundärdatenanalyse vorgenommenen Annahmen und Kriterien teilweise nicht nachvollziehbar bzw. bewertbar, sodass die angegebenen Zahlen mit weiteren Unsicherheiten verbunden sind.

### **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: 16. Oktober 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imnovid-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_de.pdf)

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

Pomalidomid darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

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

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

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2019).

Für die Kostendarstellung im Beschluss werden die Kosten für das erste Behandlungsjahr dargestellt. Die Therapiekosten für die Folgejahre sind, sofern abweichend von den dargestellten Therapiekosten für das erste Behandlungsjahr, in der folgenden Herleitung aufgeführt.

#### Behandlungsdauer:

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

Für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin wird eine Therapiedauer von 8 Zyklen angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Pomalidomid	Tag 1 -14 21-Tage-Zyklus	17 Zyklen	14	238
Bortezomib	<u>1. - 8. Zyklus:</u> Tag 1, 4, 8, 11  <u>ab 9. Zyklus:</u> Tag 1, 8 21-Tage Zyklus	17 Zyklen	<u>1. - 8. Zyklus:</u> 4  <u>ab 9. Zyklus:</u> 2	<u>1. Jahr</u> 50  <u>Folgejahr</u> 34
Dexamethason	<u>1. - 8. Zyklus:</u> Tag 1,2, 4,5, 8,9, 11,12  <u>ab 9. Zyklus:</u> Tag 1, 2, 8, 9 21-Tage Zyklus	17 Zyklen	<u>1. - 8. Zyklus:</u> 8  <u>ab 9. Zyklus:</u> 4	<u>1. Jahr</u> 100  <u>Folgejahr</u> 68
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Carfilzomib	<u>1. -12. Zyklus</u> Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16  <u>ab 13. Zyklus</u> Tag 1, 2, 15, 16 28-Tage-Zyklus	13 Zyklen	<u>1. -12. Zyklus</u> 6  <u>ab 13. Zyklus</u> 4	<u>1. Jahr</u> 76  <u>Folgejahr</u> 52
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Carfilzomib	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	6	78
Dexamethason	Tag 1, 2, 8, 9, 15, 16, 22,23 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	8	104
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	4	16 - 32
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 21-Tage Zyklus	4 - 8 Zyklen	8	32 - 64

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>				
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32
Doxorubicin (pegyliert, lysosomal)	Tag 4 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	1	8
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>				
Lenalidomid	Tag 1- 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	<u>1. - 4. Zyklus</u> Tag 1 - 4, 9 - 12, 17 - 20  <u>ab 5. Zyklus</u> Tag 1 - 4 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 4. Zyklus</u> 12  <u>ab 5. Zyklus</u> 4	<u>1. Jahr</u> 84  <u>Folgejahr</u> 52
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Elotuzumab	<u>1. - 2. Zyklus</u> Tag 1, 8, 15, 22  <u>ab 3. Zyklus</u> Tag 1, 15 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	<u>1. - 2. Zyklus</u> 4  <u>ab 3. Zyklus</u> 2	<u>1. Jahr</u> 30  <u>Folgejahr</u> 26
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	Tag 1, 8, 15, 22 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	4	52
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>				
Daratumumab	Woche 1 - 8: 1 x wöchentlich Woche 9 - 24: alle 2 Wochen ab Woche 25: alle 4 Wochen	<u>1. Jahr:</u> 23  <u>Folgejahr:</u> 13	1	<u>1. Jahr:</u> 23  <u>Folgejahr:</u> 13
Lenalidomid	Tag 1 - 21 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	21	273
Dexamethason	1 x wöchentlich	52	1	52
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>				
Daratumumab	Woche 1 - 9: 1 x wöchentlich Woche 10 - 24: alle 3 Wochen ab Woche 25: alle 4 Wochen"	<u>1. Jahr:</u> 21  <u>Folgejahr:</u> 13	1	<u>1. Jahr:</u> 21  <u>Folgejahr:</u> 13

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Bortezomib	Tag 1, 4, 8, 11 21-Tage Zyklus	8 Zyklen	4	32
Dexamethason	Tag 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11, 12 der Bortezomib- Zyklen	8 Zyklen	8	64

#### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>1</sup>.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Pomalidomid	4 mg	4 mg	1 x 4 mg	238	238 x 4 mg
Bortezomib				<u>1. Jahr</u> 50	<u>1. Jahr</u> 50 x 2,5 mg
	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,47 mg	1 x 2,5 mg +	<u>Folgejahr</u> 34	<u>Folgejahr</u> 34 x 2,5 mg
Dexamethason				<u>1. Jahr</u> 100	<u>1. Jahr</u> 100 x 20 mg
	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	<u>Folgejahr</u> 68	<u>Folgejahr</u> 68 x 20 mg
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					

<sup>1</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2017, beide Geschlechter), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m <sup>2</sup>  <u>danach</u> 27 mg/m <sup>2</sup>	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 38 mg  <u>danach</u> 51,3 mg	<u>1. Zyklus Tag</u> <u>1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 1 x 60 mg	<u>1. Jahr</u> 76  <u>Folgejahr</u> 52	<u>1. Jahr</u> 2 x 10 mg + 2 x 30 mg + 74 x 60 mg  <u>Folgejahr</u> 52 x 60 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52	52 x 40 mg
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Carfilzomib	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 20 mg/m <sup>2</sup>  <u>danach</u> 56 mg/m <sup>2</sup>	<u>1. Zyklus</u> <u>Tag 1, 2</u> 38 mg  <u>danach</u> 106,4 mg	<u>1. Zyklus Tag</u> <u>1, 2</u> 1 x 10 mg + 1 x 30 mg <u>danach</u> 2 x 10 mg + 1 x 30 mg + 1 x 60 mg	78	<u>1. Jahr</u> 154 x 10 mg + 78 x 30 mg + 76 x 60 mg  <u>Folgejahr</u> 156 x 10 mg + 78 x 30 mg + 78 x 60 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	104	104 x 20mg
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg +
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	30 mg/m <sup>2</sup>	57 mg	1 x 50 mg 1 x 20 mg	8	8 x 50 mg + 8 x 20 mg
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>					
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,47 mg	1 x 2,5 mg	16 - 32	16 - 32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	32 - 64	32 – 64 x 20 mg
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>					
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	<u>1. Jahr</u> 84  <u>Folgejahr</u> 52	<u>1. Jahr</u> 84 x 40 mg  <u>Folgejahr</u> 52 x 40 mg
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Elotuzumab	10 mg/kg	770 mg	2 x 400 mg	<u>1. Jahr</u> 30  <u>Folgejahr</u> 26	<u>1. Jahr</u> 60 x 400 mg  <u>Folgejahr</u> 52 x 400 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	<u>1.-2.</u>	<u>1.-2.</u>	1 x 8 mg +	52	<u>1. Jahr</u>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
	<u>Zyklus Tag 1, 8, 15, 22</u> 28 mg  <u>ab 3. Zyklus Tag 1, 15</u> 28 mg  <u>Tag 8, 22</u> 40 mg	<u>Zyklus Tag 1, 8, 15, 22</u> 28 mg  <u>ab 3. Zyklus Tag 1, 15</u> 28 mg  <u>Tag 8, 22</u> 40 mg	1 x 20 mg  bzw. 1 x 40 mg		30 x 8 mg + 30 x 20 mg + 22 x 40 mg  <u>Folgejahr</u> 26 x 8 mg + 26 x 20 mg + 26 x 40 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>					
Daratumumab	16 mg/kg	1.232 mg	3 x 400 mg + 1 x 100 mg	<u>1. Jahr:</u> 23  <u>Folgejahr:</u> 13	<u>1. Jahr:</u> 69 x 400 mg + 23 x 100 mg  <u>Folgejahr:</u> 39 x 400 mg + 13 x 100 mg
Lenalidomid	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	273	273 x 25 mg
Dexamethason	40 mg	40 mg	1 x 40 mg	52	52 x 40 mg
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>					
Daratumumab	16 mg/kg	1.232 mg	3 x 400 mg + 1 x 100 mg	<u>1. Jahr:</u> 21  <u>Folgejahr:</u> 13	<u>1. Jahr:</u> 63 x 400 mg + 21 x 100 mg  <u>Folgejahr:</u> 39 x 400 mg + 13 x 100 mg
Bortezomib	1,3 mg/m <sup>2</sup>	2,47 mg	1 x 2,5 mg	32	32 x 2,5 mg
Dexamethason	20 mg	20 mg	1 x 20 mg	64	64 x 20 mg

#### Kosten:

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Pomalidomid 4 mg	21 HKP	9.647,20 €	1,77 €	550,38 €	9.095,05 €
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	1.183,67 €	1,77 €	55,65 €	1.126,25 €
Dexamethason 20 mg <sup>1</sup>	50 TAB	118,55 €	1,77 €	0,00 €	116,78 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
Bortezomib 2,5 mg	1 PIJ	1.183,67 €	1,77 €	55,65 €	1.126,25 €
Carfilzomib 10 mg	1 PIJ	222,02 €	1,77 €	11,68 €	208,57 €
Carfilzomib 30 mg	1 PIJ	644,06 €	1,77 €	35,05 €	607,24 €
Carfilzomib 60 mg	1 PIJ	1.277,14 €	1,77 €	70,10 €	1.205,27 €
Daratumumab 100 mg	1 IFK	506,67 €	1,77 €	27,44 €	477,46 €
Daratumumab 400 mg	1 IFK	1.979,51 €	1,77 €	109,78 €	1.867,96 €
Dexamethason 8 mg <sup>5</sup>	100 TAB	123,07 €	1,77 €	8,87 €	112,43 €
Dexamethason 20 mg <sup>5</sup>	20 TAB	53,75 €	1,77 €	0,00 €	51,98 €
Dexamethason 20 mg <sup>5</sup>	50 TAB	118,55 €	1,77 €	0,00 €	116,78 €
Dexamethason 40 mg <sup>5</sup>	50 TAB	187,70 €	1,77 €	0,00 €	185,93 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 20 mg	1 IFK	762,00 €	1,77 €	41,58 €	718,65 €
pegyliertes liposomales Doxorubicin 50 mg	1 IFK	1.877,59 €	1,77 €	103,96 €	1.771,86 €
Elotuzumab 400 mg	1 PIK	1.557,58 €	1,77 €	85,68 €	1.470,13 €
Lenalidomid 25 mg	21 HKP	8.175,13 €	1,77 €	466,31 €	7.707,05 €
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln; IFK = Infusionslösungskonzentrat ; PIJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; PIK = Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrates ; TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. November 2019

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

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht

<sup>1</sup> Festbetrag

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung <sup>1</sup>	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>					
<i>Elotuzumab (in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)</i>					
<b>Prämedikation<sup>2</sup></b>					
Dexamethason 8 mg, i.v.	20,05 € <sup>9</sup> 10 x 8 mg	17,56 € (1,77 €; 0,72 €)	1,76 €	<u>1. Jahr</u> 30  <u>Folgejahr</u> 26	<u>1. Jahr</u> 52,68 €  <u>Folgejahr</u> 45,66 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v. <sup>3</sup>	18,56 € 5 x 4 mg	14,82 € (1,77 €; 1,97 €)	5,92 €	<u>1. Jahr</u> 30  <u>Folgejahr</u> 26	<u>1. Jahr</u> 177,84 €  <u>Folgejahr</u> 154,13 €
Ranitidin 150 mg, oral	19,85 € <sup>4</sup> 100 x 150 mg	17,38 € (1,77 €; 0,70 €)	0,17 €	<u>1. Jahr</u> 30  <u>Folgejahr</u> 26	<u>1. Jahr</u> 5,21 €  <u>Folgejahr</u> 4,52 €
Paracetamol <sup>5</sup> 500 - 1000 mg, oral	1,50 € <sup>6</sup> 20 x 500 mg  1,06 € <sup>11</sup> 10 x 1000 mg	1,36 € [0,08 €; 0,06 €]  0,97 € [0,05 €; 0,04 €]	0,07 € -  0,10 €	<u>1. Jahr</u> 30  <u>Folgejahr</u> 26	<u>1. Jahr</u> 2,04 € - 2,91 € <u>Folgejahr</u> 1,77 € - 2,52 €
<i>Daratumumab (in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason oder in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason)</i>					
<b>Prämedikation<sup>7</sup></b>					
Dexamethason 20 mg, i.v.	16,59 € <sup>9</sup> 10 x 4 mg	14,38 € [1,77 €; 0,44 €]	7,19 €	<u>1. Jahr</u> 22 <u>Folgejahr</u> 13	<u>1. Jahr</u> 158,18 € <u>Folgejahr</u> 93,47 €
Paracetamol <sup>10</sup> 500	1,50 € <sup>11</sup>	1,36 €	0,07 € -	<u>1. Jahr</u>	<u>1. Jahr</u>

<sup>1</sup> Anteilige Kosten an den Kosten pro Packung für Verbrauch pro Behandlungstag.

<sup>2</sup> Laut Fachinformation zu Empliciti® (Stand: August 2019)

<sup>3</sup> Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg).

<sup>4</sup> Festbetrag

<sup>5</sup> Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. Aufgrund dessen wird auf eine Dosierung von 500 – 1000 mg zurückgegriffen.

<sup>6</sup> Festbetrag Nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel, die gemäß § 12 Abs. 7 AM-RL (Angabe als Begleitmedikation in der Fachinformation des verschreibungspflichtigen Arzneimittels)

zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung erstattungsfähig sind, unterliegen nicht der aktuellen Arzneimittel- Preisverordnung. Stattdessen gilt für diese gemäß § 129 Absatz 5a SGB V bei Abgabe eines nicht verschreibungspflichtigen Arzneimittels bei Abrechnung nach § 300 ein für die Versicherten maßgeblicher Arzneimittelabgabepreis in Höhe des Abgabepreises des pharmazeutischen Unternehmens zuzüglich der Zuschläge nach den §§ 2 und 3 der Arzneimittelpreisverordnung in der am 31. Dezember 2003 gültigen Fassung.

<sup>7</sup> laut Fachinformation zu Darzalex (Stand: Juni 2019)

Art der Leistung	Kosten pro Packung	Kosten nach Abzug gesetzl. vorg. Rabatte	Kosten pro Leistung <sup>1</sup>	Behandlungstage pro Jahr	Kosten pro Patient / Jahr
– 1000 mg, oral	20 x 500 mg	[0,08 €, 0,06 €]	0,10 €	22	1,50 € -
	1,06 € <sup>11</sup> 10 x 1000 mg	0,97 € [0,05 €, 0,04 €]		<u>Folgejahr</u> 13	2,13 €
Dimetinden 1 mg/10 kg KG, i.v. <sup>8</sup>	18,56 € 5 x 4 mg	14,82 € (1,77 €, 1,97 €)	5,92 €	1. Jahr 22	1. Jahr 130,02 €
				<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 77,06 €
<b>Postmedikation<sup>12</sup></b>					
Prednison	28,95 € <sup>9</sup> 100 x 20 mg	25,76 € [1,77 €, 1,42 €]	0,26 €	1. Jahr 22	1. Jahr 5,67 €
				<u>Folgejahr</u> 13	<u>Folgejahr</u> 3,35 €

### Sonstige GKV-Leistungen:

Die Hilfstaxe (Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen) wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe (Stand: Schiedsspruch zur Festlegung der mg-Preise für parenterale Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln in der Onkologie in der Hilfstaxe nach § 129 Abs. 5c Sätze 2-5 SGB V vom 19. Januar 2018) fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 81 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 71 € pro applikationsfertiger Einheit an. 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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 20. Februar 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 7. Juni 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Pomalidomid beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 11. Juni 2019 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 12. September 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 16. September 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 7. Oktober 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 29. Oktober 2019 statt.

Mit Schreiben vom 29. Oktober 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 14. November 2019 übermittelt.

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 26. November 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 5. Dezember 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	20. Februar 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	23. Oktober 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	29. Oktober 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	6. November 2019 20. November 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	26. November 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	5. Dezember 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 5. Dezember 2019

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

Vom 5. Dezember 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Dezember 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. September 2019 (BAnz AT 16.12.2019 B6), wie folgt zu ändern:

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

## Pomalidomid

Beschluss vom: 5. Dezember 2019  
In Kraft getreten am: 5. Dezember 2019  
BANz AT 24.12.2019 B6

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

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

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

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

##### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

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

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

### Mortalität

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

### Morbidität

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

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

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

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

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

## Nebenwirkungen

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

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

<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

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

Verwendete Abkürzungen:

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

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

ca. 3060 bis 3450 Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imnovid (Wirkstoff: Pomalidomid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. Oktober 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imnovid-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_de.pdf)

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

Pomalidomid darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

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

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

## 4. Therapiekosten

### Jahrestherapiekosten<sup>1</sup>:

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

<sup>1</sup> Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.

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

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

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

Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. Dezember 2019

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 – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen**  
**nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**  
**Pomalidomid**  
**(neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom)**

Vom 5. Dezember 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 5. Dezember 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 19. September 2019 (BAnz AT 16.12.2019 B5), wie folgt zu ändern:

I.

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

**Pomalidomid**

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

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

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

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

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



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

### Mortalität

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

### Morbidität

#### Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>2</sup>

	281	11,70 [9,69; 14,59] 188 (66,9)	278	6,87 [5,62; 8,25] 198 (71,2)	0,58 [0,47; 0,71] < 0,001 AD = 4,83 Monate
--	-----	--------------------------------------	-----	------------------------------------	---

#### Symptomatik (EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen)

Fatigue	240	1,6 [1,4; 2,1] 204 (85,0)	209	1,7 [1,4; 2,1] 156 (74,6)	1,13 [0,92; 1,40] 0,241
Übelkeit und Erbrechen	240	10,6 [7,2; 14,8] 111 (46,3)	209	13,9 [11,0; n. b.] 76 (36,4)	1,05 [0,78; 1,41] 0,733
Schmerz	240	3,6 [2,9; 5,7] 157 (65,4)	209	3,4 [2,8; 5,1] 120 (57,4)	0,97 [0,76; 1,23] 0,782
Dyspnoe	240	3,5 [2,8; 4,2] 156 (65,0)	209	3,5 [2,9; 4,9] 111 (53,1)	1,14 [0,89; 1,45] 0,310
Schlaflosigkeit	240	4,5 [3,3; 6,1] 144 (60,0)	209	3,5 [2,8; 5,6] 113 (54,1)	0,94 [0,73; 1,20] 0,598
Appetitlosigkeit	239	4,8 [3,8; 6,0] 144 (60,3)	209	6,5 [4,5; 9,3] 94 (45,0)	1,21 [0,93; 1,58] 0,152
Verstopfung	240	2,9 [2,2; 4,3] 154 (64,2)	209	3,7 [2,8; 5,4] 108 (51,7)	1,32 [1,03; 1,69] 0,030 AD = 0,8 Monate
Diarrhö	239	9,2 [6,0; 12,8] 118 (49,4)	209	6,8 [4,5; 9,9] 90 (43,1)	0,96 [0,72; 1,26] 0,752

#### Symptomatik (EORTC-QLQ-MY20-Symptomskalen)

Krankheitssymptome	238	7,9 [5,5; 10,2] 123 (51,7)	207	11,0 [5,4; 15,2] 88 (42,5)	1,08 [0,82; 1,42] 0,598
Nebenwirkungen	238	3,0 [2,4; 3,6] 175 (73,5)	207	3,0 [2,7; 3,6] 129 (62,3)	1,07 [0,85; 1,35] 0,548

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



Endpunkt	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
<b>EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen</b>					
globaler Gesundheitsstatus	240	3,1 [2,3; 4,0] 159 (66,3)	209	3,4 [2,7; 4,2] 124 (59,3)	1,17 [0,92; 1,48] 0,206
physische Funktion	240	3,3 [2,8; 4,3] 163 (67,9)	209	3,6 [3,0; 4,8] 117 (56,0)	1,12 [0,88; 1,42] 0,365
Rollenfunktion	240	2,8 [2,2; 3,0] 183 (76,3)	209	2,6 [2,1; 3,1] 141 (67,5)	1,00 [0,80; 1,25] 0,987
kognitive Funktion	240	3,6 [2,8; 5,1] 156 (65,0)	209	4,9 [3,2; 8,6] 104 (49,8)	1,22 [0,95; 1,57] 0,117
emotionale Funktion	240	4,5 [3,5; 5,5] 156 (65,0)	209	5,1 [4,0; 7,8] 108 (51,7)	1,12 [0,87; 1,43] 0,371
soziale Funktion	240	2,8 [2,3; 3,5] 178 (74,2)	209	2,8 [2,1; 3,9] 131 (62,7)	1,12 [0,90; 1,41] 0,313
<b>EORTC-QLQ-MY20-Funktionsskalen</b>					
Zukunftsperspektiven	238	4,9 [3,1; 7,2] 143 (60,1)	207	4,4 [3,5; 7,0] 108 (52,2)	0,98 [0,76; 1,26] 0,861
Körperbild	238	5,0 [3,9; 8,1] 131 (55,0)	207	6,9 [4,2; 9,9] 101 (48,8)	0,98 [0,75; 1,27] 0,854
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)</b>					
	278	0,2 [0,1; 0,2] 278 (100,0)	270	0,3 [0,1; 0,3] 264 (97,8)	-
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	278	6,3 [4,3; 10,5] 169 (60,8)	270	19,1 [6,1; n. b.] 116 (43,0)	1,28 [1,01; 1,63] 0,039 AD = 12,8 Monate
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	278	0,8 [0,7; 1,2] 258 (92,8)	270	1,7 [1,1; 2,2] 193 (71,5)	1,56 [1,30; 1,88] < 0,001 AD = 0,9 Monate
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	278	37,3 [31,3; n. b.] 83 (29,9)	270	n. e. 52 (19,3)	1,27 [0,90; 1,80] 0,173



Endpunkt	Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason		Bortezomib + Dexamethason		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio (HR) [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse<sup>b</sup></b>					
periphere Neuropathie (SMQ, UE)	278	4,4 [3,6; 5,9] 154 (55,4)	270	5,8 [4,4; n. b.] 117 (43,3)	1,21 [0,95; 1,54] 0,115
venöses thromboembolisches Ereignis (SMQ, UE)	278	n. e. 32 (11,5)	270	n. e. 7 (2,6)	3,27 [1,44; 7,44] 0,005
Neutropenie (PT, schwere UEs)	278	18,0 [14,3; 25,6] 126 (45,3)	270	n. e. 24 (8,9)	5,27 [3,40; 8,17] < 0,001
Katarakt (PT, UE)	278	48,6 [n. b.; n. b.] 18 (6,5)	270	n. e. 2 (0,7)	5,61 [1,28; 24,63] 0,022
Obstipation (PT, UE)	278	36,8 [36,8; 53,2] 105 (37,8)	270	n. e. 66 (24,4)	1,53 [1,12; 2,08] 0,007
Stomatitis (PT, UE)	278	n. e. 17 (6,1)	270	n. e. 1 (0,4)	15,70 [2,09; 117,9] 0,007
Ödem peripher (PT, UE)	278	38,8 [24,1; n. b.] 99 (35,6)	270	n. e. 54 (20,0)	1,63 [1,17; 2,27] 0,004
Fieber (PT, UE)	278	45,4 [n. b.; n. b.] 72 (25,9)	270	n. e. 33 (12,2)	1,73 [1,14; 2,62] 0,010
Muskelschwäche (PT, UE)	278	n. e. 39 (14,0)	270	n. e. 13 (4,8)	2,58 [1,37; 4,84] 0,003
Tremor (PT, UE)	278	n. e. 31 (11,2)	270	n. e. 8 (3,0)	3,56 [1,64; 7,75] 0,001
Lungenembolie (PT, UE)	278	n. e. 11 (4,0)	270	n. e. 1 (0,4)	8,22 [1,05; 64,04] 0,044
Ausschlag (PT, UE)	278	n. e. 29 (10,4)	270	n. e. 9 (3,3)	2,55 [1,20; 5,42] 0,015
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UE [CTCAE-Grad ≥ 3])	278	4,2 [1,8; 12,9] 163 (58,6)	270	n. e. [14,8; n. b.] 112 (41,5)	1,48 [1,16; 1,88] 0,002
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUE)	278	n. e. [18,3; n. b.] 98 (35,3)	270	n. e. [31,3; n. b.] 50 (18,5)	1,61 [1,14; 2,26] 0,007

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

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

Verwendete Abkürzungen:

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



2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen  
ca. 3 060 bis 3 450 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Imnovid (Wirkstoff: Pomalidomid) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 16. Oktober 2019):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imnovid-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/imnovid-epar-product-information_de.pdf)

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

Pomalidomid darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten<sup>3</sup>:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
<i>Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Pomalidomid	103 077,23 €
Bortezomib	56 312,50 €
Dexamethason	233,56 €
Gesamt	159 623,29 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
<i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Carfilzomib	90 821,60 €
Lenalidomid	100 191,65 €
Dexamethason	193,37 €
Gesamt	191 206,62 €
<i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Carfilzomib	171 085,02 €
Dexamethason	242,90 €
Gesamt	171 327,92 €
<i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason</i>	
Bortezomib	18 020,00 € – 36 040,00 €
Dexamethason	103,96 € – 168,76 €
Gesamt	18 123,96 € – 36 208,76 €
<i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalem Doxorubicin</i>	
Bortezomib	36 040,00 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	19 924,08 €
Gesamt	55 964,08 €

<sup>3</sup> Die dargestellten Jahrestherapiekosten beziehen sich auf das erste Behandlungsjahr.



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
<i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</i>	
Lenalidomid	100 191,65 €
Dexamethason	312,36 €
Gesamt	100 504,01 €
<i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Elotuzumab	88 207,80 €
Lenalidomid	100 191,65 €
Dexamethason	185,61 €
Gesamt	188 585,06 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	237,78 € – 238,65 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</i>	
Daratumumab	139 870,82 €
Lenalidomid	100 191,65 €
Dexamethason	193,37 €
Gesamt	240 255,84 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	295,76 € – 296,40 €
<i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i>	
Daratumumab	127 708,14 €
Bortezomib	36 040,00 €
Dexamethason	168,76 €
Gesamt	163 916,90 €
Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	295,76 € – 296,40 €

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

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/Zyklus	Anzahl/ Patient/ Jahr	Kosten/ Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zyto- statikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	Zyklus 1 – 8: 4 Ab Zyklus 9: 2	50	4 050 €
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>					
Bortezomib	Zuschlag für die Herstellung einer zyto- statikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	4	16 – 32	1 296 € – 2 592 €
Carfilzomib	Zuschlag für die Herstellung einer zyto- statikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1. – 12. Zyklus 6 ab 13. Zyklus 4	76	6 156 €
Daratumumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	Woche 1 – 8: 1 x wöchentlich Woche 9 – 24: alle 2 Wochen ab Woche 25: alle 4 Wochen	23	1 633 €
Doxorubicin (pegyliert, liposomal)	Zuschlag für die Herstellung einer zyto- statikahaltigen parenteralen Zubereitung	81 €	1	8	648 €
Elotuzumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	71 €	1. – 2. Zyklus 4 ab 3. Zyklus 2	30	2 130 €



II.

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

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 5. Dezember 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 7. Juni 2019 ein Dossier zum Wirkstoff Pomalidomid eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 16. September 2019 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 14. November 2019 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 sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Patienten-gruppen"*

##### **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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples M)



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

### Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet:  
Kombinationstherapie Multiples Myelom)

#### Steckbrief

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

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.06.2019
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 16.09.2019
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 07.10.2019
- **Beschlussfassung:** Anfang Dezember 2019
- **Verfahrenstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

#### Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

#### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2019-06-15-D-456)

##### Modul 1

(PDF 298,39 kB)

##### Modul 2

(PDF 258,29 kB)

##### Modul 3

(PDF 1,50 MB)

##### Modul 4

(PDF 8,36 MB)

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

##### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,33 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Pomalidomid (IMNOVID®)

Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/467/>

16.09.2019 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom) bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, ist:

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

Stand der Information: Februar 2018

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.3 SGB V erfolgt*

### Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 16.09.2019 veröffentlicht:

#### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 2,35 MB)

### Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 07.10.2019
  - Mündliche Anhörung: 29.10.2019
- Bitte melden Sie sich bis zum 21.10.2019 **per E-Mail** an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

**Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**  
(Word 155.50 kB)

### 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 Ärztegesellschaften 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 **07.10.2019** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Pomalidomid - 2019-06-15-D-456*). 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 29.10.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 21.10.2019 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: Anfang Dezember 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

*Verfahren vom 01.09.2013 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]*

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/467/>

16.09.2019 - Seite 3 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid (neues Anwendungsgebiet: Kombinationstherapie Multiples Myelom)  
Verfahren vom 01.10.2015 (Verfahren abgeschlossen)

**Letzte Änderungen | als RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 29.10.2019 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

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

---

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

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Celgene GmbH	07.10.2019
Janssen-Cilag GmbH	27.09.2019
Amgen GmbH	30.09.2019
Prof. Dr. H. Einsele, Universitätsklinikum Würzburg	04.10.2019
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	07.10.2019
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	07.10.2019
GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG	07.10.2019
Takeda GmbH	07.10.2019
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	07.10.2019
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	07.10.2019
DGHO / GMMG	07.10.2019

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Celgene GmbH</b>						
Briswalter, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Vogel, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hofmann-Xu, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Schwenke, Hr. Dr.	nein	ja	ja	nein	nein	nein
<b>Janssen-Cilag GmbH</b>						
Leisten, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Melnickenko, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Amgen GmbH</b>						
Schöhl, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Musch, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Prof. Dr. H. Einsele, Universitätsklinikum Würzburg</b>						
Einsele, Hr. Prof. Dr.	ja	ja	ja	ja	nein	nein
<b>Bristol-Myers Squibb GmbH</b>						
Naumann, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>AbbVie Deutschland GmbH</b>						
Sternberg, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Knieriemen, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
GlaxoSmithKline GmbH						
Dethling, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Renninger, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH						
Ehmer, Hr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Kurucz, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO / GMMG						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der Celgene GmbH

Datum	07. Oktober 2019
Stellungnahme zu	Pomalidomid (IMNOVID®)
Stellungnahme von	Celgene GmbH

### Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
bzw.	Beziehungsweise
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
d. h.	Das heißt
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
EMA	Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency)
et al.	Et alii
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	GmbH
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IMiD®	Immunmodulierende Substanz (Immunomodulatory Drug)
IMWG	International Myeloma Working Group
inkl.	Inklusive
ITT	Intention-to-Treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
mg	Milligramm
mind.	Mindestens
n. b.	Nicht berechenbar
pU	Pharmazeutischer Unternehmer

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ORR	Gesamtansprechen (Overall Response Rate)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
PVd	Pomalidomid+Bortezomib+Dexamethason
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko (Risk Ratio)
S.	Seite
sCR	Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMM	Schwelendes Multiples Myelom (Smouldering Multiple Myeloma)
SMQ	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TTNT	Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (Time-to-Next-Treatment)
TTP	Zeit bis zur Progression (Time-to-Progression)
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
Vd	Bortezomib+Dexamethason
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)
vs.	Versus
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie
zw.	Zwischen

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Celgene GmbH (im Folgenden als Celgene bezeichnet) nimmt im Folgenden Stellung zu der am 16. September 2019 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet. Im neuen Anwendungsgebiet ist Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd) seit Mai 2019 für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, zugelassen.</p> <p>Der Wirkstoff Pomalidomid ist bereits seit dem Jahr 2013 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, zugelassen (Celgene Europe B.V. 2019a). Diese Zweifach-Kombinationstherapie aus Pomalidomid und Dexamethason hat sich im deutschen Versorgungsalltag bewährt und wird in den aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien zur Therapie des Multiplen Myeloms ab der dritten Therapielinie empfohlen sowie von (inter)nationalen Myelomexperten als Standardtherapie für Patienten, die mit Lenalidomid und Bortezomib vorbehandelt sind, bezeichnet (San Miguel et al. 2015, Dimopoulos et al. 2016c, Moreau et al. 2016b, Touzeau et al. 2016, Moreau et al. 2017, DGHO 2018). Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat den Zusatznutzen von Pomalidomid in dieser Kombination für Patienten, für die Dexamethason (hochdosierte) die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt, als beträchtlich bewertet.</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zur aktuellen Nutzenbewertung von Pomalidomid wurden Daten eingereicht, die einen Zusatznutzen von PVd in den Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität zeigen und mit den bekannten Sicherheitsprofilen der Wirkstoffe übereinstimmende und handhabbare Nebenwirkungen aufweisen.</p> <p>Dennoch kommt das IQWiG in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) vorliegt. Dieser Bewertung kann Celgene 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>Die zusammenfassende Stellungnahme umfasst folgende Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• PVd stellt eine wirksame neue Therapieoption für Lenalidomid-vorbehandelte Patienten dar; der hohe therapeutische Bedarf dieser Patienten wird durch die Studie MM-007 adressiert</li><li>• Es zeigt sich ein Zusatznutzen für PVd in der Mortalität; eine Adjustierung des Gesamtüberlebens mittels Two-Stage Modells ist sinnvoll und notwendig</li><li>• Das Sicherheitsprofil von PVd ist bekannt und gut handhabbar</li><li>• Celgene sieht den Zusatznutzen von PVd gegenüber der zVT als belegt an</li></ul>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

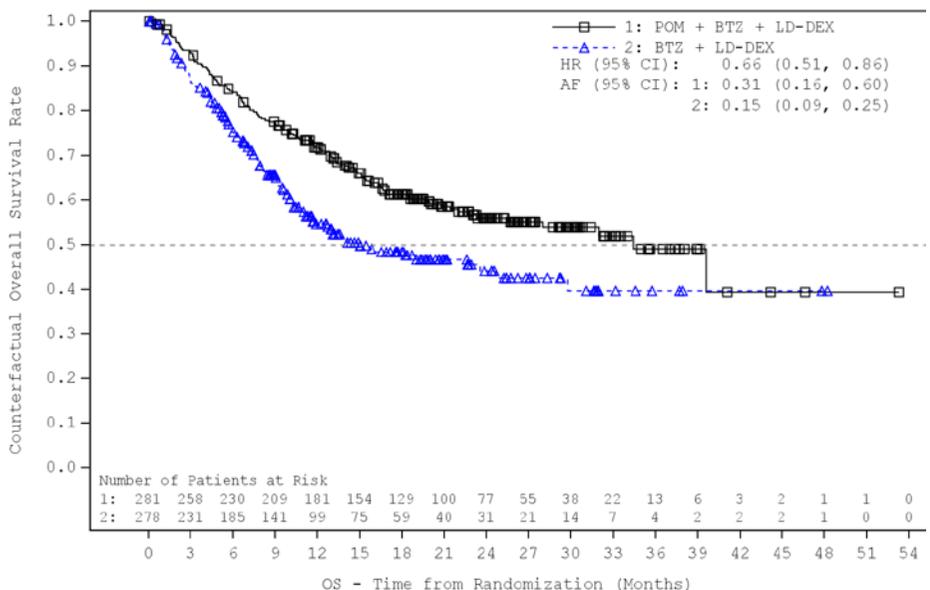
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>PVd stellt eine wirksame neue Therapieoption für Lenalidomid-vorbehandelte Patienten dar; der therapeutische Bedarf dieser Patienten wird durch die Studie MM-007 adressiert:</b></p> <p><u>Es gibt einen bisher nicht adäquat adressierten therapeutischen Bedarf für Lenalidomid-vorbehandelte Patienten</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Trotz der Einführung neuer Arzneimittel ist die Prognose für Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom weiterhin schlecht, insbesondere wenn diese eine Refraktärität auf die beiden Hauptbestandteile der modernen medikamentösen Myelom-Therapie, Bortezomib und Lenalidomid aufweisen (Kumar et al. 2012, Harousseau et al. 2017, Kumar et al. 2017).</li><li>• Lenalidomid ist nicht nur in der Rezidivsituation eine Standardtherapie, sondern wird seit seiner Zulassung in Kombination mit Dexamethason für neu diagnostizierte, nicht-transplantierbare Patienten im Jahr 2015 bzw. als Monotherapie für transplantierbare Myelom-Patienten im Jahr 2017 auch verstärkt in der Erstlinie eingesetzt (Moreau et al. 2017, DGHO 2018, Celgene GmbH 2019a).</li><li>• Seit kurzem ist auch die Kombinationstherapie aus Lenalidomid mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem Multiplen Myelom, die nicht transplantierbar sind, zugelassen (Celgene Europe B.V. 2019d).</li><li>• Mit dem zunehmenden Einsatz von Lenalidomid ab der ersten Therapielinie steigt die Anzahl an Lenalidomid-vorbehandelten bzw. -refraktären Myelom-Patienten ab der zweiten Therapielinie weiter an (Raab et al. 2016, Moreau et al. 2017, DGHO 2018, Moreau et al. 2019, Richardson et al. 2019).</li></ul>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Es handelt sich dabei um eine Patientenpopulation, die in den aktuellen klinischen Phase III-Studien zum frühen Rezidiv des Multiplen Myeloms aufgrund der raschen Entwicklung der Therapielandschaft bislang nicht in einem dem jetzigen klinischen Alltag entsprechenden Umfang repräsentiert war (San-Miguel et al. 2014, Lonial et al. 2015, Stewart et al. 2015, Dimopoulos et al. 2016a, Dimopoulos et al. 2016b, Moreau et al. 2016a, Palumbo et al. 2016, Moreau et al. 2019, Richardson et al. 2019).</li><li>• Bisher stand daher für Lenalidomid-vorbehandelte Patienten kein ausreichend geprüftes Therapieregime zur Verfügung, welches deren therapeutischen Bedarf adäquat adressiert.</li></ul> <p><u>Die Studie MM-007 adressiert den hohen therapeutischen Bedarf von Lenalidomid-vorbehandelten Patienten mit hoher Evidenz</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Für den Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet wurde eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie herangezogen, deren Methodik internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin entspricht. Die hier relevante Studie MM-007 entspricht der Evidenzstufe Ib und vergleicht Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason mit der zVT Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd), die zum Zeitpunkt der Studienplanung Versorgungsstandard im Anwendungsgebiet war.</li><li>• Alle Patienten in der Studie MM-007 waren Lenalidomid-vorbehandelt und mehrheitlich Lenalidomid-refraktär (69,9 %) (Celgene Europe B.V. 2018). Die Studie MM-007 ist die erste Phase III-Studie im frühen Rezidiv des Multiplen Myeloms, die die Population der Lenalidomid-vorbehandelten bzw. -refraktären Patienten ab der zweiten Therapielinie umfangreich untersucht hat und deren Studiendesign speziell auf Lenalidomid-vorbehandelte</li></ul>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bzw. -refraktäre Myelom-Patienten ausgerichtet war. Daher bildet die Studie MM-007 im Vergleich zu bisherigen Rezidivstudien den therapeutischen Bedarf dieser Patientengruppe im Versorgungsalltag besser ab (Moreau et al. 2019, Richardson et al. 2019).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• In der Phase III-Studie MM-007 war der Anteil an Patienten, der die Studie vorzeitig beendet hat, gering (PVd vs. Vd: 6 vs. 9 %) (Celgene Europe B.V. 2018).</li><li>• Durch die Kombination von Pomalidomid mit Bortezomib und Dexamethason im neuen Anwendungsgebiet wurden sowohl die Wirkung von Pomalidomid bei Lenalidomid-Vorbehandlung bzw. -Refraktärität sowie die synergistischen, sich potenzierenden tumoriziden Effekte aus einem IMiD® (Immunomodulatory Drug, Immunmodulierende Substanz) und einem Proteasominhibitor in dieser Dreifach-Kombinationstherapie ausgenutzt, um eine möglichst optimale tumorizide Wirkung zu erzielen (Celgene Europe B.V. 2018, Richardson et al. 2019).</li></ul> <p><u>Die Patienten profitieren von der Behandlung mit PVd</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Insbesondere im Endpunkt Gesamtüberleben äußerte sich die Behandlung mit PVd in einem <b>signifikant verlängerten Gesamtüberleben und reduzierten Sterberisiko</b> (PVd vs. Vd: 34,4 vs. 15,0 Monate, HR (Hazard Ratio) [95 %-KI (Konfidenzintervall)]: 0,66 [0,51; 0,86]), wenn für die Folgetherapien nach Progression adjustiert wird. Die Adjustierung ist notwendig, da die Imbalance in den Folgetherapien zu einer Verzerrung in der Analyse der Intention-to-Treat (ITT)-Population führt.</li></ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>Quelle: (Abbildung 4-8 aus Modul 4 (Celgene GmbH 2019b))</p> <p>Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben nach Adjustierung mittels Two-Stage-Modells zum 2. Datenschnitt</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PVd führt zu einer langanhaltenden Krankheitsfreiheit in Form eines <b>signifikant verlängerten Progressionsfreien Überlebens</b> (PVd vs. Vd: 11,2 vs. 7,1 Monate, HR [95 %-KI]: 0,61 [0,49; 0,77]) und einer <b>signifikant verlängerten Zeit bis zur Progression</b> (PVd vs. Vd: 13,1 vs. 7,8 Monate, HR [95 %-KI]: 0,57 [0,45; 0,72]).</li> <li>• Die Behandlung mit PVd resultiert darüber hinaus in einer <b>signifikant höheren Gesamtansprechrate (ORR (≥ PR))</b> - PVd vs. Vd: 82,2 vs. 50,0 %, RR (Risk Ratio, Relatives Risiko) [95 %-KI]:</li> </ul>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1,57 [1,39; 1,77]).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Das <b>positive Nutzen-Risiko-Verhältnis</b> wurde durch die Zulassungsbehörde bestätigt. Nebenwirkungen sind durch geeignete Maßnahmen gut handhabbar und werden als mit den bekannten Sicherheitsprofilen der Wirkstoffe übereinstimmend eingestuft.</li></ul> <p><b>Es zeigt sich ein Zusatznutzen für PVd in der Mortalität; eine Adjustierung des Gesamtüberlebens mittels Two-Stage-Modells ist sinnvoll und notwendig:</b></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben hat das IQWiG in seiner Nutzenbewertung Nr. 814 das Verzerrungspotential der Ergebnisse der Studie MM-007 bedingt durch die Folgetherapien nicht berücksichtigt. In seinem Bericht vertritt das IQWiG die Auffassung, dass der Zusatznutzen von PVd hinsichtlich des Gesamtüberlebens nicht belegt sei.</p> <p>Diese Position des IQWiG ist aus Sicht von Celgene nicht gerechtfertigt. Die zusammenfassende Begründung dafür lautet wie folgt:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Das vorliegende Anwendungsgebiet von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason umfasst Patienten mit einer, im Vergleich zu anderen onkologischen Indikationen, langen Überlebenszeit.</li><li>2) In der Studie MM-007 sind daher zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts vom 15. September 2018 noch deutlich mehr als 50 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen am Leben, d. h. etwa fünfeinhalb Jahre nach Einschluss des ersten Patienten im Januar 2013.</li><li>3) Zum 2. Datenschnitt zeigt sich bereits ein Trend in der Analyse der ITT-Population für eine Verlängerung des Gesamtüberlebens im</li></ol>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>PVd-Arm im Vergleich zum Vd-Arm mit einem medianen Gesamtüberleben von 40,5 vs. 30,5 Monate. Deutlich zu sehen ist zudem, dass sich die beiden Überlebenszeitkurven der Behandlungsgruppen ab Monat 18 deutlich zugunsten von PVd trennen.</p> <p>4) Dabei ist hervorzuheben, dass PVd zum 2. Datenschnitt die Progression deutlich verzögert (Zeit bis zur Progression (TTP, Time-to-Progression) - PVd vs. Vd: 13,6 vs. 7,0 Monate; HR [95 %-KI]: 0,53 [0,43; 0,66]). Darüber hinaus zeigt sich, dass die Patienten im PVd-Arm zum 2. Datenschnitt im Median 10 Monate später mit Folgetherapien weiter behandelt wurden, als die Patienten im Vd-Arm (Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (TTNT, Time-to-Next-Treatment) - PVd vs. Vd: 19,1 vs. 8,5 Monate).</p> <p>5) Die unter 3) und 4) beschriebenen Effekte treten nur dann auf, wenn die Patienten in einer Behandlungsgruppe (hier PVd) besonders von einer Therapie profitieren.</p> <p>6) Aufgrund der Imbalance in den Folgetherapien, bedingt dadurch, dass Patienten im Kontrollarm aufgrund der deutlich früher auftretenden Krankheitsprogression auch deutlich früher und häufiger mindestens eine Folgetherapie erhielten als Patienten im Interventionsarm, kann die ITT-Analyse zum 2. Datenschnitt noch nicht den wahren Effekt hinsichtlich des Gesamtüberlebens adäquat darstellen:</p> <p>a) Im Median wurde eine Folgetherapie im PVd-Arm nach mehr als 19 Monaten initiiert. Allerdings lag die mediane Nachbeobachtungszeit zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts bei 26,2 Monaten. Zu diesem Zeitpunkt befanden sich zahlreiche Patienten im PVd-Arm noch nicht lange genug in der Studie, um eine Folgetherapie zu erhalten, da diese zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts noch nicht angezeigt war.</p>	

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>b) In der Kontrollgruppe hingegen wurde eine deutlich kürzere mediane Zeit bis zur Folgetherapie (8,5 Monate) beobachtet, sodass der Großteil der Kontrollpatienten eine Folgetherapie bereits vor dem 2. Datenschnitt bekommen konnte.</p> <p>c) Zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts besteht zudem mit 71,2 % der Patienten im Vd-Arm und 53,7 % im PVd-Arm eine deutliche Imbalance im Anteil der Patienten mit mindestens einer Folgetherapie was in einer Verzerrung zuungunsten von PVd resultiert, die konsequenterweise im Nutzendossier in Modul 4 als hoch klassifiziert wurde.</p> <p>d) Eine Adjustierung nach Folgetherapien ist in diesem Fall notwendig, da zum 1. wie zum 2. Datenschnitt ein Großteil der Patienten der Kontrollgruppe bereits eine Progression erfahren hatte und mit Folgetherapien gestartet war, wohingegen die Progression in der PVd-Gruppe so lange aufgehalten wurde, dass der Großteil der Patienten im PVd-Arm noch keine Folgetherapie hatte bekommen können, obwohl diese nach Progression in der Mehrheit der Patienten noch möglich ist.</p> <p>7) Um der beschriebenen Imbalance gerecht zu werden und einen fairen Vergleich zu gewährleisten, wurde daher bei der Berechnung des Behandlungseffekts im Gesamtüberleben eine Adjustierung für die Folgetherapien mit den folgenden Zielsetzungen vorgenommen:</p> <p>a) Berücksichtigung des Einflusses der Folgetherapien auf das Gesamtüberleben</p> <p>b) Projektion der Ergebnisse zum Gesamtüberleben auf die Versorgungsrealität</p> <p>8) Nach der Adjustierung zeigt sich für das mediane Gesamtüberleben mit einem erwarteten Vorteil von knapp 20 Monaten und einem antizipierten HR von 0,66 (95 %-KI [0,51; 0,86]) ein deutlicher Unterschied zugunsten von PVd.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassend zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben somit zum einen in der ITT-Analyse bereits ein Trend zur Verlängerung des Gesamtüberlebens von PVd gegenüber Vd und zum anderen signifikante Vorteile in der Projektion auf die Versorgungsrealität mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um knapp 20 Monate und eine 34 %-ige Reduktion des Sterberisikos (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,51; 0,86]), wenn für die Verzerrung aufgrund der Imbalance zwischen den Behandlungsgruppen in den Folgetherapien adjustiert wird. Celgene sieht aus den oben genannten Gründen einen Zusatznutzen im Endpunkt Gesamtüberleben als belegt an. Da es sich bei dem Two-Stage-Modell um eine Projektion der Versorgungsrealität unter Berücksichtigung des 2. Datenschnittes handelt, ist das Ausmaß als nicht quantifizierbar zu bewerten.</p> <p><b>Das Sicherheitsprofil von PVd ist bekannt und gut handhabbar:</b></p> <p>Die Nebenwirkungen unter PVd wurden von der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) als konsistent mit den bisher bekannten Sicherheitsprofilen der Einzelwirkstoffe und als handhabbar eingestuft (EMA 2019). Das IQWiG sieht im Gegensatz dazu gegenüber der zVT einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von PVd für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE <math>\geq</math> Grad 3) und venöses thromboembolisches Ereignis (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse) sowie einen Hinweis auf einen höheren Schaden von PVd für den Endpunkt Neutropenie (Bevorzugter Begriff (Preferred Term, PT), schwere unerwünschte Ereignisse [CTCAE <math>\geq</math> Grad 3]).</p> <p>Celgene folgt der Einschätzung des IQWiG nicht. Die zusammenfassende Begründung dafür lautet wie folgt:</p>	<p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie MM-007 definiert als Zeit von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache. Bis zum Datenschnitt vom 15. September 2018 verstarben insgesamt 242 Patienten, 116 im Interventionsarm und 126 im Vergleichsarm. Die mediane Überlebenszeit betrug im Interventionsarm 40,5 Monate und im Vergleichsarm 30,5 Monate. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio (HR): 0,91; [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,70; 1,18]; p-Wert 0,476).</p> <p>Ein Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist in der Kategorie Mortalität somit nicht belegt.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung zeigen sich bei den Nebenwirkungen zahlreiche und bezüglich ihrer Effektausmaße deutlich ausgeprägte, statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.</p> <p>So lag in der Studie MM-007 zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts das Risiko der Patienten im Interventionsarm ein SUE zu erfahren um 28 % höher als im Vergleichsarm. Im Median trat ein SUE im Interventionsarm 12,8 Monate früher auf als im Vergleichsarm.</p> <p>Bezüglich des Auftretens schwerer UEs (CTCAE-Grad <math>\geq</math> 3) war das Risiko im Interventionsarm um 56 % höher. Im Median trat ein schweres UE hier 0,9 Monate früher auf. Im Detail zeigen sich zahlreiche, teilweise gravierende Nachteile im Bereich der spezifischen UE. Hierbei wird insbesondere den venösen thromboembolischen Ereignissen (ca.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Da bei PVd mit Pomalidomid eine zusätzliche Komponente im Vergleich zu Vd in der Kombinationstherapie hinzukommt, zeigten sich erwartungsgemäß neben den Vorteilen in der Wirksamkeit auch Nachteile bei den unerwünschten Ereignissen.</li> <li>• Bei den in der Nutzenbewertung beschriebenen spezifischen unerwünschten Ereignissen handelt es sich um Nebenwirkungen, die mit den Sicherheitsprofilen der Einzelwirkstoffe der Dreifach-Kombinationstherapie PVd übereinstimmen (Richardson et al. 2019) und aus dem klinischen Versorgungsalltag bekannt sind.</li> <li>• Sowohl Pomalidomid als auch Bortezomib sind bereits seit einigen Jahren feste Bestandteile etablierter Therapieregime in der Rezidiv- bzw. Erstlinientherapie des Multiplen Myeloms (Moreau et al. 2017, DGHO 2018). Die Zweifach-Kombinationstherapie aus Pomalidomid und Dexamethason hat sich im deutschen Versorgungsalltag als wirksames und verträgliches Regime bewährt und wird in den aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien zur Therapie des Multiplen Myeloms ab der dritten Therapielinie empfohlen sowie von (inter)nationalen Myelom-Experten als Standardtherapie für Patienten, die mit Lenalidomid und Bortezomib vorbehandelt sind, bezeichnet (San Miguel et al. 2015, Dimopoulos et al. 2016c, Moreau et al. 2016b, Touzeau et al. 2016, Moreau et al. 2017, DGHO 2018).</li> <li>• Die spezifischen unerwünschten Ereignisse Neutropenie und venöses thromboembolisches Ereignis sind bereits aus der initialen Zulassungsstudie MM-003 zu Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason bekannt (Celgene Europe B.V. 2019a). Zudem ist für beide unerwünschte Ereignisse aus der Literatur bekannt, dass sie mit der Anwendung von IMiDs<sup>®</sup> assoziiert sind, da deren Wirkmechanismus die Entstehung beider Ereignisse begünstigt (Pal</li> </ul>	<p>12 % der Patienten im Interventionsarm vs. ca. 3 % der Patienten im Vergleichsarm) und Neutropenien (ca. 45 % der Patienten im Interventionsarm vs. ca. 9 % der Patienten im Vergleichsarm) ein hoher Stellenwert beigemessen. Dies liegt darin begründet, dass trotz der in der Studie MM-007 erlaubten bzw. teilweise vorgeschriebenen, fachinformationskonform durchgeführten Begleitmaßnahmen zur Vermeidung von venösen thromboembolischen Ereignissen und Neutropenien bzw. der jeweiligen Folgekomplikationen (Lungenembolie, Infektionen, febrile Episoden), die genannten Ereignisse im Interventionsarm sehr häufig aufgetreten sind.</p> <p>Die beobachteten Nebenwirkungen sind für die Patienten bedeutend und im Einzelnen auch gravierend, es ist allerdings unsicher, inwieweit sie auf den deutschen Versorgungskontext unmittelbar übertragbar sind. In den Stellungnahmen von klinischen Experten wurde ausführlich und überzeugend dargelegt, dass in Deutschland von einem besonders aufmerksamen Nebenwirkungsmanagement auszugehen ist, welches auf umfangreichen Erkenntnissen zu dem Wirkstoff Lenalidomid (dieselbe Wirkstoffklasse) sowie der Anwendung konkret des Wirkstoffes Pomalidomid in dessen Anwendungsgebiet der ‚Drittlinie‘ des rezidivierten oder refraktären multiplen Myeloms beruht.</p> <p>Hinsichtlich der zu den gravierenden Nebenwirkungen zählenden venösen thromboembolischen Ereignisse war im Studienprotokoll bei Patienten mit erhöhtem Risiko eine Thromboseprophylaxe vorgesehen, deren Festlegung im Ermessen der Studienärzte lag. Nach Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers erhielten 70 % der Patienten eine Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure (ASS). In Anbetracht der im Interventionsarm im Vergleich zum Vergleichsarm in der Studie MM-007 aufgetretenen, erhöhten Rate an venösen thromboembolischen Ereignissen und Lungenembolien erscheint es unsicher, ob in allen</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>et al. 2010, Li et al. 2018). Aus diesem Grund ist eine engmaschige Überwachung des Patienten hinsichtlich beider unerwünschter Ereignisse von großer Wichtigkeit und in der Fachinformation von Pomalidomid festgehalten (Celgene Europe B.V. 2019a).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In der Studie MM-007 wurden regelmäßige Blutkontrollen zur Überwachung von Neutropenien durchgeführt sowie regelmäßige klinische Kontrollen auf Anzeichen/Symptome für ein venöses thromboembolisches Ereignis (Celgene Europe B.V. 2018). Der hämatologische Parameter Neutropenie ist durch Dosisunterbrechungen/-reduzierungen und/oder der Gabe von Wachstumsfaktoren gut handhabbar (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019a). Aufgrund des bekannten Risikos für venöse thromboembolische Ereignisse unter Pomalidomid war eine Thromboseprophylaxe laut Studienprotokoll für alle Patienten im PVD-Arm vorgeschrieben (Celgene Europe B.V. 2018).</li> <li>• Trotz der erhöhten Rate an unerwünschten Ereignissen war die Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsgruppen vergleichbar, was verdeutlicht, dass die Lebensqualität durch die unerwünschten Ereignisse nicht eingeschränkt war.</li> <li>• Positiv hervorzuheben ist zudem, dass sich zwischen den Behandlungsgruppen kein statistisch signifikanter Unterschied bei den Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse zeigte (Rate Ratio [95 %-KI]: 1,12 [0,79; 1,58]; (Celgene GmbH 2019b)).</li> </ul>	<p>Fällen eine leitliniengerechte<sup>1 2</sup> an das individuelle Thromboserisiko angepasste Thromboseprophylaxe erfolgte. In diesem Zusammenhang haben die Stellungnehmer hervorgehoben, dass sich die nachteiligen Studienergebnisse, insbesondere im Bereich der thromboembolischen aber auch der neutropenen Nebenwirkungen vor dem Hintergrund des in Deutschland etablierten Standards zur Vermeidung solcher Nebenwirkungen mittels prophylaktischer bzw. begleitender Medikationen, nur eingeschränkt auf den hiesigen Versorgungskontext übertragen ließen.</p> <p>Das Risiko für das Auftreten der beobachteten Nebenwirkungen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason kann laut der von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Einschätzung durch geeignete prophylaktische Maßnahmen vermindert werden. Dies entspricht auch der Beurteilung der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) im EPAR.</p> <p>In der vorliegenden Bewertung wird zudem berücksichtigt, dass keine Unterschiede bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen vorliegen.</p>

<sup>1</sup> IMWG Guidelines for the Prevention of Thalidomide and Lenalidomide-Associated Thrombosis in Myeloma. URL: <https://www.myeloma.org/resource-library/imwg-guidelines-prevention-thalidomide-lenalidomide-associated-thrombosis-myeloma>

<sup>2</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1.2019 — February 28, 2019. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/vte.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf).

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassend zeigt Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet im Vergleich zu Vd ein vertretbares Sicherheitsprofil mit durch geeignete Maßnahmen handhabbaren und mit den bekannten Sicherheitsprofilen der Wirkstoffe übereinstimmenden Nebenwirkungen bei vergleichbarer Lebensqualität, obwohl es sich dabei um einen Vergleich einer Dreifach-Kombinationstherapie mit einer Zweifach-Kombinationstherapie handelt. Aus Sicht von Celgene lässt sich somit hinsichtlich der Nutzendimension Nebenwirkungen kein Hinweis auf einen größeren oder geringeren Nutzen von PVd im Vergleich zur zVT ableiten.</p> <p><b>Celgene sieht den Zusatznutzen von PVd gegenüber der zVT als belegt an:</b></p> <p>Für die wachsende Patientenpopulation der Lenalidomid-vorbehandelten bzw. -refraktären Patienten stand bisher kein ausreichend geprüftes Therapieregime zur Verfügung (Moreau et al. 2019, Richardson et al. 2019). Daher besteht ein hoher Bedarf an effektiven neuen Therapieoptionen für diese Patientenpopulation. Die Studie MM-007 ist die erste Phase III-Studie im frühen Rezidiv des Multiplen Myeloms, die die Population der Lenalidomid-vorbehandelten bzw. -refraktären Patienten ab der zweiten Therapielinie umfangreich untersucht hat und deren Studiendesign speziell auf Lenalidomid-vorbehandelte bzw. -refraktäre Patienten ausgerichtet war. Daher bildet die Studie MM-007 im Vergleich zu bisherigen Rezidivstudien zum Multiplen Myelom den therapeutischen Bedarf dieser Patientengruppe im Versorgungsalltag besser ab (Moreau et al. 2019, Richardson et al. 2019). In der Rezidivsituation konnte die Überlegenheit von Dreifach-Kombinationstherapien gegenüber Zweifach-Kombinationstherapien bereits in einer Reihe klinischer Studien gezeigt werden (Boudreault et al. 2017, Landgren et al. 2017). Mit PVd steht für Lenalidomid-</p>	<p>In der Endpunktkategorie Mortalität zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason nicht belegt.</p> <p>Im Bereich der Morbidität (Symptomatik, erhoben anhand der Messinstrumente EORTC-QLQ-C30 und EORTC-QLQ-MY20) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich des Symptoms Verstopfung zuungunsten von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, der die Gesamtaussage zur Symptomatik angesichts der vorliegenden Erkrankung und des Unterschiedes im Effektausmaß jedoch nicht ändert. Hinsichtlich der Morbidität ist ein Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason nicht belegt.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich auf Basis der</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>vorbehandelte bzw. -refraktäre Patienten nun eine wirksame neue Dreifach-Kombinationstherapie aus synergistisch wirkenden und bewährten Standardtherapien bereits ab der zweiten Therapielinie zur Verfügung.</p> <p>Aufgrund der bedeutsamen Vorteile von PVd gegenüber der zVT Vd in der Nutzendimension Mortalität sowie in der Nutzendimension Morbidität in den für die Patienten und ihre weitere Versorgung relevanten Endpunkten Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression und Gesamtansprechen, der im Studienverlauf vergleichbaren Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der durch geeignete Maßnahmen handhabbaren und mit den bekannten Sicherheitsprofilen der Wirkstoffe übereinstimmenden Nebenwirkungen zeigt sich aus Sicht von Celgene ein Zusatznutzen von PVd gegenüber der zVT. Um der kontroversen Diskussion im G-BA zu Adjustierungen des Gesamtüberlebens als auch zu den Endpunkten der Progression und des Ansprechens und den daraus folgenden Unsicherheiten in der Ergebnissicherheit und Effektstärke Rechnung zu tragen, wird insgesamt ein <b>Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</b> von PVd im Vergleich zur zVT abgeleitet.</p>	<p>Gesamtpopulation weder positive noch negative Effekte einer Behandlung mit Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.</p> <p>Bei den Nebenwirkungen zeigen sich zahlreiche und bezüglich ihrer Effektausmaße auch deutlich ausgeprägte statistisch signifikante Nachteile Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason hinsichtlich der Endpunkte schwerwiegende UE, schwere UE sowie im Bereich der spezifischen UE.</p> <p>Die beobachteten Nebenwirkungen sind für die Patienten bedeutend und im Einzelnen auch gravierend, es ist allerdings unsicher, inwieweit sie auf den deutschen Versorgungskontext unmittelbar übertragbar sind. In den Stellungnahmen von klinischen Experten wurde ausführlich und überzeugend dargelegt, dass in Deutschland von einem besonders aufmerksamen Nebenwirkungsmanagement bei der Behandlung mit Pomalidomid auszugehen ist. Dabei wurde hervorgehoben, dass sich die nachteiligen Studienergebnisse, insbesondere im Bereich der thromboembolischen, aber auch der neutropenen Nebenwirkungen, vor dem Hintergrund des in Deutschland etablierten Standards zur Vermeidung solcher Nebenwirkungen mittels prophylaktischer bzw. begleitender Medikationen, nur eingeschränkt auf den hiesigen Versorgungskontext übertragen ließen.</p> <p>Der G-BA gelangt zu der Beurteilung, dass trotz der nach den Studienergebnissen deutlichen negativen Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen die Feststellung eines „geringeren Nutzens“ in der Gesamtbewertung nicht mit der erforderlichen Sicherheit getroffen werden kann.</p> <p>In der Gesamtbewertung gelangt der G-BA somit zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib</p>

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und Dexamethason gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason nicht belegt ist.

## 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)
<p>S. 31, Zeilen 5-11</p> <p>S. 48 Zeilen 19-31</p>	<p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</i></p> <p><i>Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Ergebnisse einer explorativen Analyse (Adjustierung nach Folgetherapien) einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet. Wie in Abschnitt 2.7.4.2 gezeigt, sind diese Ergebnisse nicht verwertbar.“ (IQWiG 2019)</i></p> <p><i>„Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben wird als niedrig eingestuft. Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt wegen potenziell verzerrender Effekte durch Myelom-Folgetherapien als hoch einschätzt. Die Bewertung des pU ist nicht sachgerecht, da die eingesetzten Myelom-Folgetherapien in beiden Behandlungsgruppen Teil der Therapiestrategie sind. Da im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertungen nicht der reine</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>Therapieeffekt der Prüfintervention betrachtet wird, sondern der Effekt der Therapiestrategie, die mit dem zu prüfenden Arzneimittel beginnt (im Vergleich zu einer Therapiestrategie ohne das Arzneimittel), muss die Folgebehandlung nach dem Abbruch der Studienmedikation bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Wie aus Tabelle 12 in Abschnitt 2.3.2 hervorgeht, sind die Folgetherapien, mit denen <math>\geq 5\%</math> der Patientinnen und Patienten in der Studie MM-007 behandelt wurden, in Deutschland zugelassen. Somit ergibt sich aus dem Einsatz von Folgetherapien kein verzerrender Einfluss auf den Endpunkt Gesamtüberleben.“ (IQWiG 2019)</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Celgene widerspricht diesen Schlussfolgerungen des IQWiG.</p> <p>In onkologischen Studien ist aus ethischen Gründen nach dem Auftreten einer Krankheitsprogression die Einleitung einer von der Studienmedikation abweichende Folgetherapie üblich. Der Einfluss der Folgetherapien auf das Gesamtüberleben hängt u. a. von der Anzahl der Patienten der beiden Behandlungsgruppen, die vor dem Datenschnitt eine Folgetherapie nach Krankheitsprogression erhielten, dem Zeitpunkt des Beginns und dementsprechend der Dauer der Folgetherapie in den beiden Behandlungsgruppen ab. Die Folgetherapien nach aufgetretener Krankheitsprogression können eine Verzerrung bei der Bewertung des Gesamtüberlebens hervorrufen, insbesondere dann, wenn der Einfluss 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>Folgetherapien in beiden Behandlungsgruppen nicht balanciert ist. Wie im allgemeinen Teil dieser Stellungnahme beschrieben, umfasst das neue Anwendungsgebiet von Pomalidomid Patienten mit Multiplem Myelom ab der zweiten Therapielinie, die unter Therapie im Vergleich zu anderen onkologischen Indikationen eine lange Überlebenszeit aufweisen. Deshalb bildet im vorliegenden Fall die Analyse der Studie MM-007 zum 2. Datenschnitt die Versorgungsrealität noch nicht ab. Zudem zeigt sich, wie bereits beschrieben, zum Zeitpunkt des 1. wie auch 2. Datenschnitts eine Imbalance zwischen den Behandlungsgruppen für die Anteile der Patienten, die mindestens eine Folgetherapie erhielten, sowie für den Zeitpunkt, zu dem die Patienten mit den Folgetherapien behandelt wurden. Dies liegt darin begründet, dass Patienten im Kontrollarm aufgrund der deutlich früher auftretenden Krankheitsprogression auch deutlich früher und häufiger mindestens eine Folgetherapie erhielten als Patienten im Interventionsarm. Um für diese Verzerrung zu adjustieren und eine Projektion der Ergebnisse zum Gesamtüberleben auf die Versorgungsrealität zu erlauben, wurde eine explorative Analyse mithilfe des Two-Stage-Modells von Latimer et al. herangezogen (Latimer et al. 2018).</p> <p>Für das Two-Stage-Modell wurden basierend auf den Überlebenszeiten nach Krankheitsprogression sogenannte Beschleunigungsfaktoren berechnet, um das Gesamtüberleben der Patienten ohne die Gabe von Folgetherapien zu berechnen. Die</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>detaillierte Methodik des Two-Stage-Modells ist in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2 des Pomalidomid-Nutzenbewertungsdossiers beschrieben (Celgene GmbH 2019b).</p> <p>Um die Robustheit der Ergebnisse des Two-Stage-Modells zum Gesamtüberleben zu untersuchen, wurden für den 2. Datenschnitt der Studie MM-007 zusätzlich verschiedene Sensitivitätsanalysen durchgeführt.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>Prüfung der Robustheit hinsichtlich der Dauer zwischen Krankheitsprogression und Beginn der Folgetherapien:</u> In die Primäranalyse wurden alle Patienten eingeschlossen, die eine Krankheitsprogression hatten, unabhängig vom Zeitpunkt der Krankheitsprogression und dem Beginn der Folgetherapie. In zwei separaten Sensitivitätsanalysen wurden nur jene Patienten zur Berechnung des Beschleunigungsfaktors berücksichtigt, deren erste der Studienmedikation nachfolgende Folgetherapie innerhalb von zwei Monaten bzw. einem Monat nach Krankheitsprogression gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) eingeleitet wurde.</li> <li>2. <u>Berücksichtigung des Zusammenhangs zwischen Zensierung und Folgetherapien:</u> Für eine Ereigniszeitanalyse wird zu einem definierten Zeitpunkt untersucht, wie groß die Anzahl der Patienten ist, bei denen ein bestimmtes Ereignis aufgetreten ist (z. B. Tod), gegenüber der Anzahl der</li> </ol>	

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>Patienten, für die am Ende des Beobachtungszeitraums das Ereignis nicht beobachtet wurde. Letztere fallen dann unter die sogenannte „Zensierung“. In der Auswertung der Überlebensdaten wurden sowohl verstorbene Patienten berücksichtigt als auch jene, die noch am Leben waren und somit zensiert wurden. Um die hierdurch entstehende Abhängigkeit zwischen Zensierung und Folgetherapien zu adressieren, wurde für alle Patienten, die Folgetherapien erhalten haben, erneut beurteilt, ob eine Zensierung erfolgte. Dies erfolgte unabhängig davon, ob sie in der Primäranalyse zensiert waren oder nicht (Latimer et al. 2018).</p> <p>3. <u>Gewährleistung der Genauigkeit des Parameters für das Two-Stage-Modell mithilfe der Bootstrapping-Methode:</u> In der Primäranalyse wurde ein parametrisches Modell zur Berechnung des Beschleunigungsfaktors durchgeführt, unter der Annahme, dass der Parameter der Verteilung der Überlebenszeit bekannt ist. Um die aus dem Modell resultierende Unsicherheit zu adressieren, wurde eine Sensitivitätsanalyse mithilfe der Bootstrapping-Methode (5.000 Wiederholungen pro Studienarm) durchgeführt.</p> <p>Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt.</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>Tabelle 1: Beschleunigungsfaktoren für das Two-Stage-Modell</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie/ Studienarm</th> <th>Anzahl Patienten mit mind. einer Folgetherapie n<sup>b</sup> (%) / N</th> <th>Anzahl verstorbenen Patienten n (%)</th> <th>Gesamt- überleben (Monate, Median<sup>c</sup>); [95 %-KI]</th> <th>Beschleunigungsfaktor n [95 %-KI]<sup>d</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>MM-007 (2. Datenschnitt<sup>e</sup>)</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5">Two-Stage-Modell – Primäranalyse</td> </tr> <tr> <td>PVd (n = 281)<sup>a</sup></td> <td>134 (80,2)/ 167</td> <td>69 (51,5)</td> <td>15,77 [11,30; 23,10]</td> <td>0,31 [0,16; 0,60]</td> </tr> <tr> <td>Vd (n = 278)<sup>a</sup></td> <td>161 (84,7)/ 190</td> <td>81 (50,3)</td> <td>20,60 [16,69; 24,80]</td> <td>0,15 [0,09; 0,25]</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Two-Stage-Modell, ≤ 2 Monate zw. TTP und TTNT</td> </tr> <tr> <td>PVd (n = 281)<sup>a</sup></td> <td>60 (64,5)/ 93</td> <td>38 (63,3)</td> <td>10,15 [5,62; 19,38]</td> <td>0,46 [0,22; 0,97]</td> </tr> <tr> <td>Vd (n = 278)<sup>a</sup></td> <td>101 (77,7)/ 130</td> <td>59 (58,4)</td> <td>19,81 [14,19; 24,80]</td> <td>0,18 [0,10; 0,33]</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Two-Stage-Modell, ≤ 1 Monate zw. TTP und TTNT</td> </tr> </tbody> </table>			Studie/ Studienarm	Anzahl Patienten mit mind. einer Folgetherapie n <sup>b</sup> (%) / N	Anzahl verstorbenen Patienten n (%)	Gesamt- überleben (Monate, Median <sup>c</sup> ); [95 %-KI]	Beschleunigungsfaktor n [95 %-KI] <sup>d</sup>	<b>MM-007 (2. Datenschnitt<sup>e</sup>)</b>					Two-Stage-Modell – Primäranalyse					PVd (n = 281) <sup>a</sup>	134 (80,2)/ 167	69 (51,5)	15,77 [11,30; 23,10]	0,31 [0,16; 0,60]	Vd (n = 278) <sup>a</sup>	161 (84,7)/ 190	81 (50,3)	20,60 [16,69; 24,80]	0,15 [0,09; 0,25]	Two-Stage-Modell, ≤ 2 Monate zw. TTP und TTNT					PVd (n = 281) <sup>a</sup>	60 (64,5)/ 93	38 (63,3)	10,15 [5,62; 19,38]	0,46 [0,22; 0,97]	Vd (n = 278) <sup>a</sup>	101 (77,7)/ 130	59 (58,4)	19,81 [14,19; 24,80]	0,18 [0,10; 0,33]	Two-Stage-Modell, ≤ 1 Monate zw. TTP und TTNT				
Studie/ Studienarm	Anzahl Patienten mit mind. einer Folgetherapie n <sup>b</sup> (%) / N	Anzahl verstorbenen Patienten n (%)	Gesamt- überleben (Monate, Median <sup>c</sup> ); [95 %-KI]	Beschleunigungsfaktor n [95 %-KI] <sup>d</sup>																																											
<b>MM-007 (2. Datenschnitt<sup>e</sup>)</b>																																															
Two-Stage-Modell – Primäranalyse																																															
PVd (n = 281) <sup>a</sup>	134 (80,2)/ 167	69 (51,5)	15,77 [11,30; 23,10]	0,31 [0,16; 0,60]																																											
Vd (n = 278) <sup>a</sup>	161 (84,7)/ 190	81 (50,3)	20,60 [16,69; 24,80]	0,15 [0,09; 0,25]																																											
Two-Stage-Modell, ≤ 2 Monate zw. TTP und TTNT																																															
PVd (n = 281) <sup>a</sup>	60 (64,5)/ 93	38 (63,3)	10,15 [5,62; 19,38]	0,46 [0,22; 0,97]																																											
Vd (n = 278) <sup>a</sup>	101 (77,7)/ 130	59 (58,4)	19,81 [14,19; 24,80]	0,18 [0,10; 0,33]																																											
Two-Stage-Modell, ≤ 1 Monate zw. TTP und TTNT																																															

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>										
	PVd (n = 281) <sup>a</sup>	26 (44,1)/ 59	20 (76,9)	5,45 [2,79; 11,86]	0,83 [0,35; 2,00]						
	Vd (n = 278) <sup>a</sup>	57 (66,3)/ 86	36 (63,2)	19,09 [9,79; 24,64]	0,22 [0,11; 0,46]						
	Re-Zensierung										
	PVd (n = 281) <sup>a</sup>	134 (80,2)/ 167	69 (51,5)	15,77 [11,30; 23,10]	0,31 [0,16; 0,60]						
	Vd (n = 278) <sup>a</sup>	161 (84,7)/ 190	81 (50,3)	20,60 [16,69; 24,80]	0,15 [0,09; 0,25]						
	Bootstrapping										
	PVd (n = 281) <sup>a</sup>	134 (80,2)/ 167	69 (51,5)	16,85 [11,30; 23,10]	0,32 [0,16; 0,62]						
	Vd (n = 278) <sup>a</sup>	161 (84,7)/ 190	81 (50,3)	20,90 [17,54; 24,80]	0,15 [0,08; 0,26]						

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>a: Anzahl randomisierter Patienten (ITT-Population).            b: Anzahl Patienten mit mind. einer Folgetherapie infolge einer Krankheitsprogression.            c: Median basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung.            d: Beschleunigungsfaktor (inkl. 95 %-KI) basierend auf einem parametrischen Überlebensmodell adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime und <math>\beta</math>2-Mikroglobulinspiegel zum Zeitpunkt der Progression. Basierend auf einer Annahme der log-Normalverteilung wurden für beide Behandlungsarme separate Modelle angepasst.            e: Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt.            Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.            Quelle: (Celgene GmbH 2019c)</p> <p>Tabelle 2: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu</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)	
bewertenden Arzneimittel adjustiert mittels Two-Stage-Modell			
<b>Studie/ Studienarm</b>	<b>Anzahl verstorbener Patienten n (%)</b>	<b>Gesamtüberlebe n (Monate, Median<sup>b</sup>); [95 %-KI]</b>	<b>HR<sup>c</sup> [95 %-KI]; p-Wert<sup>d</sup></b>
<b>MM-007 (2. Datenschnitt<sup>e</sup>)</b>			
Hauptanalyse (ITT-Population)			
PVd (n = 281) <sup>a</sup>	116 (41,3)	40,54 [29,83; n. b.]	0,91 [0,70; 1,18]; 0,476
Vd (n = 278) <sup>a</sup>	126 (45,3)	30,46 [24,61; 35,94]	
Two-Stage-Modell - Primäranalyse			
PVd (n = 281) <sup>a</sup>	116 (41,3)	34,44 [23,27; n. b.]	0,66 [0,51; 0,86]; 0,002
Vd (n = 278) <sup>a</sup>	126 (45,3)	14,96 [11,11; 29,77]	
Two-Stage-Modell, ≤ 2 Monate zw. TTP und TTNT			
PVd (n = 281) <sup>a</sup>	116 (41,3)	34,99 [23,69; n. b.]	0,66 [0,51; 0,85]; 0,001
Vd (n = 278) <sup>a</sup>	126 (45,3)	15,74 [11,76; 30,13]	
Two-Stage-Modell, ≤ 1 Monate zw. TTP und TTNT			

Stellungnehmer: Celgene GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				
	PVd (n = 281) <sup>a</sup>	116 (41,3)	37,47 [26,56; 56,18.]	0,60 [0,46; 0,78]; < 0,001	
	Vd (n = 278) <sup>a</sup>	126 (45,3)	15,78 [12,62; 30,51]		
	Re-Zensierung				
	PVd (n = 281) <sup>a</sup>	65 (23,1)	n. b.	0,59 [0,39; 0,91] 0,016	
	Vd (n = 278) <sup>a</sup>	48 (17,3)	9,56 [7,83; 9,56]		
	Bootstrapping				
	PVd (n = 281) <sup>a</sup>	116 (41,3)	34,79 [23,11; 45,91]	0,65 [0,49; 0,87] < 0,004	
	Vd (n = 278) <sup>a</sup>	126 (45,3)	16,43 [11,30; 24,67]		
	a: Anzahl analysierter Patienten (ITT-Population). b: Median basierend auf Kaplan-Meier-Schätzung. c: HR basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren Alter, Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime und $\beta$ 2-Mikroglobulinspiegel bei Screening. d: p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test. e: Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Celgene GmbH 2019c)				

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>Es wurden die vier in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellten Sensitivitätsanalysen zum Two-Stage-Modell durchgeführt, deren Ergebnisse konsistent sind zu der bereits im Nutzenbewertungsdossier von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet dargestellten Primäranalyse. Die Methode ist demnach valide, um für die Verzerrung im Gesamtüberleben zu adjustieren und eine zuverlässige Aussage zum Behandlungseffekt von PVd zu treffen.</p> <p>Aus Sicht von Celgene sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie MM-007 verzerrt. Das Gesamtüberleben wurde zwar in beiden Behandlungsgruppen durch die Folgetherapie verlängert, allerdings wird in der Analyse zum 2. Datenschnitt durch die Imbalance in den Folgetherapien eine Verzerrung hervorgerufen. Deutlich wird dies im Vergleich des nicht-adjustieren mit dem adjustierten Gesamtüberlebens. Im PVd-Arm beträgt der Unterschied lediglich etwa sechs Monate (medianes Gesamtüberleben: 40,5 vs. 34,4 Monate), wohingegen sich das Gesamtüberleben im Vd-Arm nach Adjustierung für die Folgetherapien um 15 Monate auf die Hälfte reduziert (medianes Gesamtüberleben: 30,5 vs. 15,0 Monate).</p> <p>Im relevanten Anwendungsgebiet weisen Patienten unter Therapie eine lange Überlebenszeit auf, die im Rahmen einer klinischen Studie zu einem frühen Datenschnitt nicht abgebildet werden kann, da die für die finale Analyse erforderliche Anzahl an Ereignissen</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>noch nicht erreicht ist. Der für die Nutzenbewertung relevante 2. Datenschnitt der Studie MM-007 erfolgte etwa 5,5 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten. Zu diesem Zeitpunkt waren noch deutlich über 50 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen am Leben. Dies erlaubt, abweichend von der Beurteilung des IQWiG, keine abschließende Bewertung der Therapiestrategie, d. h. des tatsächlichen Behandlungseffekts in der ITT-Population. Da Patienten im Kontrollarm aufgrund der deutlich früher auftretenden Krankheitsprogression auch deutlich früher und häufiger mindestens eine Folgetherapie erhielten als Patienten im Interventionsarm, ist eine valide Aussage zum wahren Behandlungseffekt von PVd demzufolge nur nach Adjustierung der Ergebnisse möglich. Celgene ist überzeugt, dass das Two-Stage-Modell eine adäquate Methode ist, um zu bestimmen, wie lange die Patienten in beiden Behandlungsgruppen überlebt hätten, wenn die Folgetherapien balanciert sind, wie es in der Versorgungsrealität zu erwarten ist. Aufgrund der im allgemeinen Teil dieser Stellungnahme getätigten Bemerkungen zur Adjustierung des Gesamtüberlebens im Zusammenhang mit den Folgetherapien erfolgt die Ableitung des Zusatznutzens weiterhin basierend auf den Ergebnissen des Two-Stage-Modells. Nach Adjustierung war in der Primäranalyse für das Gesamtüberleben mit einem HR von 0,66 und einem mehr als doppelt so langen medianen Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil von PVd gegenüber Vd feststellbar. Um die Robustheit der Ergebnisse des</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>Two-Stage-Modells zu untersuchen, wurden die oben beschriebenen Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Da alle Sensitivitätsanalysen im Vergleich zur bereits im Nutzenbewertungsdossier dargestellten Primäranalyse konsistente Ergebnisse zeigen und den Behandlungsvorteil von PVd gegenüber Vd für das Gesamtüberleben bestätigen, ist die Robustheit der Ergebnisse der Primäranalyse nachgewiesen. Insofern liegt aus Sicht von Celgene eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer, vor, die bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden sollte.</p>	<p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie MM-007 definiert als Zeit von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Bis zum Datenschnitt vom 15. September 2018 verstarben insgesamt 242 Patienten, 116 im Interventionsarm und 126 im Vergleichsarm. Die mediane Überlebenszeit betrug im Interventionsarm 40,5 Monate und im Vergleichsarm 30,5 Monate. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio (HR): 0,91; [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,70; 1,18]; p-Wert 0,476).</p> <p>Ein Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist in der Kategorie Mortalität somit nicht belegt.</p>
S. 53, Zeilen 19-25	<p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Die Auswahl der spezifischen UEs anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen war eingeschränkt, da der pU nicht für alle häufigen SOCs und PTs</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. 34, Zeilen 21-23	<p><i>Ereigniszeitanalysen vorgelegt hat. Dies betrifft häufige UEs für die sowohl Auswertungen auf PT- als auch auf SOC-Ebene fehlen. Für die SUEs und die schweren UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) fehlen die Ereigniszeitanalysen auf SOC-Ebene, Ereigniszeitanalysen auf PT-Ebene liegen für häufige SUEs (<math>\geq 2\%</math> in mindestens einer Behandlungsgruppe) und häufige schwere UEs (<math>\geq 5\%</math>) vor.“ (IQWiG 2019).</i></p> <p><i>„Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen der Nebenwirkungen sind nicht interpretierbar, da sie nicht auf Basis von Ereigniszeitanalysen erstellt wurden. Damit können Effektmodifikationen für die Nebenwirkungen nicht bewertet werden.“ (IQWiG 2019)</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Zur Quantifizierung von unerwünschten Ereignissen können verschiedene statistische Methoden verwendet werden. Im Nutzenbewertungsdossier zu Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet wurden die expositionszeitadjustierte Inzidenzrate (Anzahl Ereignisse/Summe der Personenzeiten in Jahren), binäre Effektmaße (Odds Ratio, Risk Ratio, Risikodifferenz) und Ereigniszeitanalysen dargestellt.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Expositionszeiten in den Behandlungsgruppen der Studie MM-007 sind die binären Effektmaße in Übereinstimmung mit der Einschätzung des IQWiG</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>als potenziell hoch verzerrt anzusehen und wurden daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen (1. Datenschnitt – PVd vs. Vd: 38,3 vs. 21,4 Wochen; 2. Datenschnitt – PVd vs. Vd: 41,2 vs. 21,4 Wochen (Celgene GmbH 2019b, IQWiG 2019)). Bei den ergänzend im Nutzenbewertungsdossier dargestellten Ereigniszeitanalysen wurde die Dauer von der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses untersucht. Diese Analyseverfahren vernachlässigt allerdings die Tatsache, dass ein Ereignis im weiteren Verlauf der Studie erneut auftreten kann. Zur Berücksichtigung des Unterschiedes in der Expositionszeit wurde also die Analyse der expositionszeitadjustierten Inzidenzrate durchgeführt und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>Wie bereits im Nutzenbewertungsdossier dargelegt, handelt es sich nach Einschätzung von Celgene bei der Analyse der unerwünschten Ereignisse in Form von Inzidenzraten grundsätzlich um eine adäquate Methode um valide Angaben zur Häufigkeit unerwünschter Ereignisse zu machen, wenn sich die Expositionszeiten zwischen den Behandlungsgruppen deutlich unterscheiden, wie es in der Studie MM-007 der Fall ist. Diese Analyse wurde auch von der EMA im Zulassungsprozess herangezogen und für die Bewertung des Sicherheitsprofils verwendet (EMA 2019).</p> <p>Um den Anmerkungen des IQWiG Rechnung zu tragen, wurden</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>aus Transparenzgründen zusätzlich zu den Darstellungen in Modul 4 des Nutzenbewertungs dossiers von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet die Ergebnisse folgender Ereigniszeitanalysen auf der Ebene von Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und/oder PT durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE ≥ Grad 3 mit einer Häufigkeit von ≥ 5 % in mindestens einer Behandlungsgruppe auf SOC-Ebene</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von ≥ 2 % in mindestens einer Behandlungsgruppe auf SOC-Ebene</li> <li>• Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 5 auf SOC- und PT-Ebene</li> </ul> <p>Die Ergebnisse der ergänzten Ereigniszeitanalysen für die oben genannten Endpunkte sind insgesamt konsistent zu den Ergebnissen der expositionszeitadjustierten Inzidenzrate, wie in Modul 4 dargestellt. Ein Unterschied zuungunsten von PVd zeigte sich zum 2. Datenschnitt bei den spezifischen schweren unerwünschten Ereignissen Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Infektionen und Infestationen.</p> <p>Zusätzlich wurden für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE</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>Grad <math>\geq 3</math> und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse für folgende Subgruppen Ereigniszeitanalysen berechnet (Celgene GmbH 2019c):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geschlecht</li> <li>• Alter</li> <li>• Herkunft</li> <li>• Anzahl vorausgegangener Myelom-Therapieregime</li> <li>• International Staging System-Stadium</li> <li>• Vorausgegangene Stammzelltransplantation</li> </ul> <p>Aus den Ergebnissen der ergänzten Subgruppenanalysen auf Basis der Ereigniszeiten für die oben genannten Endpunkte lässt sich keine Effektmodifikation durch eine der untersuchten Subgruppen ableiten. Zusammenfassend ergeben sich daher aus Sicht von Celgene aus den Subgruppenanalysen keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.</p>	
S. 8, Zeilen 9-20	<p><u><b>IQWiG-Nutzenbewertung:</b></u></p> <p><i>„Für den Endpunkt venöses thromboembolisches Ereignis (SMQ, UE) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason.“</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Für den Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grade <math>\geq 3</math>]) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason. Für den Endpunkt ist trotz des hohen Verzerrungspotenzials eine hohe Aussagesicherheit gegeben, da ein Effekt in der vorliegenden Größenordnung nicht allein durch unterschiedliche Beobachtungsdauern in den Behandlungsarmen zu erklären ist. Zudem tritt der Effekt bereits früh im Studienverlauf auf. Daher wird für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason abgeleitet.“ (IQWiG 2019)</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>PVd wurde im Mai 2019 für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen, das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis wurde durch die EMA anerkannt (EMA 2019). Pomalidomid ist seit dem Jahr 2013 für die Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms zugelassen und hat sich in Kombination mit Dexamethason im deutschen Versorgungsalltag als wirksames und verträgliches Regime bewährt. Das Sicherheitsprofil von Pomalidomid ist bekannt und mit geeigneten Maßnahmen gut handhabbar.</p> <p>Da es sich bei der Dreifach-Kombinationstherapie PVd um eine Add-on Therapie im Vergleich zum Komparator Vd handelt, ist es nicht unerwartet, dass sich neben den Vorteilen in der Wirksamkeit</p>	<p>In der Gesamtbetrachtung zeigen sich bei den Nebenwirkungen zahlreiche und bezüglich ihrer Effektausmaße deutlich ausgeprägte, statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.</p> <p>So lag in der Studie MM-007 zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts das Risiko der Patienten im Interventionsarm ein SUE zu erfahren um 28 % höher als im Vergleichsarm. Im Median trat ein SUE im Interventionsarm 12,8 Monate früher auf als im Vergleichsarm.</p> <p>Bezüglich des Auftretens schwerer UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) war das Risiko im Interventionsarm um 56 % höher. Im Median trat ein</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>auch Nachteile in den unerwünschten Ereignissen zeigten. Allerdings blieb in der Studie MM-007 die Lebensqualität der Patienten davon unbeeinflusst, es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Auch die Rate der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse war nicht statistisch signifikant unterschiedlich.</p> <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse, darunter Neutropenie:</u></p> <p>Das häufigste schwere unerwünschte Ereignis auf PT-Ebene ist Neutropenie, die aus Sicht von Celgene aus den folgenden Gründen im Vergleich zur zVT keinen größeren Schaden abbildet:</p> <p>Neutropenie ist ein bekanntes, unter der Anwendung von IMiDs® auftretendes hämatologisches unerwünschtes Ereignis, das durch die behandelnden Hämatologen mit Hilfe von Dosisunterbrechungen/-reduzierungen und/oder der Gabe von Wachstumsfaktoren gut handhabbar ist. In der Studie MM-007 war die Häufigkeit des Auftretens einer Neutropenie mit CTCAE ≥ Grad 3 innerhalb der ersten beiden Behandlungszyklen am größten und nahm in den weiteren Behandlungszyklen ab (Celgene GmbH 2019c). Bei 26,6 % der Patienten im PVD-Arm führte eine Neutropenie zur Unterbrechung von Pomalidomid (Celgene Europe B.V. 2019b). Diese dauerte bei Neutropenien mit CTCAE ≥ Grad 3 im Median sieben Tage (Celgene GmbH 2019c). Lediglich bei einem Patienten (0,4 %) im PVD-Arm führte eine Neutropenie zum Abbruch der Pomalidomid-Behandlung (Celgene</p>	<p>schweres UE hier 0,9 Monate früher auf. Im Detail zeigen sich zahlreiche, teilweise gravierende Nachteile im Bereich der spezifischen UE. Hierbei wird insbesondere den venösen thromboembolischen Ereignissen (ca. 12 % der Patienten im Interventionsarm vs. ca. 3 % der Patienten im Vergleichsarm) und Neutropenien (ca. 45 % der Patienten im Interventionsarm vs. ca. 9 % der Patienten im Vergleichsarm) ein hoher Stellenwert beigemessen. Dies liegt darin begründet, dass trotz der in der Studie MM-007 erlaubten bzw. teilweise vorgeschriebenen, fachinformationskonform durchgeführten Begleitmaßnahmen zur Vermeidung von venösen thromboembolischen Ereignissen und Neutropenien bzw. der jeweiligen Folgekomplikationen (Lungenembolie, Infektionen, febrile Episoden), die genannten Ereignisse im Interventionsarm sehr häufig aufgetreten sind.</p> <p>Die beobachteten Nebenwirkungen sind für die Patienten bedeutend und im Einzelnen auch gravierend, es ist allerdings unsicher, inwieweit sie auf den deutschen Versorgungskontext unmittelbar übertragbar sind. In den Stellungnahmen von klinischen Experten wurde ausführlich und überzeugend dargelegt, dass in Deutschland von einem besonders aufmerksamen Nebenwirkungsmanagement auszugehen ist, welches auf umfangreichen Erkenntnissen zu dem Wirkstoff Lenalidomid (dieselbe Wirkstoffklasse) sowie der Anwendung konkret des Wirkstoffes Pomalidomid in dessen Anwendungsgebiet der ‚Drittlinie‘ des rezidivierten oder refraktären multiplen Myeloms</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>Europe B.V. 2019b). Es gab in beiden Behandlungsgruppen keine Todesfälle aufgrund von Neutropenien (Celgene Europe B.V. 2019b). Eine höhergradige Neutropenie (CTCAE ≥ Grad 3) kann mit einer erhöhten Infektanfälligkeit verbunden sein oder zur Ausbildung einer febrilen Neutropenie als für den Patienten schwere Komplikation führen. In der Studie MM-007 gingen Neutropenien insgesamt selten mit einer Infektion mit CTCAE ≥ Grad 3 einher (PVd vs. Vd: 11,5 vs. 11,1 %) (Celgene Europe B.V. 2019b). Der Anteil der Patienten mit einer febrilen Neutropenie mit CTCAE ≥ Grad 3 (PVd vs. Vd: 3,2 vs. 0,0 %) bzw. einer schwerwiegenden febrilen Neutropenie war zum 2. Datenschnitt niedrig (PVd vs. Vd: 1,8 vs. 0,0 %) (Celgene Europe B.V. 2019b). Febrile Neutropenien traten vorwiegend in den ersten zwei Zyklen auf und nahmen im Verlauf der Studie ab (Celgene GmbH 2019c). Aus der Sicht von Celgene waren Neutropenien mit CTCAE ≥ Grad 3 daher in der Studie MM-007 gut handhabbar und beeinträchtigten weder die Lebensqualität noch den Therapieverlauf.</p>	<p>beruht.</p> <p>Hinsichtlich der zu den gravierenden Nebenwirkungen zählenden venösen thromboembolischen Ereignisse war im Studienprotokoll bei Patienten mit erhöhtem Risiko eine Thromboseprophylaxe vorgesehen, deren Festlegung im Ermessen der Studienärzte lag. Nach Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers erhielten 70 % der Patienten eine Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure (ASS). In Anbetracht der im Interventionsarm im Vergleich zum Vergleichsarm in der Studie MM-007 aufgetretenen, erhöhten Rate an venösen thromboembolischen Ereignissen und Lungenembolien erscheint es unsicher, ob in allen Fällen eine leitliniengerechte<sup>1 2</sup> an das individuelle Thromboserisiko angepasste Thromboseprophylaxe erfolgte. In diesem Zusammenhang haben die Stellungnehmer hervorgehoben, dass sich die nachteiligen Studienergebnisse, insbesondere im Bereich der thromboembolischen aber auch der neutropenen Nebenwirkungen vor dem Hintergrund des in Deutschland etablierten Standards zur Vermeidung solcher Nebenwirkungen mittels prophylaktischer bzw.</p>

<sup>1</sup> IMWG Guidelines for the Prevention of Thalidomide and Lenalidomide-Associated Thrombosis in Myeloma. URL: <https://www.myeloma.org/resource-library/imwg-guidelines-prevention-thalidomide-lenalidomide-associated-thrombosis-myeloma>

<sup>2</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1.2019 — February 28, 2019. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/vte.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf).

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><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse:</u></p> <p>Basierend auf der expositionszeitadjustierten Inzidenzrate zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Diese traten im PVd-Arm zwar früher auf als im Vd-Arm, dennoch ergab sich im gesamten Verlauf der Behandlung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.</p> <p><u>Spezifische unerwünschte Ereignisse – venöses thromboembolisches Ereignis:</u></p> <p>Aus Sicht von Celgene wird aus den folgenden Gründen im Vergleich zur zVT durch das unerwünschte Ereignis venöses thromboembolisches Ereignis kein größerer Schaden abgebildet:</p> <p>Aufgrund des bekannten Risikos für venöse thromboembolische Ereignisse unter Pomalidomid war laut Studienprotokoll eine Thromboseprophylaxe für alle Patienten im PVd-Arm vorgeschrieben. Die Art der Prophylaxe lag im Ermessen des Prüfarztes. In der Studie MM-007 wurde zudem ein regelmäßiges klinisches Monitoring der Patienten für Anzeichen bzw. Symptome von venösen thromboembolischen Ereignissen durchgeführt. Die Rate venöser thromboembolischer Ereignisse von besonderem Interesse mit einem CTCAE ≥ Grad 3 war mit 5,4 % im PVd-Arm und 0,7 % im Vd-Arm insgesamt niedrig (Celgene Europe B.V. 2019b). Die Ereignisse traten am häufigsten in den ersten fünf</p>	<p>begleitender Medikationen, nur eingeschränkt auf den hiesigen Versorgungskontext übertragen ließen.</p> <p>Das Risiko für das Auftreten der beobachteten Nebenwirkungen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason kann laut der von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Einschätzung durch geeignete prophylaktische Maßnahmen vermindert werden. Dies entspricht auch der Beurteilung der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) im EPAR.</p> <p>In der vorliegenden Bewertung wird zudem berücksichtigt, dass keine Unterschiede bei den Therapieabbrüchen aufgrund von unerwünschten Ereignissen vorliegen.</p> <p>Dies alles rechtfertigt die Beurteilung des G-BA, dass trotz der nach den Studienergebnissen deutlichen negativen Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen die Feststellung eines „geringeren Nutzens“ in der Gesamtbewertung nicht mit der erforderlichen Sicherheit getroffen werden kann.</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>Zyklen auf (Celgene GmbH 2019c).</p> <p>Venöse thromboembolische Ereignisse führten im PVD-Arm nur selten zum Abbruch der Behandlung mit Pomalidomid (1,8 %) (Celgene Europe B.V. 2019b). In keinem der beiden Studienarme führte diese Art von unerwünschtem Ereignis zum Tod (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b).</p> <p>Gemäß Fachinformation von Pomalidomid sind Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolien, einschließlich einer Thrombose in der Vorgeschichte, engmaschig zu überwachen (Celgene Europe B.V. 2019a). Sofern nicht kontraindiziert, wird eine Antikoagulationstherapie empfohlen (z. B. Acetylsalicylsäure, Warfarin, Heparin oder Clopidogrel), insbesondere bei Patienten mit zusätzlichen thrombotischen Risikofaktoren. Die Entscheidung für Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe sollte nach sorgfältiger Beurteilung der Risikofaktoren des individuellen Patienten getroffen werden (Celgene Europe B.V. 2019a). Bei Patienten, bei denen unter der Behandlung mit Pomalidomid ein venöses thromboembolisches Ereignis auftritt, sollte die Behandlung vorübergehend unterbrochen und eine Behandlung mit Antikoagulanzen initiiert werden (Dimopoulos et al. 2014a). Die Behandlung kann meist innerhalb weniger Wochen wieder aufgenommen werden (Dimopoulos et al. 2014a).</p> <p>Aus der Sicht von Celgene waren venöse thromboembolische Ereignisse mit geeigneter Prophylaxe gut handhabbar und</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>beeinträchtigten weder die Lebensqualität noch den Therapieverlauf.</p> <p>Celgene schlägt vor, den geringeren Nutzen auf der Basis der Sicherheitsparameter zu korrigieren. Es gibt keinen Hinweis auf einen größeren oder geringeren Nutzen.</p>	
S. 51, Zeilen 1-6	<p><u><b>IQWiG-Nutzenbewertung:</b></u></p> <p><i>„[...] Die Bestimmung der Progression erfolgte gemäß den Kriterien der internationalen Myelom-Arbeitsgruppe (IMWG [14]) und den Kriterien der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT [15]). Diese Kriterien basieren ausschließlich auf Laboruntersuchungen und bildgebenden Verfahren, jedoch nicht auf Symptomen. Das PFS und die Zeit bis zur Krankheitsprogression aus der Studie MM-007 sind daher nicht patientenrelevant.“ (IQWiG 2019)</i></p> <p><u><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></u></p> <p>In der Studie MM-007 zeigte sich für das Progressionsfreie Überleben zu beiden Datenschnitten eine signifikante Überlegenheit der Dreifach-Kombinationstherapie Pvd gegenüber Vd. Die Patienten im Pvd-Arm wiesen eine langanhaltende Krankheitsfreiheit gekennzeichnet durch ein signifikant verlängertes Progressionsfreies Überleben (Pvd vs. Vd: 11,2 vs. 7,1 Monate, HR [95 %-KI]: 0,61 [0,49; 0,77]) sowie eine signifikant verlängerte</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 Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels</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>Zeit bis zur Progression (PVd vs. Vd: 13,1 vs. 7,8 Monate, HR [95 %-KI]: 0,57 [0,45; 0,72]) auf (Celgene GmbH 2019b).</p> <p>Gemäß der Überzeugung von Celgene handelt es sich beim Progressionsfreien Überleben und der Zeit bis zur Progression in der Indikation Multiples Myelom um patientenrelevante Endpunkte.</p> <p>Im gesamten Feld der Onkologie wird das Progressionsfreie Überleben in klinischen Studien als wesentlicher Endpunkt verwendet und von Zulassungsbehörden und Fachgesellschaften als relevant angesehen (DGHO 2013, EMA 2017, FDA 2018). Experten der IMWG sowie deutsche Therapiehandbücher bezeichnen das Progressionsfreie Überleben als Endpunkt der Wahl zur Bestimmung der Wirksamkeit einer Therapie bei fortgeschrittenem, refraktärem Multiplen Myelom (Anderson et al. 2008, Schmidt et al. 2013, EMA 2017, Straka et al. 2017b).</p> <p>Aus der Literatur ist zudem bekannt, dass eine möglichst lange Verzögerung der Krankheitsprogression ein patientenrelevantes Therapieziel ist, da es die Morbidität der Patienten senkt und damit die Lebensqualität der Patienten bewahrt oder verbessert (Smith et al. 2006, San-Miguel et al. 2011, Dimopoulos et al. 2014b, Kyriakou et al. 2015). Das Versagen der Therapie und die daraus resultierende Progression stellt daher für den Patienten ein negatives Ereignis mit direkt spürbaren Folgen dar. Das Ereignis ist für den betroffenen Patienten beispielsweise verbunden mit der Entstehung neuer oder der Vergrößerung bereits bestehender</p>	<p>laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind diesbezüglich relevant um Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität der Patienten zu evaluieren, die mit dem Ereignis einer laborparametrisch, bildgebend bzw. hämatologisch bestimmten Krankheitsprogression assoziiert werden.</p> <p>Die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keine diesbezüglich relevanten Veränderungen auf. Allerdings wurden die entsprechenden Endpunkte in der Studie nur bis zur Progression erhoben und erlauben daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression. Um etwaige Auswirkungen einer laborparametrisch, bildgebend oder hämatologisch bestimmten Progression auf die krankheitsspezifische Symptomatik und Lebensqualität beurteilen zu können, sind belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des Progressionsereignisses erforderlich.</p> <p>Zudem geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die</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>Knochenläsionen und/oder einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark, wodurch nicht nur das Immunsystem geschwächt wird, sondern ebenfalls anämie-bedingte Symptome auftreten können. Darüber hinaus ist ein Rezidiv in der Regel mit zunehmenden Endorganschäden und einer verkürzten Gesamtüberlebenszeit assoziiert (Dimopoulos et al. 2015, Agarwal et al. 2017). Aus Hulin et al. geht zudem hervor, dass jede weitere Krankheitsprogression für die Patienten mit einer stärkeren Verzweiflung, Hoffnungslosigkeit und Depression verbunden ist, insbesondere da sie realisieren, dass nach und nach alle möglichen Therapieregime ausgeschöpft sind, aber die Erkrankung nicht mehr ausreichend kontrolliert wird (Hulin et al. 2017). Die mit einem Rezidiv einhergehende zeitliche Belastung für den Patienten durch Kontrolluntersuchungen in einer Praxis oder im Krankenhaus schränkt den Alltag der Patienten ein (Hulin et al. 2017). Eine Folgetherapie wird initiiert, wenn ein Patient aufgrund seiner Symptomlast therapiebedürftig ist. Mit jedem Therapiewechsel wird eine weitere Therapieoption ausgeschöpft. Die Rezidive treten im Verlauf der Erkrankung in immer kürzeren Abständen auf. Zudem stellen mögliche kumulative Toxizitäten eine größer werdende Herausforderung dar.</p> <p>Insgesamt sind damit das Progressionsfreie Überleben und die Zeit bis zur Krankheitsprogression im klinischen Alltag für Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom wichtige</p>	<p>unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason statistisch signifikante Verlängerung des PFS (Krankheitsprogression nach IMWG-Kriterien) mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.</p> <p>Inwieweit sich das vorliegend unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason verlängerte PFS auch in ein verlängertes Überleben umsetzt, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden – die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben steht noch aus.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</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)
	patientenrelevante Therapieziele.	
S. 51, Zeilen 11-14	<p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Die vom pU herangezogenen Kriterien für das Ansprechen in der Studie MM-007 beruhen wie die Endpunkte zur Progression auf den Kriterien der IMWG [14] und der EBMT [15]. Da diese Kriterien keine Symptome erfassen, und der pU keine Surrogatvalidierung vorlegt, wird auch der Endpunkt Ansprechen nicht eingeschlossen.“</i> (IQWiG 2019)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Behandlung von Lenalidomid-vorbehandelten Myelom-Patienten mit PVd geht gegenüber Vd mit einer signifikanten Verbesserung des Gesamtansprechens einher. Das Gesamtansprechen gemäß IMWG-Kriterien war zum 1. Datenschnitt im PVd-Arm mit 82,2 % der Patienten signifikant höher als im Vd-Arm mit 50,0 % der Patienten (RR [95 %-KI]: 1,57 [1,39; 1,77]) (Celgene GmbH 2019b). Ein stringentes komplettes (sCR), ein komplettes (CR) oder ein sehr gutes partielles Ansprechen (VGPR) wurde unter PVd im Vergleich zu Vd deutlich häufiger erreicht (sCR [PVd vs. Vd]: 3,2 vs. 0,7 %; CR [PVd vs. Vd]: 12,5 vs. 3,2 %; VGPR [PVd vs. Vd]: 37,0 vs. 14,4 %) (Celgene GmbH 2019b). Die Patienten im PVd-Arm sprachen zudem statistisch signifikant schneller auf die Therapie an als Patienten im Vd-Arm (PVd vs. Vd: 0,9 vs. 1,4 Monate;</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>p-Wert &lt; 0,001) (Celgene GmbH 2019b). Die Ergebnisse der Analysen des Ansprechens zum 2. Datenschnitt bestätigen den Vorteil von PVd bezüglich des Ansprechens, der sich in den Analysen des 1. Datenschnitts zeigte.</p> <p>Gemäß der Überzeugung von Celgene handelt es sich beim Ansprechen in der Indikation Multiples Myelom um einen patientenrelevanten Endpunkt.</p> <p>Studiendaten zeigen, dass eine tiefgehende Remission mit einer verbesserten Prognose für das Gesamtüberleben einhergeht (Anderson et al. 2008, Niesvizky et al. 2008, Chanan-Khan et al. 2010, Harousseau et al. 2010, Lonial et al. 2014, Lahuerta et al. 2017, Straka et al. 2017a). Im Versorgungsalltag bedeutet ein Ansprechen auf die Therapie, dass die Erkrankung durch das verwendete Regime hinreichend kontrolliert wird und vorerst kein Therapiewechsel notwendig ist. Ein Ansprechen auf die Therapie ist daher patientenrelevant.</p>	
S. 4, Zeilen 23-29	<p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Die Studienbehandlung entspricht weitgehend den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation für Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason. Die wichtigste Abweichung liegt im Bortezomib + Dexamethason-Arm vor, da die Behandlung mit Bortezomib nicht nach der in der Fachinformation für Bortezomib empfohlenen maximalen Anzahl von 8 Zyklen beendet wurde. Darüber hinaus</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. 6, Zeilen 12-14	<p><i>erhielten im Bortezomib + Dexamethason-Arm die Patientinnen und Patienten im Alter von &gt; 75 Jahren 10 mg/Tag Dexamethason und nicht die in der Fachinformation für Bortezomib empfohlenen 20 mg/Tag.“ (IQWiG 2019)</i></p> <p><i>„Die Aussagesicherheit der Studie ist zudem wegen der beschriebenen Unsicherheit aufgrund der Bortezomib-Anwendung und der reduzierten Dexamethason-Dosis im Vergleichsarm verringert.“ (IQWiG 2019)</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Dosierung von Bortezomib in der Studie MM-007 basiert auf der Dosisfindungsstudie MM-005, die wie die Studie MM-007, ursprünglich nur als Studie in den USA geplant wurde. Die Studie MM-007 war eine sogenannte Post-Marketing-Anforderung der Zulassung von Pomalidomid durch die Food and Drug Administration in den USA (Pomalyst®). Die Dosierung von Bortezomib entspricht daher der US-Produktinformation (Millennium Pharmaceuticals Inc. 0000), die eine Gabe von Bortezomib auch über die in der deutschen Fachinformation empfohlene maximale Anzahl von acht Zyklen hinaus erlaubt. Aus Gründen der Vergleichbarkeit zwischen den Studienarmen wurde daher die Therapie mit Bortezomib, wie auch schon im Kontrollarm der Zulassungsstudie von Carfilzomib im Rezidiv (ENDEAVOR), bis zur Progression verabreicht (Dimopoulos et al. 2016a, Richardson et al. 2019). Hierbei wurde ein Regime gewählt, das sich an der</p>	<p>In der Studie MM-007 war im Kontrollarm auch über acht Zyklen hinaus eine Weiterführung der Therapie mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason möglich. Gemäß Fachinformation von Bortezomib können vorbehandelte Patienten, die nach vier Behandlungszyklen mit Bortezomib in Kombination mit Dexamethason ein Ansprechen oder eine Stabilisierung der Erkrankung erreichen, diese Kombination jedoch nur für maximal vier weitere Behandlungszyklen erhalten.</p> <p>Daneben wurde Dexamethason im Kontrollarm der Studie MM-007 bei Patienten mit einem Alter von über 75 Jahren in einer Dosis von 10 mg pro Tag statt der in der Fachinformation von Bortezomib angegebenen Dosierung von 20 mg pro Tag verabreicht.</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>US-Zulassung orientiert, um den Vergleich mit einem etablierten Therapiestandard zu gewährleisten. Die Gabe von Bortezomib über mehr als acht Zyklen wurde bereits ausführlich in der mündlichen Anhörung von Carfilzomib diskutiert. Die fehlende Terminierung der Bortezomib-Therapie nach acht Zyklen führt zu einer Aufwertung des Vergleichsarms und ermöglicht zudem einen validen Vergleich der beiden Behandlungsgruppen (G-BA 2018c). Wie von Sonneveld et al publiziert, resultiert die Gabe einer Bortezomib-Erhaltungstherapie in einer Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Patienten mit Multiplem Myelom (Sonneveld et al. 2012). Eine Fortführung der Therapie mit Bortezomib über acht Zyklen hinaus wird inzwischen von den Fachgesellschaften als wesentliches Therapieprinzip in der Behandlung des Multiplen Myeloms angesehen (DGHO 2017).</p> <p>In der Studie MM-007 erfolgte die Therapie in beiden Behandlungsgruppen bis zum Auftreten der Krankheitsprogression oder nicht tolerierbarer Toxizität. Im Median wurde Bortezomib in der Studie zu beiden Datenschnitten in der Gesamtstudienpopulation über acht Zyklen gegeben. Im Kontrollarm lag die mediane Anzahl der Bortezomib-Behandlungszyklen bei 7,0 (1. Datenschnitt: [PVd vs. Vd: 10,0 vs. 7,0 Zyklen], 2. Datenschnitt: [PVd vs. Vd: 11,0 vs. 7,0 Zyklen]) (Celgene Europe B.V. 2018, Celgene Europe B.V. 2019b).</p> <p>Die Dosierung und Altersadaption von Dexamethason wurde</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>entsprechend der Dosisfindungsstudie MM-005 gewählt, Patienten im Alter von 75 Jahren oder jünger bekamen 20 mg Dexamethason, Patienten über 75 Jahre 10 mg Dexamethason pro Behandlungstag. Diese altersabhängige Dosierung erfolgte in beiden Studienarmen einheitlich, sodass die Ergebnisse des Pvd- und des Vd-Arms gut vergleichbar sind. Insgesamt waren 466 Studienteilnehmer der Studie MM-007 im Alter von 75 Jahren oder jünger und erhielten damit die in der Fachinformation für Bortezomib empfohlene Dosierung für Dexamethason von 20 mg pro Behandlungstag. Dies entspricht einem Anteil der Studienteilnehmer mit fachinformationskonformer Dexamethason-Gabe an der ITT-Population von 83,4 % (Celgene Europe B.V. 2018). Somit ist die Anzahl der Patienten, bei denen von den Vorgaben der Fachinformation von Bortezomib im Vd-Arm hinsichtlich der Höhe der Dexamethason-Dosierung abgewichen wurde als geringfügig anzusehen.</p> <p>Aus Sicht von Celgene ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie MM-007 durch eine mögliche Bortezomib-Gabe über acht Zyklen hinaus und die geringfügige Abweichung der Dexamethason-Dosierung für Patienten, die älter als 75 Jahre sind, nicht maßgeblich beeinflusst werden und eine Interpretierbarkeit der Studie uneingeschränkt gegeben ist. Dies wird durch die ausführliche Diskussion der Bortezomib-Dosierungen in der mündlichen Anhörung von Carfilzomib, den Ausführungen der Fachgesellschaften und der daraus resultierenden Akzeptanz 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)
	ENDEAVOR-Studie bei der Nutzenbewertung von Carfilzomib untermauert. Aus diesen Gründen sieht Celgene die Aussagesicherheit der Studie entgegen dem IQWiG als nicht verringert an.	
S. 62 Zeilen 34-38	<p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p><i>„Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist aufgrund des ermittelten Anteilswerts aus der Sekundärdatenanalyse mit Unsicherheit verbunden und tendenziell unterschätzt. Zudem ist sowohl die Patientengruppe, die länger als 5 Jahre erkrankt ist, als auch diejenige, die mit SMM progredient und therapiebedürftig wird, nicht ausreichend in der GKV-Zielpopulation berücksichtigt.“ (IQWiG 2019)</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Da aktuell keine Datenquelle zur Verfügung steht, die die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in der Zielpopulation von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet quantifiziert, wurde diese unter Verwendung valider Datenquellen und einer Sekundärdatenanalyse hergeleitet. Laut Nutzenbewertung des IQWiG ist die Herleitung nachvollziehbar dargestellt, weist aber methodische Aspekte auf, die zur Unsicherheit führen und daher kritisch anzusehen sind. Zu den als kritisch angesehenen Aspekten der Herleitungsschritte 1-3 und 5 wird im Folgenden Stellung genommen.</p>	Dem Beschluss werden bezüglich der Patientenzahlen die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Das Vorgehen des pharmazeutischen Unternehmers ist rechnerisch nachvollziehbar. Insgesamt wird dennoch davon ausgegangen, dass es sich bei der angegebenen Patientenzahl um eine Unterschätzung handelt. Dies ist insbesondere in der vom pharmazeutischen Unternehmer zur Herleitung des Anteils der Patienten mit multiplem Myelom mit mindestens einer Vortherapie, darunter Lenalidomid, verwendeten Sekundärdatenanalyse begründet, bei der einige der getroffenen

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>Schritte zur Herleitung der GKV-Zielpopulation:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten mit Diagnose ICD-10-Code-C90</li> <li>2. Patienten mit Diagnose ICD-10-Code-C90.0</li> <li>3. Patienten mit therapiebedürftigem Multiplem Myelom</li> <li>4. GKV-Patienten mit therapiebedürftigem Multiplem Myelom</li> <li>5. GKV-Patienten mit therapiebedürftigem Multiplem Myelom und mindestens einer Lenalidomid-haltigen Vortherapie</li> </ol> <p>Zu Schritt 1 und 2</p> <p>Die allgemeine Strategie zur Ermittlung der Anzahl der Patienten in der GKV-Zielpopulation von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet berücksichtigt die vorherigen Beschlüsse des G-BA zum Multiplen Myelom nach mindestens einer Therapie (G-BA 2016b, G-BA 2018b, G-BA 2018a). Basierend auf dem bereits vom G-BA akzeptierten Vorgehen stützt sich die Grundgesamtheit der Patienten mit Multiplem Myelom auf die 5-Jahresprävalenz der Patienten mit einer Diagnose ICD-10-Code-C90 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10). In diesem speziellen Fall handelt es sich um die 5-Jahresprävalenz aus dem Jahr 2014 aus dem aktuellen Bericht des Robert Koch-Instituts (Celgene GmbH 2019a). Diese wurde auf das Jahr 2019 projiziert, indem mithilfe einer Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten eine mittlere jährliche Steigerungsrate berechnet wurde und diese als Grundlage in</p>	<p>Annahmen (beispielsweise eine abweichende Zugrundenahme der Anzahl von Verordnungen zur Identifikation von Patienten mit multiplem Myelom und solchen die mit Lenalidomid vorbehandelt sind) zu einer tendenziellen Unterschätzung der Zielpopulation führen. Das der vom pharmazeutischen Unternehmer im Ergebnis der Sekundärdatenanalyse verwendete Anteilswert für Patienten mit multiplem Myelom mit mindestens einer Vortherapie, darunter Lenalidomid, sehr niedrig angesetzt erscheint, entspricht auch der von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren vorgebrachten Einschätzung.</p> <p>Daneben sind die im Rahmen der Sekundärdatenanalyse vorgenommenen Annahmen und Kriterien teilweise nicht nachvollziehbar bzw. bewertbar, sodass die angegebenen Zahlen mit weiteren Unsicherheiten verbunden sind.</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>Schritt 1 der Herleitung herangezogen wurde (Celgene GmbH 2019a). Zur Berücksichtigung der Unsicherheit bei der Prognose der 5-Jahresprävalenz wurde, wie in Modul 3 des Nutzenbewertungsdossiers beschrieben, das Clopper-Pearson-Intervall bestimmt.</p> <p>Zu Schritt 3</p> <p>Dem symptomatischen Multiplen Myelom geht gemeinhin eine Erkrankungsphase voraus, die Phase des schwelenden Multiplen Myeloms bzw. SMM (Smouldering Multiple Myeloma), in der die Erkrankung bereits als Myelom eingestuft wird, aber noch keine Symptome verursacht (Palumbo et al. 2014, Moreau et al. 2017, DGHO 2018). Leitliniengemäß sind SMM-Patienten nicht therapiebedürftig, sofern kein hohes Risiko für einen baldigen Progress zum symptomatischen Myelom besteht (Rajkumar et al. 2014). Neueren Schätzungen zufolge fallen etwa 10 % der SMM-Patienten in diese Kategorie der Ultrahochrisiko-SMM-Patienten (Lakshman et al. 2018).</p> <p>Um die Anzahl therapiebedürftiger Patienten mit Multiplem Myelom zu ermitteln, wurden Patienten mit SMM in der Herleitung von der Population abgezogen. Unter Verweis auf das Nutzenbewertungsdossier zu Pomalidomid aus dem Jahr 2015 wurde dieser Anteil von SMM-Patienten mit 11,5 % und 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)
	<p>Spanne von 8-15 % quantifiziert (Celgene GmbH 2015). Da der Anteil an Ultrahochrisiko-SMM-Patienten an der Anzahl aller SMM-Patienten nur sehr gering ist, wurden diese in der Berechnung vernachlässigt (Celgene GmbH 2019a). Aus Sicht von Celgene ist die damit verbundene Unsicherheit bereits durch die im Nutzenbewertungsdossier angesetzte Spanne des Anteils der Patienten mit SMM von 8-15 % hinreichend berücksichtigt.</p> <p>Zu Schritt 5</p> <p>Im letzten Schritt der Herleitung wurde zur Bestimmung der Patienten, die bereits mit einem Lenalidomid-haltigen Regime behandelt wurden, eine Sekundärdatenanalyse herangezogen, da nach händischer Literaturrecherche keine öffentlich zugänglichen Daten zum Anteilswert dieser Patienten vorliegen. Die Kriterien zur Identifikation dieser Patienten wurden unter Berücksichtigung der aktuell in der Indikation gültigen Leitlinien, der Fachinformationen der in der Indikation zugelassenen Arzneimitteln und den Einschlusskriterien der Studie MM-007 aufgestellt und transparent in dem dazugehörigen Bericht beschrieben (Navi4Healthcare GmbH 2019). Mögliche Unsicherheiten der Sekundärdatenanalyse wurden berücksichtigt und diskutiert. Aus Sicht von Celgene handelt es sich um eine valide Analyse zur Quantifizierung von Patienten mit Multiplem Myelom, die bereits eine Lenalidomid-Vorbehandlung aufweisen.</p> <p>Celgene stimmt zu, dass die Herleitung der Anzahl der Patienten in</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>der GKV-Zielpopulation von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet insgesamt mit einer gewissen Unsicherheit verbunden ist. Die Vorgehensweise bei der Herleitung der GKV-Zielpopulation wurde in Modul 3 des Nutzenbewertungsdossiers im Detail erläutert und entsprechende Unsicherheiten diskutiert. Zudem wurden diese durch die Angabe von Spannen bzw. der Berechnung des Clopper-Pearson-Intervalls, welches die Unter- und Obergrenze zu einem Konfidenzniveau von 95 % angibt, adressiert.</p>	
<p>S. 65 Zeilen 12-16</p>	<p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u>  <i>„Für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, Lenalidomid plus Dexamethason, Elotuzumab, Carfilzomib sowie Daratumumab jeweils in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason setzt der pU Leistungen an, die gemäß Fachinformation nicht für die gesamte Zielpopulation notwendig sind, wie z. B. Schwangerschaftsnachweise [6,25,27-29]“ (IQWiG 2019)</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u>            Aufgrund des zu erwartenden teratogenen Effekts von Pomalidomid und Lenalidomid wurden im Risikomanagementplan beider Wirkstoffe zahlreiche Maßnahmen zur Risikominimierung definiert und durch Celgene umgesetzt. Die Implementierung des Celgene Schwangerschaftsverhütungsprogramms war bereits Teil</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 Zulassungsaufgaben. Hierin ist für gebärfähige Frauen die Durchführung von ärztlich überwachten Schwangerschaftstests vorgeschrieben (Celgene Europe B.V. 2019d, Celgene Europe B.V. 2019c). Zusätzlich kommt für Frauen im gebärfähigen Alter ein regelmäßiger Test des humanen Choriongonadotropins (<math>\beta</math>-HCG-Test) infrage (Celgene Europe B.V. 2019c). Um dieser Besonderheit der beiden Wirkstoffe Rechnung zu tragen, wurden die zusätzlich notwendigen Kosten für ärztlich überwachte Schwangerschaftsnachweise sowie <math>\beta</math>-HCG-Tests bereits im vorangegangenen Verfahren zu Pomalidomid ausgewiesen (Celgene GmbH 2015) und auch in diesem Nutzenbewertungsdossiers bei der Berechnung der Zusatzkosten berücksichtigt.</p> <p>Da die beschriebenen Leistungen allerdings nur bei Frauen im gebärfähigen Alter anfallen, was einem Anteil von 2,6 % aller Patienten in der GKV-Zielpopulation von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet entspricht, wurden diese entsprechend nur für diesen Anteil der Patienten als zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt (Celgene GmbH 2019a). Aus Sicht von Celgene wird die Tatsache, dass diese Leistungen gemäß Fachinformation nicht für die gesamte Zielpopulation notwendig sind, durch den beschriebenen anteiligen Einbezug in die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen adäquat berücksichtigt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</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. 65 Zeilen 17-19	<p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u>  <i>„Der pU vernachlässigt weitere Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, wie die Kosten für die Infusionstherapie bei den Kombinationstherapien mit Bortezomib, Carfilzomib, Elotuzumab und Daratumumab [27-30].“ (IQWiG 2019)</i></p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u>            Für die in Modul 3 Abschnitt 3.3 dargestellten Berechnungen wurden verschiedene Nutzenbewertungsdossiers, deren Nutzenbewertungen und Beschlüsse im Anwendungsgebiet Multiples Myelom herangezogen. Dies beinhaltet insbesondere die Tragenden Gründe der Beschlüsse zu Daratumumab (Verfahrensbeginn 15.08.2017), Carfilzomib (Verfahrensbeginn 15.08.2017) und Pomalidomid (Verfahrensbeginn 01.09.2013 mit aufgehobenem Beschluss und der Neubewertung mit Verfahrensbeginn am 01.10.2015) (G-BA 2016a, G-BA 2018b, G-BA 2018a). Konsistent dazu wurden die Kosten für die Infusionstherapie nicht berücksichtigt, da auch vom G-BA nur diejenigen notwendigen Leistungen berücksichtigt werden, für die sich aus den Fachinformationen Unterschiede zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT ergeben. Auch in den Tragenden Gründen des aktuellsten Beschlusses zu Daratumumab in Kombination mit Bortezomib, Melphalan und Prednison zur Behandlung des neu diagnostizierten Multiplen Myeloms werden</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)
	die Kosten für die Infusionstherapie vom G-BA nicht explizit als zusätzliche notwendige GKV-Leistungen aufgeführt (G-BA 2019). Zusammenfassend ergeben sich daher aus Sicht von Celgene keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.	
S. 65 Zeilen 21-23	<p><u>IQWiG-Nutzenbewertung:</u></p> <p>„Für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason vernachlässigt der pU die Kosten gemäß Hilfstaxe, die im Rahmen der parenteralen Zubereitung von Bortezomib anfallen.“ (IQWiG 2019)</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die Kosten gemäß Hilfstaxe für eine parenterale Zubereitung von Bortezomib fallen nur bei einer intravenösen Injektion an, da bei einer subkutanen Injektion von Bortezomib keine Verdünnung erforderlich ist (STADAPHARM GmbH 2018). Demzufolge wären die sonstigen GKV-Leistungen nicht für die gesamte GKV-Zielpopulation von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet zu berücksichtigen. Der Anteil der Patienten, die eine intravenöse Injektion mit Bortezomib erhalten würde, ist nicht bekannt. Aus diesem Grund wird auf eine Darstellung der Kosten für eine parenterale Zubereitung verzichtet.</p> <p>Da die sonstigen Kosten zu Lasten der GKV in Modul 3 des Nutzenbewertungsdossiers nur ergänzend dargestellt wurden und</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)
	nicht in die Berechnung der Jahrestherapiekosten einfließen, ergeben sich aus Sicht von Celgene keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.	
<p>S. 64 Zeilen 26-28</p> <p>S. 66 Zeilen 5-8</p> <p>S. 66 Zeilen 19-23</p>	<p><u><b>IQWiG-Nutzenbewertung:</b></u></p> <p><i>„Aufgrund der angesetzten Behandlungstage stellen die Angaben zum jährlichen Verbrauch von Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin bzw. Dexamethason allerdings eine Obergrenze dar [30].“ (IQWiG 2019)</i></p> <p><i>„Für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin bzw. in Kombination mit Dexamethason können die Arzneimittelkosten auch geringer sein, als vom pU ausgewiesen, da auch eine geringe Anzahl an Behandlungszyklen möglich ist.“ (IQWiG 2019)</i></p> <p><i>„Für Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin bzw. in Kombination mit Dexamethason stellen die Kosten gemäß Hilfstaxe aufgrund der angesetzten maximalen Behandlungstage jeweils nur eine Obergrenze dar. Es sind demnach auch geringere Kosten möglich, als durch den pU ausgewiesen.“ (IQWiG 2019)</i></p> <p><u><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></u></p> <p>Celgene stimmt dem IQWiG zu, dass es sich bei den dargestellten Kosten um eine Obergrenze handelt.</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>Wie in Modul 3 des Nutzenbewertungsdossiers beschrieben, kann die Kombinationstherapie aus Bortezomib und pegyliertem, liposomalen Doxorubicin für bis zu acht Behandlungszyklen angewendet werden, solange die Patienten nicht progredient sind und die Behandlung vertragen. Patienten mit einem kompletten Ansprechen können nach dem ersten Nachweis des kompletten Ansprechens für mindestens zwei Behandlungszyklen weiter behandelt werden, auch wenn die acht Behandlungszyklen dadurch überschritten werden. Patienten, bei denen der Paraprotein-Spiegel nach acht Behandlungszyklen weiter abfällt, können ebenso über die acht Behandlungszyklen hinaus mit der gleichen Kombination behandelt werden, solange wie die Behandlung vertragen wird und die Patienten auf die Behandlung ansprechen (STADAPHARM GmbH 2018). Da aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, wurde für die Behandlung ein Jahr angesetzt.</p> <p>Bei einer Kombinationstherapie bestehend aus Bortezomib und Dexamethason können Patienten, die nach vier Behandlungszyklen ein Ansprechen oder eine Stabilisierung erreichen, weitere vier Zyklen mit der gleichen Kombinationstherapie behandelt werden. Daher ergeben sich, wie im Nutzenbewertungsdossier dargestellt, insgesamt acht Zyklen bzw. acht Behandlungen (STADAPHARM GmbH 2018, Celgene GmbH 2019a).</p> <p>Celgene hat aus methodischen Gründen, im Sinne 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)
	Standardisierung für die dargestellten Therapieregime, die jeweils maximal mögliche Behandlungsdauer, unabhängig vom Ansprechen, heranzogen, um eine Vergleichbarkeit der Kosten für die Therapie zu gewährleisten. So wurden die Jahrestherapiekosten für Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason auch unabhängig vom Ansprechen für einen Jahreszeitraum dargestellt, obwohl Patienten ohne jegliches Ansprechen keinesfalls für 17 Zyklen behandelt werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

## Literaturverzeichnis

1. Agarwal A., Chow E., et al. 2017. Practical Considerations in Managing Relapsed Multiple Myeloma. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 17(2): 69-77.
2. Anderson K.C., Kyle R.A., et al. 2008. Clinically relevant end points and new drug approvals for myeloma. *Leukemia* 22(2): 231-239.
3. Boudreault J.S., Touzeau C., et al. 2017. Triplet combinations in relapsed/refractory myeloma: update on recent phase 3 trials. *Expert Rev Hematol* 10(3): 207-215.
4. Celgene Europe B.V. 2018. Studienbericht MM-007.
5. Celgene Europe B.V. 2019a. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels IMNOVID® Hartkapseln. Stand der Information: Mai 2019.
6. Celgene Europe B.V. 2019b. Nachberechnungen zur Studie MM-007.
7. Celgene Europe B.V. 2019c. EU-Risk Management Plan for IMNOVID® (Pomalidomide). EMEA/H/C/2682. Version 15.1, updated 07 January 2019.
8. Celgene Europe B.V. 2019d. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels REVLIMID® Hartkapseln. Stand der Information: Mai 2019.
9. Celgene GmbH. 2015. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pomalidomid (IMNOVID®) - Modul 3 A - 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.
10. Celgene GmbH. 2019a. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pomalidomid (IMNOVID®) - Modul 3 A - IMNOVID® ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.
11. Celgene GmbH. 2019b. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Pomalidomid (IMNOVID®) - Modul 4 A - IMNOVID® ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.
12. Celgene GmbH. 2019c. Nachberechnungen zur Studie MM-007 für die Stellungnahme zur IQWiG-Nutzenbewertung von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet.
13. Chanan-Khan A.A. & Giralt S. 2010. Importance of achieving a complete response in multiple myeloma, and the impact of novel agents. *J Clin Oncol* 28(15): 2612-2624.
14. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2013. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V Pomalidomid.
15. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2017. Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V Carfilzomib (Neubewertung nach Überschreiten der Umsatzgrenze).
16. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). 2018. Multiples Myelom. Leitlinie.

17. Dimopoulos M.A., Leleu X., et al. 2014a. Expert panel consensus statement on the optimal use of pomalidomide in relapsed and refractory multiple myeloma. *Leukemia* 28(8): 1573-1585.
18. Dimopoulos M.A., Palumbo A., et al. 2014b. Factors that influence health-related quality of life in newly diagnosed patients with multiple myeloma aged  $\geq$  65 years treated with melphalan, prednisone and lenalidomide followed by lenalidomide maintenance: results of a randomized trial. *Leuk Lymphoma* 55(7): 1489-1497.
19. Dimopoulos M.A., Orłowski R.Z., et al. 2015. Retrospective matched-pairs analysis of bortezomib plus dexamethasone versus bortezomib monotherapy in relapsed multiple myeloma. *Haematologica* 100(1): 100-106.
20. Dimopoulos M.A., Moreau P., et al. 2016a. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 17(1): 27-38.
21. Dimopoulos M.A., Oriol A., et al. 2016b. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375(14): 1319-1331.
22. Dimopoulos M.A., Palumbo A., et al. 2016c. Safety and efficacy of pomalidomide plus low-dose dexamethasone in STRATUS (MM-010): a phase 3b study in refractory multiple myeloma. *Blood* 128(4): 497-503.
23. European Medicine Agency (EMA). 2017. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/11/WC500238764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf)
24. European Medicine Agency (EMA). 2019. Assessment report - Imnovid.
25. Food and Drug Administration (FDA). 2018. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elotuzumab.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018a. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan-Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze).
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze).
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2018c. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Wirkstoff Carfilzomib.

31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2019. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Daratumumab (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostiziertes Multiples Myelom).
32. Harousseau J.L., Dimopoulos M.A., et al. 2010. Better quality of response to lenalidomide plus dexamethasone is associated with improved clinical outcomes in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Haematologica* 95(10): 1738-1744.
33. Harousseau J.L. & Attal M. 2017. How I treat first relapse of myeloma. *Blood* 130(8): 963-973.
34. Hulin C., Hansen T., et al. 2017. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. *Leuk Res* 59: 75-84.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2019. Pomalidomid (multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.
36. Kumar S.K., Lee J.H., et al. 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(1): 149-157.
37. Kumar S.K., Dimopoulos M.A., et al. 2017. Natural history of relapsed myeloma, refractory to immunomodulatory drugs and proteasome inhibitors: a multicenter IMWG study. *Leukemia* 31(11): 2443-2448.
38. Kyriakou C., Murphy P., et al. 2015. Health-Related Quality of Life in Lenalidomide and Bortezomib Treated Patients with Relapsed/Refractory Multiple Myeloma. *Blood* 126(23): 2085-2085.
39. Lahuerta J.J., Paiva B., et al. 2017. Depth of Response in Multiple Myeloma: A Pooled Analysis of Three PETHEMA/GEM Clinical Trials. *J Clin Oncol* 35(25): 2900-2910.
40. Lakshman A., Rajkumar S.V., et al. 2018. Risk stratification of smoldering multiple myeloma incorporating revised IMWG diagnostic criteria. *Blood Cancer J* 8(6): 59.
41. Landgren O. & Iskander K. 2017. Modern multiple myeloma therapy: deep, sustained treatment response and good clinical outcomes. *J Intern Med* 281(4): 365-382.
42. Latimer N.R., White I.R., et al. 2018. Causal inference for long-term survival in randomised trials with treatment switching: Should re-censoring be applied when estimating counterfactual survival times? *Stat Methods Med Res*: 962280218780856.
43. Li S., Fu J., et al. 2018. IMiD compounds affect CD34(+) cell fate and maturation via CRBN-induced IKZF1 degradation. *Blood Adv* 2(5): 492-504.
44. Lonial S. & Anderson K.C. 2014. Association of response endpoints with survival outcomes in multiple myeloma. *Leukemia* 28(2): 258-268.
45. Lonial S., Dimopoulos M., et al. 2015. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 373(7): 621-631.
46. Millennium Pharmaceuticals Inc. 0000. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION - VELCADE® (bortezomib) for injection, for subcutaneous or intravenous use.
47. Moreau P., Masszi T., et al. 2016a. Oral Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 374(17): 1621-1634.

48. Moreau P., Weisel K.C., et al. 2016b. Relationship of response and survival in patients with relapsed and refractory multiple myeloma treated with pomalidomide plus low-dose dexamethasone in the MM-003 trial randomized phase III trial (NIMBUS). *Leuk Lymphoma* 57(12): 2839-2847.
49. Moreau P., San Miguel J., et al. 2017. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 28(suppl\_4): iv52-iv61.
50. Moreau P., Zamagni E., et al. 2019. Treatment of patients with multiple myeloma progressing on frontline-therapy with lenalidomide. *Blood Cancer J* 9(4): 38.
51. Navi4Healthcare GmbH. 2019. PVD-Zielpopulation - Bestimmung der Zielpopulation von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVD).
52. Niesvizky R., Richardson P.G., et al. 2008. The relationship between quality of response and clinical benefit for patients treated on the bortezomib arm of the international, randomized, phase 3 APEX trial in relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 143(1): 46-53.
53. Pal R., Monaghan S.A., et al. 2010. Immunomodulatory derivatives induce PU.1 down-regulation, myeloid maturation arrest, and neutropenia. *Blood* 115(3): 605-614.
54. Palumbo A., Rajkumar S.V., et al. 2014. 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* 32(6): 587-600.
55. Palumbo A., Chanan-Khan A., et al. 2016. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. *N Engl J Med* 375(8): 754-766.
56. Raab M.S., Cavo M., et al. 2016. Multiple myeloma: practice patterns across Europe. *Br J Haematol* 175(1): 66-76.
57. Rajkumar S.V., Dimopoulos M.A., et al. 2014. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15(12): e538-548.
58. Richardson P.G., Oriol A., et al. 2019. Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*.
59. San-Miguel J.F. & Mateos M.V. 2011. Can multiple myeloma become a curable disease? *Haematologica* 96(9): 1246-1248.
60. San-Miguel J.F., Hungria V.T., et al. 2014. Panobinostat plus bortezomib and dexamethasone versus placebo plus bortezomib and dexamethasone in patients with relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma: a multicentre, randomised, double-blind phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15(11): 1195-1206.
61. San Miguel J.F., Weisel K.C., et al. 2015. Impact of prior treatment and depth of response on survival in MM-003, a randomized phase 3 study comparing pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone in relapsed/refractory multiple myeloma. *Haematologica* 100(10): 1334-1339.
62. Schmidt U. & Jungcurt A. 2013. Diskurs Patienten-relevanter Endpunkte. *Market Access & Health Policy*: 19-20.
63. Smith A., Wisloff F., et al. 2006. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol* 132(4): 410-451.
64. Sonneveld P., Schmidt-Wolf I.G., et al. 2012. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol* 30(24): 2946-2955.

65. STADAPHARM GmbH. 2018. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC) Bortezomib STADA® 2,5 mg/ml Injektionslösung. Stand der Information: Juli 2018.
66. Stewart A.K., Rajkumar S.V., et al. 2015. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 372(2): 142-152.
67. Straka C., Oduncu F.S., et al. 2017a. Therapeutisches Konzept. MANUAL Multiples Myelom. In: Straka, C.&Dietzfelbinger, H. (editors). München. W. Zuckschwerdt Verlag
68. Straka C. & Schmidmaier A. 2017b. Endpunkte klinischer Studien. MANUAL Multiples Myelom. In: Straka, C.&Dietzfelbinger, H. (editors). München. W. Zuckschwerdt Verlag
69. Touzeau C. & Moreau P. 2016. Pomalidomide in the management of relapsed multiple myeloma. *Future Oncol* 12(17): 1975-1983.

## 5.2 Stellungnahme der Janssen-Cilag GmbH

Datum	27. September 2019
Stellungnahme zu	Pomalidomid/ Imnovid®
Stellungnahme von	Janssen-Cilag GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16.9.2019 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Pomalidomid (Imnovid®) des pharmazeutischen Unternehmers Celgene GmbH veröffentlicht (1). Pomalidomid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zugelassen für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorangegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben (2).</p> <p>Die Janssen-Cilag GmbH ist Zulassungsinhaber der Arzneimittel Velcade® (Bortezomib) und Darzalex® (Daratumumab), die ebenfalls in der Therapie des Multiplen Myeloms eingesetzt werden. Janssen ist daher gemäß § 19, Absatz 1 Satz 1, Kapitel 5 der Verfahrensordnung des G-BA zur Abgabe einer Stellungnahme berechtigt.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Janssen

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 58 und	<p>Janssen nimmt im Folgenden zur Prävalenz für die Indikation Multiples Myelom Stellung.</p> <p>Anmerkung: Zitat aus der Dossierbewertung Pomalidomid:</p> <p>„Zunächst schätzt der pU für das Jahr 2019 die 5-Jahres-Prävalenz der Erkrankungen, die unter dem Diagnosecode C90 der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10], zusammengefasst sind (Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen). Als Grundlage dienen ihm die Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten [9]. Basierend auf der 5-Jahres-Prävalenz aus den Jahren 2009 bis 2014 berechnet der pU eine durchschnittliche jährliche Steigerungsrate von 1,44%. Mit dieser prognostiziert er auf Grundlage der 5-Jahres-Prävalenz für das Jahr 2014 eine 5-Jahres-Prävalenz von 21 800 Patientinnen und Patienten für das Jahr 2019 mit einer Spanne von 21 512 bis 22 091 Patienten und Patienten berechnet mittels eines Clopper-</p>	

Stellungnehmer: Janssen

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. 61	<p>Person-Intervalls.“</p> <p>„Der pU legt als Basispopulation seiner Berechnungen die 5-Jahres-Prävalenz des multiplen Myeloms zugrunde. Daraus resultiert tendenziell eine Unterschätzung der Zielpopulation, da Patientinnen und Patienten, die länger als 5 Jahre erkrankt sind, nicht erfasst werden.“</p> <p>Janssen stimmt zu, dass die Verwendung der Daten zur 5-Jahres-Prävalenz der Oberdiagnose C90 (Plasmozytom) des Robert-Koch-Instituts (RKI) zu einer Unterschätzung der GKV-Zielpopulation führt und schlägt vor, dass die über das Zentrum für Krebsregisterdaten verfügbaren 10-Jahres-Prävalenz-Daten verwendet werden:</p> <p>Auf Seiten der vom RKI publizierten Daten zur 5-Jahres-Prävalenz existieren methodische Limitationen, da für die Berechnung nur inzidente Fälle der vergangenen fünf Jahre herangezogen werden und von dieser Summe die Sterbefälle ausgeschlossen werden. Patienten, welche bereits als erkrankt in den Zeitraum eintreten,</p>	

Stellungnehmer: Janssen

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>werden in den Zählungen nicht berücksichtigt. Immerhin erhielten 41 % der lebenden Patienten ihre Erstdiagnose vor mehr als fünf Jahren (3). Die Verwendung von 10-Jahres-Prävalenz-Daten wäre daher sachgerecht. Auch das IQWiG hat bereits in der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Ixazomib mit Verfahrensbeginn am 15.01.2017 explizit auf die vorliegenden 10-Jahres-Prävalenz-Daten hingewiesen (4).</p> <p>Ein Vergleich der 5-Jahres- und 10-Jahres-Prävalenz-Zahlen für die ICD-10 Diagnose C90 für 2014 belegt, dass es sich um Differenzen von relevanter Größe handelt: die von der Celgene GmbH verwendete 5-Jahres-Prävalenz mit 20.300 Patienten liegt um 29,5% unter der 10-Jahres-Prävalenz mit 28.800 (3).</p> <p>Das RKI greift bei diesen Angaben auf Auswertungen des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) zu. Das ZfKD stellt in seiner Datenbank für die ICD-10 Oberdiagnose C90 Daten für die 10-Jahres-Prävalenz für die Berichtsjahre 2009 bis 2014 zur Verfügung. Eine Abfrage in der Datenbank des ZfKD zur 10-Jahres-Prävalenz liefert die entsprechenden Daten (5). Es stehen somit ausreichend Daten zur Verfügung, um die 10-Jahres-Prävalenz für die Diagnose C90 zur Herleitung der GKV-Zielpopulation zu</p>	

Stellungnehmer: Janssen

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)
	verwenden.  Vorgeschlagene Änderung:  Zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation sollten die ZfKD-Daten zur 10-Jahres-Prävalenz des ICD-10 Codes C90 herangezogen werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

## Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 814, Pomalidomid (Multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: 12.09.2019. 2019 [[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3117/2019-06-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Pomalidomid-D-456.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3117/2019-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pomalidomid-D-456.pdf)]. Abgerufen am: 24.09.2019
2. Celgene GmbH. Fachinformation Imnovid. Stand: Mai 2019. 2019 [<https://www.fachinfo.de/suche/fi/014845>]. Abgerufen am: 24.09.2019
3. RKI. Robert-Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014. 2017 [[https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs\\_in\\_Deutschland/kid\\_2017/krebs\\_in\\_deutschland\\_2017.pdf](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf)]. Abgerufen am: 24.09.2019
4. IQWiG. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte Nr. 504, Ixazomib (Multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Stand: April 2017 2017 [[https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1785/2017-01-15\\_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG\\_Ixazomib-D-272.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1785/2017-01-15_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Ixazomib-D-272.pdf)]. Abgerufen am: 24.09.2019
5. ZfKD. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage. 10-Jahres-Prävalenz, Diagnose C90. 2017 [[https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe2\\_form.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/SiteGlobals/Forms/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe2_form.html)]. Abgerufen am: 24.09.2019

### 5.3 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	30.09.2019
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>In seiner Bewertung hat das IQWiG den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) und die Zeit bis zur Krankheitsprogression nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen (siehe S. 51). Der Endpunkt PFS und damit die Bestimmung der Progression in der Studie MM-007 wurde anhand der IMWG-Kriterien definiert.</p> <p>Beim Endpunkt progressionsfreies Überleben handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus den Ereignissen Tod und Krankheitsprogression zusammensetzt. Die Patientenrelevanz des Ereignisses Tod ist unbestritten. Das Ereignis Krankheitsprogression ist für den betroffenen Patienten ebenfalls schwerwiegend und relevant – insbesondere auch nach der Primärtherapie. Eine klinische Krankheitsprogression bedeutet in der Regel ein (Wieder-) Auftreten oder eine Verschlimmerung von Symptomen und damit eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Verkürzung der Lebenserwartung (Mols et al. 2012, Jordan et al. 2013, Ludwig et al. 2013). Daher ist die Verlängerung der Zeit bis zur Progression und die Ausweitung der symptomfreien Zeit ein primäres Therapieziel (DGHO 2018), insbesondere, da es sich beim multiplen Myelom trotz aller beachtlicher Fortschritte in den vergangenen Jahren durch neue Medikamente und Kombinationen im absolut überwiegenden Fall noch um eine unheilbare Erkrankung handelt.</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 Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind diesbezüglich relevant um Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität der Patienten zu evaluieren, die mit dem Ereignis einer laborparametrisch, bildgebend bzw. hämatologisch bestimmten Krankheitsprogression assoziiert werden.</p> <p>Die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keine diesbezüglich relevanten Veränderungen auf. Allerdings wurden die entsprechenden Endpunkte in der Studie nur bis zur Progression erhoben und erlauben daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression. Um etwaige</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Krankheitsprogression ist u.a. definiert durch die Entstehung neuer oder die Vergrößerung bestehender Knochenläsionen oder Weichteilplasmazytome. Dies sind für die Betroffenen kritische Ereignisse, die mit Schmerzen, Frakturgefahr und Hyperkalzämie einhergehen können. Knochenschmerzen und -frakturen, sowie Fatigue haben nachgewiesenermaßen den größten negativen Einfluss auf die Lebensqualität und die körperliche Funktionsfähigkeit von Patienten mit multiplen Myelom (Jordan et al. 2013). Eine Hyperkalzämie kann wiederum zu Niereninsuffizienz, Fatigue und Störungen des Zentralnervensystems bis hin zu Verwirrung, Somnolenz und Koma führen (Ralston et al. 1990). Darüber hinaus ist die Krankheitsprogression mit einem Anstieg an Plasmazellen im Knochenmark assoziiert. Dies bedingt eine Verdrängung gesunder Knochenmarkzellen und schwächt das Immunsystem, wodurch anämiebedingte Symptome wie Fatigue, Dyspnoe und Tachykardie begünstigt werden und teils schwere Infektionen auftreten können. Der Anstieg der M-Proteinkonzentration im Serum und / oder Urin ist ein weiterer Parameter zur Messung der Krankheitsprogression. Das M-Protein bezeichnet funktionslose Immunglobuline (auch Teile davon, sog. Leichtketten), die von entarteten Plasmazellen produziert werden und im Falle von Leichtketten bei höherer Konzentration in den Nieren ausfallen und zu Niereninsuffizienz bis hin zu Nierenversagen und Dialysepflicht führen können (Dimopoulos et al. 2008, Stringer et al. 2011).</p> <p>Ein Aufschub der Progression stellt daher ein patientenrelevantes</p>	<p>Auswirkungen einer laborparametrisch, bildgebend oder hämatologisch bestimmten Progression auf die krankheitsspezifische Symptomatik und Lebensqualität beurteilen zu können, sind belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des Progressionsereignisses erforderlich.</p> <p>Zudem geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason statistisch signifikante Verlängerung des PFS (Krankheitsprogression nach IMWG-Kriterien) mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.</p> <p>Inwieweit sich das vorliegend unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason verlängerte PFS auch in ein verlängertes Überleben umsetzt, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden – die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben steht noch aus.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieziel gerade bei mehrfach rezidivierenden malignen Erkrankungen dar und ist insbesondere bei klinischen Studien mit kurzen Studiendauern ein wichtiger Endpunkt, um Aussagen zur Effektivität einer Therapie zu ermöglichen (DGHO 2013). Auch die Zulassungsbehörden (EMA 2017, FDA 2018) sehen den Endpunkt als relevant an und er ist gerade beim Multiplen Myelom als ein wichtiges Therapieziel anerkannt (DGHO 2018).</p> <p>Insgesamt sollte der Endpunkt progressionsfreies Überleben aufgrund der Relevanz für Myelompatienten uneingeschränkt als patientenrelevant in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen 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)
	Anmerkung: -  Vorgeschlagene Änderung: -	
	Anmerkung: -  Vorgeschlagene Änderung: -	

## Literaturverzeichnis

1. DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V 2013. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO [Zugriff: 23.09.2019]. URL: [https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho\\_gpsr\\_arzneimittelnutzenbewertung.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/fruehe-nutzenbewertung/dgho_gpsr_arzneimittelnutzenbewertung.pdf).
2. DGHO, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V 2018. Multiples Myelom Leitlinie, Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen (Druckfassung) [Zugriff: 23.09.2019]. URL: [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@\\_@view/pdf/20180918-051944.pdf](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@_@view/pdf/20180918-051944.pdf).
3. Dimopoulos, M. A., et al. 2008. Pathogenesis and treatment of renal failure in multiple myeloma. *Leukemia* 22(8): 1485-1493.
4. EMA, European Medicine Agency 2017. Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. 22 September 2017. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/11/WC500238764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf).
5. FDA, Food and Drug Administration 2018. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. [Zugriff: 23.09.2019]. URL: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf>.
6. Jordan, K., et al. 2013. Effect of general symptom level, specific adverse events, treatment patterns, and patient characteristics on health-related quality of life in patients with multiple myeloma: results of a European, multicenter cohort study. *Support Care Cancer* 22(2): 417-426.
7. Ludwig, H., et al. 2013. International Myeloma Working Group recommendations for global myeloma care. *Leukemia* 28(5): 981-992.
8. Mols, F., et al. 2012. Health-related quality of life and disease-specific complaints among multiple myeloma patients up to 10 yr after diagnosis: results from a population-based study using the PROFILES registry. *Eur J Haematol* 89(4): 311-319.
9. Ralston, S., et al. 1990. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med*. *Ann Intern Med* 112(7): 499-504.
10. Stringer, S., et al. 2011. Recent advances in the pathogenesis and management of cast nephropathy (myeloma kidney). *Bone Marrow Res* 2011: 493697.

#### 5.4 Stellungnahme Professor Einsele

Datum	04. Oktober 2019
Stellungnahme zu	Pomalidomid
Stellungnahme von	Prof. Dr. H. Einsele, Universitätsklinikum Würzburg

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Einsele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Es wäre aus Sicht der Deutschen Studiengruppe Multiples Myelom (DSMM) bedauerlich und nicht nachvollziehbar, wenn auf Basis der vom IQWiG angeführten Begründung ein Präparat, das in dem letzten Verfahren für rezidierte und refraktäre Myelom-Patienten ab der dritten Therapielinie einen beträchtlichen Zusatznutzen erhielt, nun einen „geringeren Nutzen“ erhalten soll. Dies vor allem aufgrund der Tatsache, dass wir mit Pomalidomid seit der Zulassung im Jahr 2013 gute Erfahrungen sammeln konnten und sich auch die Verträglichkeit als gut handhabbar erwiesen hat.</p> <p>Die aktuelle Zulassung in der Kombination Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason wurde in einem Patientenkollektiv mit einem bisher ungedeckten hohen therapeutischen Bedarf - den Lenalidomid-vorbehandelten bzw. Lenalidomid-refraktären Patienten ab der 2. Therapielinie - geprüft. So zeigten die Daten im neuen Anwendungsgebiet einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für PVd gegenüber der zVT von knapp 20 Monaten, wenn für die Folgetherapien nach Progression adjustiert wird. Zudem zeigten sich deutliche Gewinne in Form eines langanhaltenden progressionsfreien Überlebens und ein tiefes Ansprechen mit einer Gesamtansprechrates von 82% im PVd-Arm. Dies ist für die Patienten im Rezidiv ein entscheidender Vorteil für den weiteren Krankheitsverlauf, insbesondere für diejenigen Patienten, die bereits eine Lenalidomid-Refraktärität und damit eine schlechtere Prognose aufweisen.</p> <p>Die Nebenwirkungen der Einzelwirkstoffe in der Arzneimittelkombination PVd sind uns aus unserer langjährigen praktischen Erfahrung bekannt und mit geeigneten Maßnahmen gut handhabbar und kontrollierbar. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass das Multiple Myelom weiterhin eine unheilbare Erkrankung darstellt, die insbesondere für Patienten mit</p>	

Stellungnehmer: Professor Einsele

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einer Refraktärität im frühen Therapiestadium gegenüber einer der Hauptbestandteile der Myelomtherapie sehr belastend ist. Deshalb werden insbesondere für diese Patientengruppe dringend neue Therapiekombinationen benötigt, die, wie PVd, relevante Verbesserungen bei Remission und Progressionsfreier Zeit bringen und die Patienten nicht übermäßig belasten.</p> <p>Wir teilen die Begründung des IQWiG für einen höheren Schaden von PVd in den Nebenwirkungen nicht, insbesondere auch mit Blick auf die Ergebnisse der Lebensqualitätserhebung, die in beiden Armen vergleichbar war. Wie weiter unten ausgeführt, handelt es sich bei den entsprechenden unerwünschten Ereignissen um keine neuen Signale, sondern um Ereignisse, die aus der klinischen Praxis bekannt sind und durch die langjährige praktische Erfahrung mit den Einzelwirkstoffen gut zu handhaben und kontrollieren sind.</p> <p>Es überwiegt eindeutig der Vorteil, der durch die Behandlung mit PVd erzielt wird, insbesondere in Form einer Verlängerung des Gesamtüberlebens, der progressionsfreien Zeit und einer hohen Ansprechqualität („tiefes Ansprechen“). PVd stellt somit eine wirksame und verträgliche neue Therapieoption für Lenalidomid-vorbehandelte Patienten dar.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Professor Einsele

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 31, Zeilen 4-11	<p>Das IQWiG führt an dieser Stelle aus, dass für den Endpunkt Gesamtüberleben kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vorliegt und die Ergebnisse des Two-stage Modells zur Adjustierung des OS nicht verwendbar sind, da die Folgetherapien nicht berücksichtigt werden.</p> <p>Hierzu wird wie folgt Stellung genommen:</p> <p>Es handelt sich bei der Erhebung des Gesamtüberlebens zum Zeitpunkt des 2. Datenschnitts noch um eine frühe Phase in der Studie MM-007, zu der noch mehr als die Hälfte aller Patienten in der Studienpopulation am Leben sind. Bereits in dieser frühen Phase zeigt sich jedoch ein positiver Trend für ein verlängertes OS im PVd-Arm in der ITT-Population. Es zeigte sich bereits ein Unterschied von 10 Monaten im medianen Gesamtüberleben (40,5 vs. 30,5 Monate) zugunsten von PVd, der als klinisch bedeutsam zu beurteilen ist. Nach Adjustierung des Gesamtüberlebens zur Berücksichtigung der Folgetherapien zeigt sich dieser Effekt noch deutlicher. Es lässt sich zudem bereits eine deutliche Trennung der beiden Überlebenszeitkurven zugunsten von PVd ab Monat 18 erkennen.</p>	<p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie MM-007 definiert als Zeit von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Bis zum Datenschnitt vom 15. September 2018 verstarben insgesamt 242 Patienten, 116 im Interventionsarm und 126 im Vergleichsarm. Die mediane Überlebenszeit betrug im Interventionsarm 40,5 Monate und im Vergleichsarm 30,5 Monate. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio (HR): 0,91; [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,70; 1,18]; p-Wert 0,476).</p> <p>Ein Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist in der Kategorie Mortalität somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Professor 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>S. 33 Zeilen 24-27 und Zeilen 31-35 und S. 34 Zeilen 1-3</p>	<p>Das IQWiG schlussfolgert, dass für den Endpunkt venöses thromboembolisches Ereignis (SMQ, UE) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason vorliegt und für den Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grade <math>\geq 3</math>]) ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason im Vergleich zu Bortezomib + Dexamethason vorliegt.</p> <p>Hierzu wird wie folgt Stellung genommen:</p> <p>Pomalidomid ist bereits seit einigen Jahren für die Rezidivtherapie des Multiplen Myeloms zugelassen und hat sich im klinischen Alltag als wirksames und verträgliches Regime für die Patienten mit rezidiviertem Myelom bewährt. Das Sicherheitsprofil von Pomalidomid ist uns daher gut bekannt und mit geeigneten Maßnahmen gut handhabbar. Neutropenien sind durch ein engmaschiges Monitoring, Dosisunterbrechungen/-reduzierungen und/oder die Gabe von Wachstumsfaktoren gut zu kontrollieren. In der MM-007 Studie traten Neutropenien überwiegend zu Beginn der Behandlung auf, die Häufigkeit nahm im Verlauf der Behandlung ab. Zudem führte die Gabe von PVd nur selten zum Abbruch der Studienmedikation. Für den Patienten spürbare febrile Neutropenien von <math>\geq</math> Grad 3 traten nur selten auf (3% im PVd-Arm) ebenso wie mit einer Neutropenie einhergehende Infektionen von <math>\geq</math></p>	<p>Insbesondere den venösen thromboembolischen Ereignissen (ca. 12 % der Patienten im Interventionsarm vs. ca. 3 % der Patienten im Vergleichsarm) und Neutropenien (ca. 45 % der Patienten im Interventionsarm vs. ca. 9 % der Patienten im Vergleichsarm) wird ein hoher Stellenwert beigemessen. Dies liegt darin begründet, dass trotz der in der Studie MM-007 erlaubten bzw. teilweise vorgeschriebenen, fachinformationskonform durchgeführten Begleitmaßnahmen zur Vermeidung von venösen thromboembolischen Ereignissen und Neutropenien bzw. der jeweiligen Folgekomplikationen (Lungenembolie, Infektionen, febrile Episoden), die genannten Ereignisse im Interventionsarm sehr häufig aufgetreten sind.</p> <p>Die beobachteten Nebenwirkungen sind für die Patienten bedeutend und im Einzelnen auch gravierend, es ist allerdings unsicher, inwieweit sie auf den deutschen Versorgungskontext unmittelbar übertragbar sind. In den Stellungnahmen von klinischen Experten wurde ausführlich und überzeugend dargelegt, dass in Deutschland von einem besonders aufmerksamen Nebenwirkungsmanagement auszugehen ist, welches auf umfangreichen Erkenntnissen zu dem Wirkstoff Lenalidomid (dieselbe Wirkstoffklasse) sowie der Anwendung konkret des Wirkstoffes Pomalidomid in dessen Anwendungsgebiet der ‚Drittlinie‘ des rezidivierten oder refraktären multiplen Myeloms beruht.</p>

Stellungnehmer: Professor 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>Grad 3. In der Summe lässt sich daraus schließen, dass die Neutropenien auch im Rahmen der Studie handhabbar waren.</p> <p>Das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse unter Therapie mit Pomalidomid ist uns ebenso aus unserer klinischen Praxis bekannt. Daher führen wir zu Beginn einer Therapie mit Pomalidomid eine sorgfältige Erhebung der Vorgeschichte des Patienten sowie, sofern nicht kontraindiziert, eine Prophylaxe nach sorgfältiger Abwägung der Risikofaktoren durch. Zudem können wir durch ein engmaschiges Monitoring während der gesamten Behandlung oftmals schon frühzeitig erste Anzeichen erkennen und somit dem Auftreten von thromboembolischen Ereignissen dementsprechend frühzeitig entgegenwirken. Auftretende Ereignisse können mit einer entsprechenden, auf den Patienten angepassten Antikoagulationstherapie gehandhabt werden so dass die Patienten in der Regel die Therapie im anschließenden Zyklus wieder mit derselben Dosierung fortsetzen können. Auch in der MM-007 Studie wurde die medizinische Vorgeschichte betrachtet und darauf basierend vom Prüfarzt über die Art der Prophylaxe im</p>	<p>Hinsichtlich der zu den gravierenden Nebenwirkungen zählenden venösen thromboembolischen Ereignisse war im Studienprotokoll bei Patienten mit erhöhtem Risiko eine Thromboseprophylaxe vorgesehen, deren Festlegung im Ermessen der Studienärzte lag. Nach Auskunft des pharmazeutischen Unternehmers erhielten 70 % der Patienten eine Prophylaxe mit Acetylsalicylsäure (ASS). In Anbetracht der im Interventionsarm im Vergleich zum Vergleichsarm in der Studie MM-007 aufgetretenen, erhöhten Rate an venösen thromboembolischen Ereignissen und Lungenembolien erscheint es unsicher, ob in allen Fällen eine leitliniengerechte<sup>1 2</sup> an das individuelle Thromboserisiko angepasste Thromboseprophylaxe erfolgte. In diesem Zusammenhang haben die Stellungnehmer hervorgehoben, dass sich die nachteiligen Studienergebnisse, insbesondere im Bereich der thromboembolischen aber auch der neutropenen Nebenwirkungen vor dem Hintergrund des in Deutschland etablierten Standards zur Vermeidung solcher Nebenwirkungen mittels prophylaktischer bzw. begleitender Medikationen, nur eingeschränkt auf den hiesigen</p>

<sup>1</sup> IMWG Guidelines for the Prevention of Thalidomide and Lenalidomide-Associated Thrombosis in Myeloma. URL: <https://www.myeloma.org/resource-library/imwg-guidelines-prevention-thalidomide-lenalidomide-associated-thrombosis-myeloma>

<sup>2</sup> NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. Version 1.2019 — February 28, 2019. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/vte.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf).

Stellungnehmer: Professor 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>PVd-Arm entschieden.</p> <p>Zusammengefasst: Die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom sieht das positive Nutzen-Risiko Verhältnis des Therapieregimes PVd durch das Auftreten der beiden angesprochenen unerwünschten Ereignisse nicht als gefährdet. Diese Nebenwirkungen sind uns aus dem klinischen Alltag gut bekannt, wir wissen sie durch unsere langjährige Erfahrung mit den Substanzen gut einzuschätzen und zu handhaben. In diesem Zusammenhang ist des Weiteren hervorzuheben, dass sich die Therapie mit dem wirksameren Triplett PVd im Vergleich zu Vd nicht negativ auf die Lebensqualität der Patienten auswirkt und so den Nutzen von PVd unterstreicht.</p>	<p>Versorgungskontext übertragen ließen.</p> <p>Das Risiko für das Auftreten der beobachteten Nebenwirkungen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason kann laut der von klinischen Experten im Stellungnahmeverfahren vorgetragene Einschätzung durch geeignete prophylaktische Maßnahmen vermindert werden. Dies entspricht auch der Beurteilung der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) im EPAR.</p>
S. 51 Zeilen 1-6	<p>Das IQWiG erkennt das PFS, die Zeit bis zur Krankheitsprogression und das Ansprechen nicht als patientenrelevante Parameter an.</p> <p>Diese Meinung teilen wir nicht. Das progressionsfreie Überleben ist im klinischen Alltag ein sehr wichtiger patientenrelevanter Parameter zur Evaluierung der Wirksamkeit der Therapie. Eine möglichst lange krankheitsfreie Zeit ist ein primäres Therapieziel in der frühen Phase der Rezidivtherapie. Ein Rezidiv hat in der Regel eine negative Auswirkung auf die Morbidität/Symptomatik und Lebensqualität des Patienten. Auch geht ein Progress für die Patienten mit einer hohen psychischen als auch zeitlichen</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 Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p>

Stellungnehmer: Professor 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>Belastung durch die vielen Kontrollbesuche einher. Daher ist es ein wichtiges Therapieziel, möglichst früh in der Therapie eine lange Remissionszeit zu erreichen. Das Ansprechen ist ein wichtiger Parameter zur Bewertung der Krankheitskontrolle. Wir halten daher sowohl das progressionsfreie Überleben als auch die Zeit bis zur Progression als auch das Ansprechen für patientenrelevant und relevant für die Bewertung von Pomalidomid.</p>	<p>Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind diesbezüglich relevant um Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität der Patienten zu evaluieren, die mit dem Ereignis einer laborparametrisch, bildgebend bzw. hämatologisch bestimmten Krankheitsprogression assoziiert werden.</p> <p>Die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keine diesbezüglich relevanten Veränderungen auf. Allerdings wurden die entsprechenden Endpunkte in der Studie nur bis zur Progression erhoben und erlauben daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression. Um etwaige Auswirkungen einer laborparametrisch, bildgebend oder hämatologisch bestimmten Progression auf die krankheitsspezifische Symptomatik und Lebensqualität beurteilen zu können, sind belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des Progressionsereignisses erforderlich.</p> <p>Zudem geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason statistisch signifikante Verlängerung des PFS (Krankheitsprogression nach IMWG-Kriterien) mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.</p>

Stellungnehmer: Professor 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>Inwieweit sich das vorliegend unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason verlängerte PFS auch in ein verlängertes Überleben umsetzt, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden – die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben steht noch aus.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

### Literaturverzeichnis

## 5.5 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH

Datum	07.10.2019
Stellungnahme zu	Pomalidomid / Imnovid (Vorgangsnummer 2019-06-15-D-456) IQWiG-Berichte – Nr. 814, Dossierbewertung, A19-50, Version 1.0, 12.09.2019
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA</i>

### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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. 50 Absatz zur Morbidität	<p><b>Anmerkung: Nicht Berücksichtigung von PFS als patientenrelevanten Endpunkt</b></p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) und die Zeit bis zur Krankheitsprogression aus. Dies wird dadurch begründet, dass die Bestimmung einer Progression gemäß den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) sowie der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) ausschließlich auf bildgebenden Verfahren und Laborparametern basiert, nicht jedoch auf einer vom Patienten wahrnehmbaren Symptomatik [1].</p> <p>Ein langfristiges Ziel in der Behandlung von Myelompatienten ist die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit [2]. Ein Krankheitsprogress bedeutet für die Patienten, dass die bisherige Therapie versagt hat und ein Wechsel auf eine neue Therapie erforderlich ist, die mit neuen belastenden Nebenwirkungen einhergeht. Daher ist aus Sicht von B-MS das progressionsfreie Überleben durchaus von hoher Relevanz für die Patienten. Auch die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) betrachtet PFS als patientenrelevanten Endpunkt, der zur Beurteilung des</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 Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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>Zusatznutzens von onkologischen Interventionen herangezogen werden sollte [3].</p> <p>Darüber hinaus wird die Patientenrelevanz von PFS im Multiplen Myelom durch die vom pU zitierten Publikationen im Dossier gestützt, woraus deutlich hervorgeht, dass die Progressionsfreiheit für betroffene Patienten sowohl von großer physischer als auch psychischer Relevanz ist [4].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Anerkennung des progressionsfreien Überlebens als patientenrelevanten Endpunkt.</p>	<p>Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind diesbezüglich relevant um Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität der Patienten zu evaluieren, die mit dem Ereignis einer laborparametrisch, bildgebend bzw. hämatologisch bestimmten Krankheitsprogression assoziiert werden.</p> <p>Die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keine diesbezüglich relevanten Veränderungen auf. Allerdings wurden die entsprechenden Endpunkte in der Studie nur bis zur Progression erhoben und erlauben daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression. Um etwaige Auswirkungen einer laborparametrisch, bildgebend oder hämatologisch bestimmten Progression auf die krankheitsspezifische Symptomatik und Lebensqualität beurteilen zu können, sind belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des Progressionsereignisses erforderlich.</p> <p>Zudem geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason statistisch signifikante Verlängerung des PFS (Krankheitsprogression nach IMWG-Kriterien) mit einer</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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>Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.</p> <p>Inwieweit sich das vorliegend unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason verlängerte PFS auch in ein verlängertes Überleben umsetzt, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden – die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben steht noch aus.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>
S. 42 Gesamt- taussage zum Zusatznut- zen	<p>In seiner Gesamtschau kommt das IQWiG zum Schluss, dass sich auf Basis der Gesamtpopulation ausschließlich negative Effekte bei mehreren Endpunkten zu Nebenwirkungen der Pomalidomid Kombination gegenüber der Vergleichstherapie ergeben. Diese negativen Effekte aufgrund der berichteten Nebenwirkungen würden dabei den positiven Effekt im globalen Gesundheitsstatus für Patienten/innen im ISS-Stadium III überwiegen. Zusammenfassend gebe es damit für die Patienten/innen im Studienarm mit der Pomalidomid Kombination einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen.</p> <p>Die Europäische Zulassungsbehörde EMA hat im Rahmen des Verfahrens zur Erweiterung der Zulassung von Pomalidomid mit der hier gegenständlichen Indikation für die Gesamtpopulation in</p>	<p>Der G-BA gelangt zu der Beurteilung, dass trotz der nach den Studienergebnissen deutlichen negativen Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen die Feststellung eines „geringeren Nutzens“ in der Gesamtbewertung nicht mit der erforderlichen Sicherheit getroffen werden kann.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

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)
	Bezug auf die Nebenwirkungen beschrieben, dass diese mittels supportiver Therapien sowie Dosisunterbrechungen und in geringerem Ausmaß Dosisreduktionen gut therapiert werden. Die Behörde kommt zum Schluss, dass das Nutzen/Risiko Verhältnis als ausgewogen betrachtet werden kann [5]. Diese Aspekte sollten im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Pomalidomid (multiples Myelom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 814; Stand: 12.09.2019. Adresse: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3117/2019-06-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Pomalidomid-D-456.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3117/2019-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pomalidomid-D-456.pdf). Abgerufen am 25.09.2019.
2. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia Leitlinien – Multiples Myelom; Stand Mai 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@view/html/index.html>. Abgerufen am 25.09.2019.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Frühe Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel: Diskussionspapier der DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses anlässlich der Diskussionsrunde am 29. November 2010. [https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy\\_of\\_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/g-ba/copy_of_amnog/AMNOG%20Fruehe%20Nutzenbewertung%2020101126.pdf). Abgerufen am 25.09.2019.
4. Hulin C, Hansen T, Heron L, Pughe R, Streetly M, Plate A, Perkins S, Morgan K, Tinel A, Rodrigues F, Ramasamy K. Living with the burden of relapse in multiple myeloma from the patient and physician perspective. 2017. Leukemia Research 59: 75-84.
5. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMA/CHMP/674052/2018 - Assessment report Imnovid; Stand: 28.03.2019. Adresse: [https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/imnovid-h-c-2682-ii-0031-g-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/imnovid-h-c-2682-ii-0031-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf). Abgerufen am 24.09.2019.

## 5.6 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH

Datum	07. Oktober 2019
Stellungnahme zu	Pomalidomid (Imnovid®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V (Bericht-Nr. 814) von Imnovid® (Pomalidomid) in der Indikation Multiples Myelom durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). AbbVie erforscht den Wirkstoff Venetoclax in der Indikation Multiples Myelom, daher betrifft die Zulassung und Dossierbewertung von Pomalidomid auch AbbVie.</p> <p>Pomalidomid ist in Deutschland seit dem 13. Mai 2019 in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, zugelassen.</p> <p>Für dieses Anwendungsgebiet wurde am 16. September 2019 die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason gegenüber Bortezomib + Dexamethason. Das Ergebnis resultiert aus einer Abwägung der negativen Effekte unterschiedlichen Ausmaßes bei mehreren Endpunkten zu Nebenwirkungen und positiven Effekten im globalen Gesundheitsstatus bei der Subgruppe der Patientinnen und Patienten im ISS-Stadium III.</p> <p>Nachfolgend werden in der Stellungnahme von AbbVie die folgenden Sachverhalte erörtert:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. PFS ist ein patientenrelevanter Endpunkt</li><li>2. Einbezug aller patientenrelevanter Endpunkte</li></ol>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1) PFS ist ein patientenrelevanter Endpunkt</b></p> <p>AbbVie stimmt dem pharmazeutischen Unternehmer (pU) zu, dass das progressionsfreie Überleben (PFS, progression free survival) ein eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt ist, und betont folgende Punkte:</p> <p>Die Onkologie umfasst sehr unterschiedliche Erkrankungen und Erkrankungsverläufe. Eine Bewertung von Endpunkten sollte daher immer indikationsspezifisch vorgenommen werden. Insbesondere bei der Therapie des Multiplen Myeloms sollte aufgrund der hohen Symptombelastung ein zentrales Ziel die Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptome (Knochenschmerzen, Hyperkalzämie, Fatigue, Gewichtsverlust, Infektneigung (mitbedingt durch sekundären Antikörpermangel) sowie schäumender Urin und Nierenfunktionsverschlechterung als Zeichen einer Bence-Jones-Proteinurie oder Albuminurie) sein (1, 2). Eine Verbesserung dieser Symptome steht in direkter Beziehung mit einer Therapieantwort, die einerseits objektiv durch die objektive Ansprechrage (ORR, objective response rate) und das PFS sowie andererseits subjektiv durch Patientenfragebögen erfasst werden kann. In einer Patientenpräferenzstudie mittels einer Online-Umfrage, welche auf einer Mehrkriterien-Entscheidungsanalyse beruht, bestätigten Patienten den direkten Nutzen der Verlängerung des PFS und einer damit einhergehenden Symptomverbesserung, die auch einen positiven psychologischen Einfluss auf den Patienten hat (3). Zudem konnten die Ergebnisse einer weiteren Analyse zeigen, dass PFS für Patienten einen bedeutenden Endpunkt bei der Bewertung des Therapieergebnisses des Multiplen Myeloms darstellt (4).</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 Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind diesbezüglich relevant um Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität der Patienten zu evaluieren, die mit dem Ereignis einer laborparametrisch, bildgebend bzw. hämatologisch bestimmten Krankheitsprogression assoziiert werden.</p> <p>Die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keine diesbezüglich relevanten Veränderungen auf. Allerdings wurden die entsprechenden Endpunkte in der Studie nur bis zur Progression erhoben und erlauben daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression. Um etwaige Auswirkungen einer laborparametrisch, bildgebend oder hämatologisch bestimmten Progression auf die krankheitsspezifische Symptomatik und Lebensqualität beurteilen zu können, sind belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des Progressionsereignisses erforderlich.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ein wesentlicher Vorteil der Messung des PFS ist, dass dieser Endpunkt nicht durch Crossover oder Nachfolgetherapien beeinflusst wird. Dies ist insbesondere wichtig für onkologische Studien, da den teilnehmenden Patienten andere, erfolversprechende Folgetherapien nach der Therapie mit der Prüfsubstanz aus ethischen Gründen nicht vorenthalten werden dürfen.</p> <p>Die europäische Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency) bewertet das PFS als eigenständigen, patientenrelevanten Endpunkt in Abhängigkeit von der Effektgröße und dem Risiko-Nutzen-Verhältnis, insbesondere, wenn positive Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL, health-related quality of life) den Nutzen der Prüfsubstanz zusätzlich unterstützen (5).</p> <p>Das IQWiG hingegen sieht das PFS als nicht patientenrelevant an, da zur Bestimmung nur bildgebende Verfahren und Laboruntersuchungen verwendet werden. Hierzu ist anzumerken, dass die EMA in ihrer "Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man", Appendix 1 "Methodological consideration for using progression free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials" anerkannte Kriterien zur Bestimmung einer Progression, wie die in der Phase-III-Studie von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason im Vergleich mit Bortezomib und Dexamethason (Studie MM-007) verwendeten International Myeloma Working Group Kriterien (IMWG) und den Kriterien der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), fordert (6). Gerade bei einer unverblindeten Studie ist die objektive Feststellung einer Progression (zusätzlich mit unabhängigem und verblindetem radiologischen Review) besonders wichtig, um mögliche Verzerrungen durch subjektive Einschätzungen des Krankheitsverlaufs durch den Prüfarzt zu vermeiden. Auf diese Weise kann durch den Endpunkt PFS der Zusatznutzen einer Therapie</p>	<p>Zudem geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason statistisch signifikante Verlängerung des PFS (Krankheitsprogression nach IMWG-Kriterien) mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.</p> <p>Inwieweit sich das vorliegend unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason verlängerte PFS auch in ein verlängertes Überleben umsetzt, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden – die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben steht noch aus.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit erhöhter Sicherheit geschätzt werden. Dadurch werden die Analysen von subjektiven Endpunkten wie der HRQoL, welche u.a. die Symptome, die mit einem Progress beim Multiplen Myelom einhergehen, messen, gut ergänzt.</p> <p>Zusammenfassend ist daher festzuhalten, dass eine signifikante Verlängerung des PFS einen eigenständigen, patientenrelevanten Endpunkt, insbesondere in der Versorgung von Patienten mit Multiplen Myelom darstellt.</p>	
<p><b>2) Einbezug aller patientenrelevanter Endpunkte</b></p> <p>AbbVie ist der Ansicht, dass alle patientenrelevanten Endpunkte zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden sollten. Daher sollte zum Beispiel auch die Endpunkte Zeit bis zur Progression (TTP, time to progression) oder die Ansprechrate gemäß den IMWG- und EBMT-Kriterien bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt werden. Durch einen Einbezug aller Endpunkte kann ein umfassendes Bild zum Wirkstoff Pomalidomid dargestellt werden.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Kyle RA, Gertz MA, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2003;78(1):21-33.
2. Wörmann B, Driessen C, et al. Multiples Myelom 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>. [Zugriffsdatum: 24.09.2019].
3. Postmus D, Richard S, et al. Individual Trade-Offs Between Possible Benefits and Risks of Cancer Treatments: Results from a Stated Preference Study with Patients with Multiple Myeloma. The Oncologist. 2018;23(1):44-51.
4. Auclair D, Mansfield C, et al. Understanding the Preferences of Patients and Caregivers for Relapsed/Refractory Multiple Myeloma Treatment: A Mixed-Mode Patient-Centric Approach. Blood. 2017;130(Suppl 1):5662.
5. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man 2017. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf). [Zugriffsdatum: 24.09.2019].
6. EMA. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials 2013. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf). [Zugriffsdatum: 25.09.2019].

## 5.7 Stellungnahme der GlaxoSmithKline GmbH

Datum	07. Oktober 2019
Stellungnahme zu	Pomalidomid (Imnovid)
Stellungnahme von	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 16. September 2019 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Pomalidomid (Imnovid). Pomalidomid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.</p> <p>GlaxoSmithKline GmbH &amp; Co. KG (GSK) äußert sich zu der IQWiG-Bewertung von Pomalidomid als pharmazeutischer Unternehmer, der mittelbar durch die in der Beurteilung getroffenen Feststellungen betroffen ist. GSK hat mit Belantamab Mafodotin ebenfalls einen Wirkstoff in der Pipeline, der für die Behandlung des multiplen Myeloms zugelassen werden soll. Die Phase II Studie hierzu wurde kürzlich erfolgreich abgeschlossen.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: GSK

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 50f	<p><b>Nichtberücksichtigung von Progressionsfreiem Überleben und Zeit bis zur Progression als patientenrelevante Endpunkte</b></p> <p>Das IQWiG kommentiert in seiner Nutzenbewertung von Pomalidomid zur Patientenrelevanz von PFS folgendes:</p> <p><i>„Die Zeit bis zur Progression wurde in der Studie MM-007 definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur 1. dokumentierten Krankheitsprogression. Für den Endpunkt PFS wurde zusätzlich der Tod als Ereignis berücksichtigt. Die Bestimmung der Progression erfolgte gemäß den Kriterien der internationalen Myelom-Arbeitsgruppe (...) und den Kriterien der European Society for Blood and Marrow Transplantation (...). Diese Kriterien basieren ausschließlich auf Laboruntersuchungen und bildgebenden Verfahren, jedoch nicht auf Symptomen. Das PFS und die Zeit bis zur Krankheitsprogression aus der Studie MM-007 sind daher nicht patientenrelevant.“</i></p> <p>Zur Patientenrelevanz des Progressionsfreien Überlebens nimmt GSK wie folgt Stellung:</p> <p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) stellt, wie das Gesamtüberleben (OS), einen umfassenden und integrativen Endpunkt dar, der die Wirksamkeit und die Sicherheit eines</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 Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels</p>

Stellungnehmer: GSK

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>Arzneimittels beinhaltet (Enzmann &amp; Broich, 2013). Der Endpunkt progressionsfreies Überleben setzt sich zusammen aus den Komponenten Progression und Tod; somit gehen auch etwaige das Leben verkürzende unerwünschte Effekte des Arzneimittels in die Beobachtung ein.</p> <p>Auch von den Zulassungsbehörden wird das progressionsfreie Überleben bei Einhaltung entsprechender Vorgaben als primärer Endpunkt für pivotale Studien in der Onkologie anerkannt (EMA, 2017; FDA, 2018).</p> <p>Der Zusammenhang zwischen PFS und dem vom IQWiG präferierten Endpunkt OS wurde für das Multiple Myelom in verschiedenen Untersuchungen gezeigt.</p> <p>In einer Meta-Analyse von 153 Studien und 22.696 Patienten mit einer Studiendauer von durchschnittlich 3,8 Jahren wurde der Zusammenhang zwischen zeitabhängigen Endpunkten wie PFS und OS beim Multiplen Myelom untersucht. Felix et al. zeigten, dass zwischen PFS und OS eine hohe Korrelation besteht (Spearman rho= 0,75; p&lt; 0,0001) und belegen somit die Validität von PFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben. Weiterhin beschreiben die Autoren eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von zweieinhalb Monaten für jeden erreichten progressionsfreien Monat (Félix et al., 2013).</p> <p>Cartier et al. führten eine Meta-Analyse von 21 RCTs für die</p>	<p>laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind diesbezüglich relevant um Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität der Patienten zu evaluieren, die mit dem Ereignis einer laborparametrisch, bildgebend bzw. hämatologisch bestimmten Krankheitsprogression assoziiert werden.</p> <p>Die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keine diesbezüglich relevanten Veränderungen auf. Allerdings wurden die entsprechenden Endpunkte in der Studie nur bis zur Progression erhoben und erlauben daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression. Um etwaige Auswirkungen einer laborparametrisch, bildgebend oder hämatologisch bestimmten Progression auf die krankheitsspezifische Symptomatik und Lebensqualität beurteilen zu können, sind belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des Progressionsereignisses erforderlich.</p> <p>Zudem geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und</p>

Stellungnehmer: GSK

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>Indikation Multiples Myelom durch. Eingeschlossen wurden Studien, die sowohl Hazard Ratios für OS als auch für PFS berichteten. Die Autoren fanden eine hohe Korrelation (Pearson's <math>r= 0,82</math>; <math>p &lt; 0,0001</math>) zwischen den Hazard Ratios für Behandlungseffekte für PFS und OS (Cartier et al., 2015).</p> <p>Obwohl die Verbesserung des Gesamtüberlebens das Ziel jeder neuen onkologischen Therapie ist, bringt es als Endpunkt in klinischen Studien einige große Nachteile mit sich: Um Effekte auf das Gesamtüberleben zu zeigen sind große Studien mit langen Laufzeiten notwendig und Ergebnisse können durch neu verfügbare Folgetherapien und cross-over verfälscht werden. Endpunkte wie das PFS können früher analysiert werden und sind somit als Wirksamkeitsendpunkt in onkologischen Studien unerlässlich und sollten daher bei der frühen Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Im vorliegenden Verfahren konnte mit einer Risikoreduktion um 39% für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod im Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason Arm [HR 0,61; (95% KI: 0,49; 0,77); <math>p &lt; 0,0001</math>] ein deutlicher Effekt gezeigt werden, der sich auch in der Nutzenbewertung wiederfinden sollte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: PFS sollte im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzens als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt werden</p>	<p>Dexamethason statistisch signifikante Verlängerung des PFS (Krankheitsprogression nach IMWG-Kriterien) mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.</p> <p>Inwieweit sich das vorliegend unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason verlängerte PFS auch in ein verlängertes Überleben umsetzt, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden – die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben steht noch aus.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: GSK

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)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

- Cartier, S., Zhang, B., Rosen, V. M., Zarotsky, V., Bartlett, J. B., Mukhopadhyay, P., . . . Davis, C. (2015). Relationship between treatment effects on progression-free survival and overall survival in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of published clinical trial data. *Oncol Res Treat*, 38(3), 88-94. doi:10.1159/000375392
- EMA. (2017). *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - Revision 5*. Retrieved from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf).
- Enzmann, H., & Broich, K. (2013). Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 107(2), 120-128. doi:<https://doi.org/10.1016/j.zefq.2013.02.003>
- FDA. (2018). *Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics - Guidance for Industry*. Retrieved from <https://www.fda.gov/media/71195/download>.
- Félix, J., Aragão, F., Almeida, J. M., Calado, F. J., Ferreira, D., Parreira, A. B. S., . . . Rijo, J. F. R. (2013). Time-dependent endpoints as predictors of overall survival in multiple myeloma. *BMC cancer*, 13, 122-122. doi:10.1186/1471-2407-13-122

## 5.8 Stellungnahme der Takeda GmbH

Datum	02.10.2019
Stellungnahme zu	Pomalidomid (Imnovid®)
Stellungnahme von	Takeda GmbH Jägerstr 27 10117 Berlin

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Takeda GmbH ist Inhaber der Zulassung des Arzneimittels NINLARO® mit dem Wirkstoff Ixazomib. NINLARO® ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (1).</p> <p>Am 16.09.2019 veröffentlichte der G-BA auf seiner Homepage die Nutzenbewertung des IQWiG zum Wirkstoff Pomalidomid der Firma Celgene GmbH in der Indikation „erwachsene Patientinnen und Patienten mit multiplem Myelom, die mindestens 1 vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben“ (2). Das Anwendungsgebiet des bewerteten Arzneimittels überschneidet sich mit dem Anwendungsgebiet von NINLARO®. Die Takeda GmbH ist deshalb als Mitbewerber von dieser Nutzenbewertung direkt betroffen und infolgedessen zu einer schriftlichen Stellungnahme berechtigt.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda

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)
Seite 10, Tabelle 4	<p><b>IQWiG-Argumentation:</b></p> <p><i>Für die vorliegende Bewertung ergibt sich 1 Fragestellung, für die der G-BA die in Tabelle 4 dargestellte zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt hat.</i></p> <p><i>In der Tabelle 4 der IQWiG-Nutzenbewertung werden folgende zVT benannt:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin oder</i></li> <li>• <i>Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder</i></li> <li>• <i>Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder</i></li> <li>• <i>Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</i></li> <li>• <i>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</i></li> <li>• <i>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder</i></li> <li>• <i>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und</i></li> </ul>	

Stellungnehmer: Takeda

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>Dexamethason</i> <i>oder</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason</i></li> </ul> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die Auflistung der möglichen zVT ist aus Sicht der Takeda GmbH unvollständig. Die Festlegung der möglichen zVT sollte um die Option Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason erweitert werden.</p> <p>Der Wirkstoff Ixazomib (NINLARO®) ist seit November 2016 in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten zugelassen, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben (1). Diese Indikation überschneidet sich weitgehend mit der hier bewerteten neuen Indikation von Pomalidomid.</p> <p>Wie entsprechend des AMNOG erforderlich wurde Ixazomib in dieser Indikation bereits durch den G-BA bewertet (3). Die Bewertung des G-BA erfolgte, wie bei Orphan Drugs vorgesehen, auf der Basis der Zulassungsstudie im Vergleich zu Lenalidomid plus Dexamethason. Diese Kombination war auch eine der vom G-BA festgelegten zVT in der vorliegenden Pomalidomid-Nutzenbewertung.</p>	<p>In der Behandlung des multiplen Myeloms nach mindestens einer Vortherapie wird überwiegend auf die neueren Substanzen – u.a. Bortezomib, Lenalidomid, Daratumomab, Elotuzumab und auch Carfilzomib – abgestellt.</p> <p>Lenalidomid, Bortezomib und Carfilzomib werden in Kombination mit Dexamethason angewendet, Bortezomib kann auch in der Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin eingesetzt werden. Darüber hinaus wird in der zweiten Therapielinie Carfilzomib ebenso wie Elotuzumab, Ixazomib und Daratumumab zusammen mit den Kombinationspartnern Lenalidomid und Dexamethason angewendet. Für Daratumumab ist in dieser Therapiesituation darüber hinaus die Kombination mit Bortezomib und Dexamethason möglich.</p> <p>Für Carfilzomib wurde mit Beschluss vom 15. Februar 2018 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowohl in der Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason als auch für die Zweifachkombination mit Dexamethason festgestellt. In der Nutzenbewertung zu Daratumumab wurde mit Beschluss vom 15. Februar 2018 für die Kombinationstherapien mit Lenalidomid und</p>

Stellungnehmer: Takeda

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 G-BA stufte das Ausmaß des Zusatznutzen von Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason bei erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben, im Vergleich zu Lenalidomid plus Dexamethason als „nicht quantifizierbar“ ein (3). Damit wurde der Kombination Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason ein Zusatznutzen zuerkannt, der diese Kombination in vergleichbarer Weise wie die benannten zVT als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) qualifiziert. Darüber hinaus wird die Kombination Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason auch in der aktuellen DGHO-Leitlinie zum Multiplen Myelom als eine mit den vom G-BA benannten zVT vergleichbare Option für die Zweitlinientherapie empfohlen (4).</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Aufnahme der Kombination Ixazomib/Lenalidomid/Dexamethason in die Liste möglicher zVT im betrachteten Anwendungsgebiet.</p>	<p>Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Aufgrund von potentiellen therapielevanten, unterschiedlichen Toxizitätsprofilen wird den Zweifachkombinationen von Bortezomib und Lenalidomid weiterhin ein entsprechender Stellenwert im Anwendungsgebiet beigemessen. Angesichts der in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesenen Unterlegenheit der Bortezomib-Monotherapie wird diese Therapieoption in den relevanten Leitlinien nicht mehr empfohlen und kommt auch als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p> <p>Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason stellt eine weitere Behandlungsoption nach mindestens einer vorangegangenen Therapielinie dar. Jedoch wird die vorliegende Evidenz für diese Kombination, einschließlich der Ergebnisse der Nutzenbewertung, derzeit im Vergleich zu den zuvor genannten Behandlungsoptionen als weniger aussagekräftig eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Takeda

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)
Seite 50, 2. Zeile von unten	<p><b>IQWiG-Argumentation:</b></p> <p><i>Die Zeit bis zur Progression wurde in der Studie MM-007 definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur 1. dokumentierten Krankheitsprogression. Für den Endpunkt PFS wurde zusätzlich der Tod als Ereignis berücksichtigt. Die Bestimmung der Progression erfolgte gemäß den Kriterien der internationalen Myelom-Arbeitsgruppe (IMWG (5)) und den Kriterien der European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT (6)). Diese Kriterien basieren ausschließlich auf Laboruntersuchungen und bildgebenden Verfahren, jedoch nicht auf Symptomen. Das PFS und die Zeit bis zur Krankheitsprogression aus der Studie MM-007 sind daher nicht patientenrelevant.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Die Progress-Kriterien der internationalen Myelom-Arbeitsgruppe beruhen auf einem Konsensus der führenden internationalen Multiples Myelom-Experten (5). Die Kriterien wie freier Leichtkettenquotient im Serum, klonale Zellen im Knochenmark oder M-Protein-Immundefixation etc. orientieren sich an der Pathophysiologie des Multiplen Myeloms und zeigen unabhängig davon, ob der Patient bereits Symptome entwickelt hat oder nicht, eine Verschlechterung des klinischen Zustands des Patienten und das Versagen der Behandlung an. Beides hat unmittelbare</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 Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind diesbezüglich relevant um Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität der Patienten zu evaluieren, die mit dem Ereignis einer laborparametrisch, bildgebend bzw. hämatologisch bestimmten Krankheitsprogression assoziiert werden.</p> <p>Die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keine diesbezüglich relevanten Veränderungen auf. Allerdings wurden die entsprechenden Endpunkte in der Studie nur bis zur Progression erhoben und erlauben daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression. Um etwaige Auswirkungen einer</p>

Stellungnehmer: Takeda

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>Auswirkungen auf den Gesundheitszustand des Patienten und sollte daher als patientenrelevant angesehen werden. Zudem benötigt der Patient in der Folge eine Umstellung, auf eine andere, unter Umständen mit mehr Nebenwirkungen behaftete Therapie.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Einschluss des Endpunktes PFS in die Nutzenbewertung</p>	<p>laborparametrisch, bildgebend oder hämatologisch bestimmten Progression auf die krankheitsspezifische Symptomatik und Lebensqualität beurteilen zu können, sind belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des Progressionsereignisses erforderlich.</p> <p>Zudem geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason statistisch signifikante Verlängerung des PFS (Krankheitsprogression nach IMWG-Kriterien) mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.</p> <p>Inwieweit sich das vorliegend unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason verlängerte PFS auch in ein verlängertes Überleben umsetzt, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden – die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben steht noch aus.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Takeda

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)
Seite 23, 2. Zeile von unten	<p><b>IQWiG-Argumentation:</b></p> <p><i>Der pU sieht durch den hohen Anteil an Pomalidomid als Folgetherapie im Kontrollarm das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben als hoch an. Pomalidomid stellt bei den Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet der vorliegenden Fragestellung aber eine zugelassene Therapieoption dar. Somit ist die Gabe von Pomalidomid als Folgetherapie nicht als Treatment Switching im Sinne von (7) anzusehen.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Aufgrund des hohen Anteils von Patienten im Kontrollarm, die Pomalidomid als Folgetherapie erhalten hatten, besteht die Möglichkeit der Unterschätzung des Effektes von Pomalidomid auf das Gesamtüberleben. Ein möglicher vorteilhafter Überlebens-Effekt der Pomalidomid-Studienbehandlung könnte aufgehoben worden sein, da die Patienten der Vergleichsgruppe lediglich mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung ebenfalls Pomalidomid erhalten hatten. Aufgrund dieser Verzerrung lässt sich der Behandlungseffekt von Pomalidomid in Bezug auf den Endpunkt Gesamtüberleben anhand der Studienergebnisse nicht mit ausreichender Sicherheit schätzen. Das Verzerrungspotential ist deshalb als hoch einzustufen.</p> <p>Dass die Möglichkeit der Folgebehandlung mit Pomalidomid in der</p>	

Stellungnehmer: Takeda

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)
	Kontrollgruppe ethisch geboten ist und obendrein der Zulassung des Produktes in einer weiteren Indikation entspricht, ist in diesem Zusammenhang als unerheblich einzustufen.  <b>Vorgeschlagene Änderung:</b>  Einstufung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt Gesamtüberleben mit „hoch“	
Seite 49, untere 6 Zeilen	<b>IQWiG-Argumentation:</b>  <i>Darüber hinaus legt der pU für den Endpunkt Gesamtüberleben eine explorative Analyse basierend auf dem Two-Stage-Modell nach Latimer (8) vor mit dem Ziel, bezüglich einer Verzerrung bei der Bewertung des Gesamtüberlebens aufgrund der nachfolgenden Myelomtherapien zu adjustieren. Das Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung ist die Bewertung der gesamten Therapiestrategie, d. h. der Studienbehandlung einschließlich zugelassener Folgebehandlungen. Eine Adjustierung bezüglich dieser Folgetherapien ist somit nicht sachgerecht.</i>  <b>Anmerkung:</b>  Die Folgetherapien hatten in der bewerteten Studie potentiell einen erheblichen Einfluss auf den Endpunkt Gesamtüberleben. Insbesondere der hohe Anteil von Patienten in der Kontrollgruppe, die Pomalidomid als Folgetherapie erhielten, hat das Potential eventuell vorhandene Ergebnis-Unterschiede aufzuheben, da im	Das Gesamtüberleben ist in der Studie MM-007 definiert als Zeit von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache.  Bis zum Datenschnitt vom 15. September 2018 verstarben insgesamt 242 Patienten, 116 im Interventionsarm und 126 im Vergleichsarm. Die mediane Überlebenszeit betrug im

Stellungnehmer: Takeda

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>Falle dieser Therapieumstellung die Patienten der Kontrollgruppe mit einer gewissen zeitlichen Verzögerung eine vergleichbare Behandlung wie die Patienten der Interventionsgruppe erhalten hatten. Eine für den Effekt der Folgetherapien adjustierte Analyse wie z.B. nach Latimer (8) stellt eine sinnvolle Sensitivitätsanalyse dar, die zusätzliche Informationen liefert.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b> Berücksichtigung der adjustierten Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben als Sensitivitätsanalyse</p>	<p>Interventionsarm 40,5 Monate und im Vergleichsarm 30,5 Monate. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio (HR): 0,91; [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,70; 1,18]; p-Wert 0,476).</p>

## Literaturverzeichnis

1. Takeda GmbH. Fachinformation NINLARO®, Stand September 2018; 2018. Available from: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de), letzter Zugriff 28.09.2019.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pomalidomid (multiples Myelom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (IQWiG-Berichte - Nr. 814) 2019. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3117/2019-06-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Pomalidomid-D-456.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3117/2019-06-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Pomalidomid-D-456.pdf), letzter Zugriff 28.09.2019.
3. 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 – Ixazomib 2017. Available from: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2994/2017-07-06\\_AM-RL-XII\\_Ixazomib\\_D-272\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2994/2017-07-06_AM-RL-XII_Ixazomib_D-272_BAnz.pdf), letzter Zugriff 28.09.2019.
4. DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Onkopedia-Leitlinie Multiples Myelom, Stand Mai 2018 2018. Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/multiples-myelom/@@guideline/html/index.html>, letzter Zugriff 28.09.2019.
5. Durie BGM, Harousseau JL, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467-73.
6. Bladé J, Samson D, Reece D, Apperley J, Björkstrand B, Gahrton G, et al. CRITERIA FOR EVALUATING DISEASE RESPONSE AND PROGRESSION IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA TREATED BY HIGH-DOSE THERAPY AND HAEMOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION. *British Journal of Haematology*. 1998;102(5):1115-23.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Treatment Switching in onkologischen Studien; IQWiG-Berichte - Nr. 678 2018. 1-62]. Available from: <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/anzneimittelbewertung/2014/ga14-04-treatment-switching-in-onkologischen-studien.6113.html>, letzter Zugriff 30.09.2019.
8. Latimer N, White I, Abrams K, Siebert U. Causal inference for long-term survival in randomised trials with treatment switching: Should re-censoring be applied when estimating counterfactual survival times? *Statistical Methods in Medical Research*. 2019;28(8):2475-93.

## 5.9 Stellungnahme des vfa

Datum	07.10.2019
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><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 16. September 2019 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das Orphan Drug Pomalidomid (Imnovid®) von Celgene GmbH veröffentlicht.</p> <p>Die Bewertung bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. Die Bewertung erfolgt durch das IQWiG, da das Arzneimittel in der Vergangenheit die 50 Millionen-Euro-Umsatzgrenze überschritten hat.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA fest:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bortezomib in Kombination mit pegyliertem liposomalen Doxorubicin oder</li><li>• Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder</li><li>• Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder</li><li>• Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li><li>• Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li><li>• Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason oder</li><li>• Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder</li></ul>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason.</li> </ul> <p>Die IQWiG-Bewertung erfolgt auf Basis der randomisierten Zulassungsstudie mit einem Vergleich zu Bortezomib in Kombination mit Dexamethason. Das IQWiG sieht dabei einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen. In der Gesamtabwägung ergeben sich demnach jeweils ein positiver und ein negativer Effekt bei der Lebensqualität sowie negative Effekte bei schweren Nebenwirkungen.</p> <p>Der Hersteller beansprucht hingegen einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Dieser ergibt sich insbesondere aus einem Vorteil beim Gesamtüberleben nach einer Adjustierung für die Folgetherapien. Diese Ergebnisse werden jedoch nicht berücksichtigt. Ebenso unberücksichtigt bleiben die gezeigten Vorteile für das progressionsfreie Überleben (PFS).</p>	
<p><b>Ergebnisse zum Gesamtüberleben mit Adjustierung für Folgetherapien sind zu berücksichtigen</b></p> <p>Wie im Dossier des Herstellers dargestellt, können aufgrund der nach der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapien nach Krankheitsprogression bei der Bewertung des Gesamtüberlebens Verzerrungen eintreten. Um den potenziell verzerrenden Effekt durch die Folgetherapien Rechnung zu tragen, führt der Hersteller eine Analyse mit Adjustierung (Two-Stage-Modells nach dem Ansatz von Latimer) durch. Nach der Adjustierung weist das Ergebnis für das Gesamtüberleben einen deutlichen statistisch signifikanten Vorteil für den Pomalidomid + Bortezomib + Dexamethason Arm auf. Nach Auffassung des vfa sind die Ergebnisse zum Gesamtüberleben mit</p>	<p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie MM-007 definiert als Zeit von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Bis zum Datenschnitt vom 15. September 2018 verstarben insgesamt 242 Patienten, 116 im Interventionsarm und 126 im Vergleichsarm. Die mediane Überlebenszeit betrug im Interventionsarm 40,5 Monate und im Vergleichsarm 30,5 Monate. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio (HR): 0,91; [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,70; 1,18]; p-Wert 0,476).</p> <p>Ein Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist in der Kategorie Mortalität somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Adjustierung für Folgetherapien relevant und in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.	
<p><b>Progressionsfreies Überleben ist als patientenrelevanter Endpunkt zu akzeptieren</b></p> <p>Für das progressionsfreie Überleben (PFS) als primären Endpunkt der bewerteten Zulassungsstudie (MM-007) liegen nach Angaben des Herstellers im Dossier große statistisch signifikante Vorteile vor. Das IQWiG schließt den Endpunkt PFS aus seiner Bewertung aus, weil PFS im institutseigenen Verständnis nicht patientenrelevant sei. Begründet wird dies damit, dass die Beurteilung der Progression auf Basis bildgebender Verfahren und nicht über eine von den Patienten wahrgenommenen Symptomatik geschehe. Mit der gleichen Begründung wird der Endpunkt PFS bislang auch vom G-BA in seiner bisherigen Bewertungspraxis nicht akzeptiert. Jedoch bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen im G-BA. Diese unterschiedlichen Auffassungen werden bei der Beurteilung der Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.</p> <p>Die Aberkennung der Patientenrelevanz des Endpunktes steht jedoch im Widerspruch im Vergleich zu anderen Organisationen, in denen der Endpunkt mit Augenmaß akzeptiert wird. Dazu gehören die Zulassungsbehörden (FDA, EMA) und HTA-Organisationen (z.B. EUnetHTA, NICE, HAS, CADTH), die medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland und weltweit (AGO, DGHO, ESMO, ASCO) sowie andere, nach Grundsätzen der evidenzbasierten Medizin arbeitende Organisationen (z.B. Cochrane Collaboration). Die ablehnende Haltung im Umgang mit der Evidenz zu PFS-Ergebnissen stellt damit offenkundig einen Sonderweg im Vergleich zu anderen Organisationen dar. Die dogmatische Verfahrenspraxis widerspricht</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 Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind diesbezüglich relevant um Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität der Patienten zu evaluieren, die mit dem Ereignis einer laborparametrisch, bildgebend bzw. hämatologisch bestimmten Krankheitsprogression assoziiert werden.</p> <p>Die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keine diesbezüglich relevanten Veränderungen auf. Allerdings wurden die entsprechenden Endpunkte in der Studie nur bis zur Progression erhoben und erlauben daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression. Um etwaige Auswirkungen einer laborparametrisch, bildgebend oder hämatologisch bestimmten Progression auf die krankheitsspezifische Symptomatik und Lebensqualität beurteilen zu können, sind belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des Progressionsereignisses erforderlich.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>damit folglich auch dem Grundsatz des AMNOG, da gemäß AM-NutzenV die Bewertung „nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin“ erfolgen soll. Nach Auffassung des vfa ist damit der praktizierte Ausschluss des Endpunktes PFS nicht sachgerecht.</p>	<p>Zudem geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason statistisch signifikante Verlängerung des PFS (Krankheitsprogression nach IMWG-Kriterien) mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.</p> <p>Inwieweit sich das vorliegend unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason verlängerte PFS auch in ein verlängertes Überleben umsetzt, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden – die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben steht noch aus.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>
<p><b>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie intransparent</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

### Literatur:

### 5.10 Stellungnahme der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Datum	07.10.2019
Stellungnahme zu	Pomalidomid / Imnovid®
Stellungnahme von	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Als pharmazeutischer Hersteller von onkologischen Präparaten und einem Arzneimittel in Entwicklung für Patienten mit Multiplem Myelom möchte die Sanofi-Aventis Deutschland GmbH im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens nach § 35a SGB V von Pomalidomid (Imnovid®) im Anwendungsgebiet „Kombinationstherapie Multiples Myelom“ Stellung nehmen.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Sanofi

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 50 f.	<p><b>Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“</b></p> <p>Der Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung zu Pomalidomid (Imnovid®) im Anwendungsgebiet „Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben“ ist auf S. 50 f zu entnehmen:</p> <p><i>„Da der pU auch keine Nachweise zur Validierung der Krankheitsprogression als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt vorlegt, werden das PFS und die Zeit bis zur Krankheitsprogression nicht in die Dossierbewertung eingeschlossen.“</i></p> <p>Sanofi-Aventis möchte zu diesem Punkt kritisch anmerken, dass aus klinischer Sicht der Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ für den Patienten mit Multiplem Myelom sehr wohl Relevanz aufweist und auch bei der Bewertung des Therapieerfolgs berücksichtigt wird. Der medizinischen Einschätzung steht die methodische entgegen. Die Anforderung an eine Surrogatvalidierung [1] sind unrealistisch hoch und in der beschriebenen Indikation und dem angewendeten Wirkprinzip nicht umsetzbar [2]. Aus den genannten Gründen schließen wir uns der</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 Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind diesbezüglich relevant um Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität der Patienten zu evaluieren, die mit dem Ereignis einer laborparametrisch, bildgebend bzw. hämatologisch bestimmten Krankheitsprogression assoziiert werden.</p> <p>Die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keine diesbezüglich relevanten Veränderungen auf. Allerdings wurden die entsprechenden Endpunkte in der Studie nur</p>

Stellungnehmer: Sanofi

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)
	Einschätzung des IQWiG in diesem Punkt nicht an.	<p>bis zur Progression erhoben und erlauben daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression. Um etwaige Auswirkungen einer laborparametrisch, bildgebend oder hämatologisch bestimmten Progression auf die krankheitsspezifische Symptomatik und Lebensqualität beurteilen zu können, sind belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des Progressionsereignisses erforderlich.</p> <p>Zudem geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason statistisch signifikante Verlängerung des PFS (Krankheitsprogression nach IMWG-Kriterien) mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.</p> <p>Inwieweit sich das vorliegend unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason verlängerte PFS auch in ein verlängertes Überleben umsetzt, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden – die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben steht noch aus.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

## Literaturverzeichnis

- 1 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Jahr: 2011 Nr. 80: Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Rapid Report: A10-05, Version 1.1 vom 21.11.2011. 2011. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Version\\_1-1\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf)
- 2 Gillhaus, Johanna & Goertz, Ralf & Jeratsch, Ulli & Leverkus, Friedhelm. (2017). Surrogatvalidierung durch Korrelation und Surrogate Threshold Effect – Ergebnisse von Simulationsstudien Validation of surrogates by correlation and surrogate threshold effect – Results of simulation studies. GMS Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie 2017, Vol. 13(1), ISSN 1860-9171. 13. 12. 10.3205/mibe000168.

### 5.11 Stellungnahme der DGHO/ GMMG

Datum	7. Oktober 2019
Stellungnahme zu	Pomalidomid
Stellungnahme von	<i>DGHO / GMMG</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																												
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Dieses Verfahren betrifft ein neues Anwendungsgebiet von Pomalidomid (Imnovid®). Pomalidomid war bisher zugelassen bei Patienten mit progredientem Multiplem Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und auf die vergangene Therapielinie nicht mehr angesprochen haben. Die Indikation wurde jetzt erweitert auf Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben. Pomalidomid wird gemäß der Zulassungserweiterung in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason gegeben. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Die Eckpunkte sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Daratumumab</b></p> <table border="1" data-bbox="150 874 1509 1393"> <thead> <tr> <th data-bbox="150 874 788 1050" rowspan="2">Zweckmäßige Vergleichstherapie</th> <th colspan="2" data-bbox="795 874 1180 963">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2" data-bbox="1187 874 1509 963">IQWiG</th> </tr> <tr> <th data-bbox="795 968 996 1050">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="1003 968 1180 1050">Ergebnissicherheit</th> <th data-bbox="1187 968 1326 1050">Zusatznutzen</th> <th data-bbox="1332 968 1509 1050">Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="150 1054 788 1091">Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin</td> <td data-bbox="795 1054 996 1128">nicht quantifizierbar</td> <td data-bbox="1003 1054 1180 1091">Anhaltspunkt</td> <td data-bbox="1187 1054 1326 1091">geringer</td> <td data-bbox="1332 1054 1509 1091">Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 1096 788 1133">Bortezomib + Dexamethason</td> <td data-bbox="795 1096 996 1133"></td> <td data-bbox="1003 1096 1180 1133"></td> <td data-bbox="1187 1096 1326 1133"></td> <td data-bbox="1332 1096 1509 1133"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 1137 788 1174">Lenalidomid + Dexamethason</td> <td data-bbox="795 1137 996 1174"></td> <td data-bbox="1003 1137 1180 1174"></td> <td data-bbox="1187 1137 1326 1174"></td> <td data-bbox="1332 1137 1509 1174"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 1179 788 1216">Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason</td> <td data-bbox="795 1179 996 1216"></td> <td data-bbox="1003 1179 1180 1216"></td> <td data-bbox="1187 1179 1326 1216"></td> <td data-bbox="1332 1179 1509 1216"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 1220 788 1257">Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason</td> <td data-bbox="795 1220 996 1257"></td> <td data-bbox="1003 1220 1180 1257"></td> <td data-bbox="1187 1220 1326 1257"></td> <td data-bbox="1332 1220 1509 1257"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 1262 788 1299">Carfilzomib + Dexamethason</td> <td data-bbox="795 1262 996 1299"></td> <td data-bbox="1003 1262 1180 1299"></td> <td data-bbox="1187 1262 1326 1299"></td> <td data-bbox="1332 1262 1509 1299"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="150 1303 788 1340">Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason</td> <td data-bbox="795 1303 996 1340"></td> <td data-bbox="1003 1303 1180 1340"></td> <td data-bbox="1187 1303 1326 1340"></td> <td data-bbox="1332 1303 1509 1340"></td> </tr> </tbody> </table>	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	geringer	Anhaltspunkt	Bortezomib + Dexamethason					Lenalidomid + Dexamethason					Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason					Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason					Carfilzomib + Dexamethason					Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason					
Zweckmäßige Vergleichstherapie		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																																									
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																																									
Bortezomib + pegyliertes liposomales Doxorubicin	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	geringer	Anhaltspunkt																																									
Bortezomib + Dexamethason																																													
Lenalidomid + Dexamethason																																													
Elotuzumab + Lenalidomid + Dexamethason																																													
Carfilzomib + Lenalidomid + Dexamethason																																													
Carfilzomib + Dexamethason																																													
Daratumumab + Lenalidomid + Dexamethason																																													

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daratumumab + Bortezomib + Dexamethason					
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes. Dies entspricht der Heterogenität der Patientenpopulation und der Behandlungsrealität in Deutschland. Eine Behandlung nach Maßgabe des behandelnden Arztes beinhaltet auch Bortezomib + Dexamethason.</li> <li>• Für die Nutzenbewertung liegen Daten der internationalen, multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie OPTIMISMM zum Vergleich der Kombination von Pomalidomid/Bortezomib/Dexamethason gegenüber Bortezomib/Dexamethason vor.</li> <li>• Die Kombinationstherapie mit Pomalidomid führt zu einer signifikanten Steigerung der Remissionsrate, zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Zeit bis zur nächsten Therapie. Eine Bewertung des Einflusses auf die Gesamtüberlebenszeit ist angesichts der kurzen Nachbeobachtungszeit und der Vielfalt weiterer, wirksamer Therapieoptionen in der Postprogressionstherapie nicht möglich. Eine für die Folgetherapien adjustierte Analyse des pharmazeutischen Unternehmers zeigt eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit im Pomalidomid-Arm.</li> <li>• Die Lebensqualität ist im Pomalidomid- und im Kontrollarm etwa gleich.</li> </ul>					

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>Die Rate schwerer unerwünschter Nebenwirkungen ist höher im Pomalidomid-Arm, allerdings ist auch die Therapiedauer länger. Zur Vermeidung venöser Thrombembolien ist eine prophylaktische Antikoagulation indiziert.</li> </ul> <p>Pomalidomid/Bortezomib/Dexamethason erweitert das Spektrum der Therapieoptionen nach Vortherapie nach Lenalidomid um eine wirksame Kombination. Dies ist besonders im Hinblick auf den zunehmenden Einsatz von Lenalidomid und Daratumumab in der Erstlinien- und Erhaltungstherapie von Bedeutung, weil sich für so vorbehandelte Patienten das Spektrum wirksamer Therapieoptionen im ersten Rezidiv erweitert und damit auf mögliche Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen besser Rücksicht genommen werden kann.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das Multiple Myelom (MM) ist eine seltene, heterogene Krebserkrankung. Das klinische Spektrum reicht von asymptomatischen, inzidentell diagnostizierten Krankheitsbildern bis zu akuten Verläufen mit hämatopoetischer Insuffizienz, renaler Funktionseinschränkung und/oder ausgeprägter Osteodestruktion. Vorstufe ist die monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz. Die Diagnostik hat sich in den letzten Jahren erweitert und beinhaltet jetzt radiologische Schnittbildverfahren zur Identifikation fokaler Läsionen und Zytogenetik zur Identifikation von Hochrisiko-Patienten. Die Behandlung des Multiplen Myeloms erfolgt vor allem medikamentös. In den letzten 15 Jahren wurden zahlreiche neue Arzneimittel zugelassen, die in klinischen Studien gegenüber dem bisherigen Standard, in Kombinationen und in Sequenzen getestet werden. Diese Leitlinien enthalten Empfehlungen zur Erstlinientherapie bei jüngeren und älteren Patienten, zur Erhaltungstherapie sowie zur Behandlung von Patienten mit rezidivierender bzw. refraktärer Erkrankung. Die Prognose von Patienten mit Multiplem Myelom hat sich in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich verbessert [1].</p> <p>Jährlich werden ungefähr 3.600 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 2.900 Neuerkrankungsfälle bei Frauen in Deutschland diagnostiziert. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate wird mit 41% (Männer) bzw. 40% (Frauen) angegeben, die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt bei 48% (Männer) bzw. 45% (Frauen). Die relative 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 31% (Männer) bzw. 30% (Frauen).</p>	

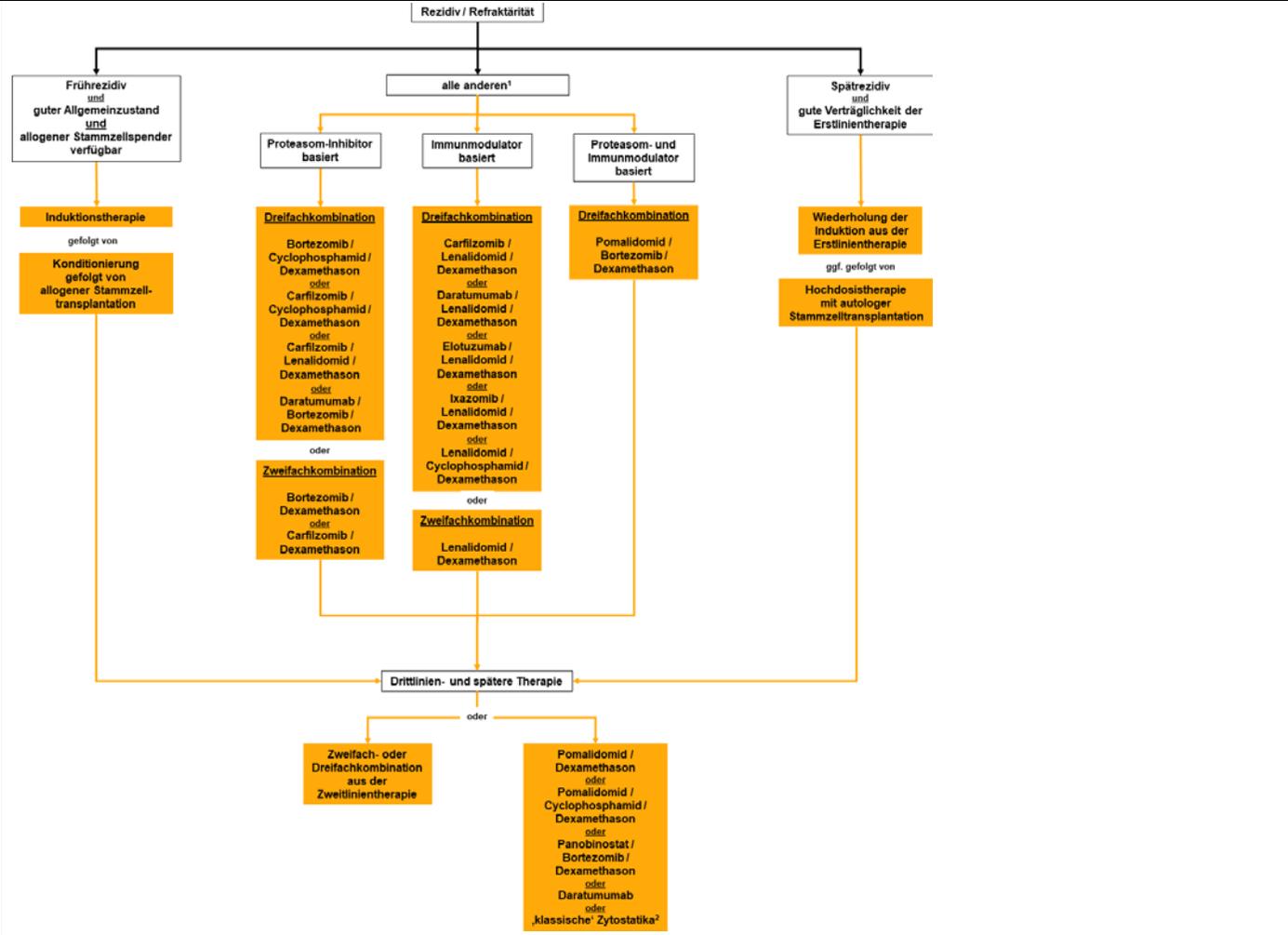
Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Die Einleitung einer Therapie ist bei symptomatischem Multiplem Myelom nach den Kriterien der International Myeloma Working Group (IMWG) indiziert. Bestandteil der Definition sind die sogenannten CRAB-Kriterien, erweitert durch radiologische und serologische Parameter [1, 2].</p> <p>Erstes Ziel der Behandlung eines symptomatischen Myelompatienten ist das Erreichen einer bestmöglichen Remission mit rascher Symptomkontrolle und Normalisierung myelombedingter Komplikationen, unter Berücksichtigung der individuellen Krankheits- und Lebenssituation, und unter weitestmöglicher Vermeidung kurz- und langfristig belastender Nebenwirkungen der Therapie. Langfristiges Ziel ist die Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit.</p> <p>Das Patientenkollektiv in der Zweitlinientherapie ist noch inhomogener aufgrund der zusätzlichen Erfahrungen aus der Erstlinientherapie. Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der Erstlinientherapie und der Verträglichkeit bzw. Komorbiditäten. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der Erstlinientherapie kann bei der Zweitlinientherapie zwischen Arzneimitteln aus der derselben oder einer anderen Substanzklasse gewählt werden. Bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ist ein Wechsel der Substanzklasse indiziert. Die neuen Arzneimittel sowie die möglichen Kombinationen sind sehr vielfältig und erlauben auch eine Sequenztherapie. Diese wird an das Krankheitsbild, die Vortherapie(n) und Komorbiditäten angepasst. Ein Algorithmus für die Therapie im Rezidiv oder bei Refraktärität ist in <a href="#">Abbildung 1</a> dargestellt. Wenn immer möglich, sollten Patienten im Rahmen klinischer Studien behandelt werden.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GMMG German-speaking Myeloma Multicenter Group

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Abbildung 1: Therapie - Algorithmus im Rezidiv oder bei Refraktärität</b>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---



<sup>1</sup> symptomatisch; <sup>2</sup> w&w - watch and wait: abwartendes Verhalten; <sup>3</sup> die Wirksamkeit von Bortezomib/Dexamethason ist niedriger als die Wirksamkeit der Dreifachkombinationen; <sup>4</sup> bei Patienten mit Risikofaktoren;

Da nur wenige der neueren Schemata direkt miteinander verglichen wurden, werden diese gleichberechtigt

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO/ GMMG

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>4. Dossier und Bewertung von Pomalidomid</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA eine Vielzahl von Kombinationstherapien festgelegt. Das Patientenkollektiv in der Zweitlinientherapie ist noch inhomogener aufgrund der zusätzlichen Erfahrungen aus der Erstlinientherapie. Die Wahl der Arzneimittel richtet sich neben den Zulassungsbedingungen auch nach der Wirksamkeit der Erstlinientherapie und der Verträglichkeit. Bei guter Wirksamkeit und Verträglichkeit der Erstlinientherapie kann bei der Zweitlinientherapie zwischen Arzneimitteln aus der derselben oder einer anderen Substanzklasse gewählt werden. Bei geringer Wirksamkeit und/oder schlechter Verträglichkeit ist ein Wechsel der Substanzklasse indiziert.</p> <p>Analog zu vorherigen Verfahren erscheint eine Kombinationstherapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung des Zulassungsstatus als zweckmäßige Vergleichstherapie geeignet [1].</p>	<p>In der Behandlung des multiplen Myeloms nach mindestens einer Vortherapie überwiegend auf die neueren Substanzen – u.a. Bortezomib, Lenalidomid, Daratumomab, Elotuzumab und auch Carfilzomib – abgestellt.</p> <p>Lenalidomid, Bortezomib und Carfilzomib werden in Kombination mit Dexamethason angewendet, Bortezomib kann auch in der Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin eingesetzt werden. Darüber hinaus wird in der zweiten Therapielinie Carfilzomib ebenso wie Elotuzumab, Ixazomib und Daratumumab zusammen mit den Kombinationspartnern Lenalidomid und</p>

Stellungnehmer: DGHO/ GMMG

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>Dexamethason angewendet. Für Daratumumab ist in dieser Therapiesituation darüber hinaus die Kombination mit Bortezomib und Dexamethason möglich.</p> <p>Für Carfilzomib wurde mit Beschluss vom 15. Februar 2018 ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sowohl in der Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason als auch für die Zweifachkombination mit Dexamethason festgestellt. In der Nutzenbewertung zu Daratumumab wurde mit Beschluss vom 15. Februar 2018 für die Kombinationstherapien mit Lenalidomid und Dexamethason bzw. Bortezomib und Dexamethason ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Für Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason wurde mit Beschluss vom 1. Dezember 2016 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt. Aufgrund von potentiellen therapierelevanten, unterschiedlichen Toxizitätsprofilen wird den Zweifachkombinationen von Bortezomib und Lenalidomid weiterhin ein entsprechender Stellenwert im Anwendungsgebiet beigemessen. Angesichts der in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesenen Unterlegenheit der Bortezomib-Monotherapie wird diese Therapieoption in den relevanten Leitlinien nicht mehr empfohlen und kommt auch als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.</p>

Stellungnehmer: DGHO/ GMMG

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>Ixazomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason stellt eine weitere Behandlungsoption nach mindestens einer vorangegangenen Therapielinie dar. Jedoch wird die vorliegende Evidenz für diese Kombination, einschließlich der Ergebnisse der Nutzenbewertung, derzeit im Vergleich zu den zuvor genannten Behandlungsoptionen als weniger aussagekräftig eingestuft.</p> <p>Pomalidomid in Kombination mit Dexamethason, Elotuzumab in Kombination mit Pomalidomid und Dexamethason sowie für Panobinostat in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason sind nach Zulassungsstatus und Evidenz erst nach mindestens zwei vorausgegangenen Therapien angezeigt, womit ein relevanter Unterschied bezüglich der Behandlungssituation gegenüber Patienten, die mindestens eine Vortherapie erhalten haben, besteht.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die internationale, randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie OPTIMISMM, auch MM-007 genannt. In dieser Studie wurde Pomalidomid/Bortezomib/Dexamethason mit Bortezomib/Dexamethason verglichen. Eingeschlossen wurden Patienten, die mindestens eine vorherige Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten hatten. Der Median der Vortherapien lag bei 2 (1-5). Das mediane Alter lag bei 67 Jahren (27-89 Jahre). Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p>	

Stellungnehmer: DGHO/ GMMG

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>Datenschnitte erfolgten am 26. 10. 2017 und am 15. 10. 2018.</p> <p>Die Studien wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [3].</p>	
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt in dieser Krankheitssituation. Eine belastbare Auswertung setzt eine ausreichend lange Nachbeobachtungszeit voraus. Diese ist in der Studie OPIMISMM zum Zeitpunkt des 2. Datenschnittes mit einer medianen Beobachtungszeit von 26,2 Monaten nicht erreicht.</p> <p>Die aktuelle Auswertung der Gesamtüberlebenszeit zeigt einen 10-Monats-Vorteil zugunsten von PVd vs. Vd: 40,54 vs. 30,46 Monate, HR [95 %-KI]: 0,91 [0,70; 1,18], p-Wert = 0,476, so dass mit längerer Nachbeobachtung durchaus das Erreichen einer Signifikanz zu erwarten ist, ähnlich, wie dies auch bei den Studien zu Carfilzomib der Fall war.</p> <p>Aufgrund der Vielzahl von wirksamen Arzneimitteln im Progress hat der pharmazeutische Unternehmer eine zusätzliche Analyse der Überlebenszeit nach dem Zwei-Stufen-Modell von N. Latimer durchgeführt. Das Modell wurde zur Korrektur von Crossover / Switching in randomisierten Studien entwickelt. Hier</p>	

Stellungnehmer: DGHO/ GMMG

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)
	zeigt sich einer für die Folgetherapien adjustierten Analyse der Gesamtüberlebenszeit ein signifikanter Vorteil zugunsten von Pomalidomid (PVd vs. Vd: 34,4 vs. 15,0 Monate, Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall, KI]: 0,66 [0,51; 0,86], p-Wert = 0,002).	
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben</b></p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde durch die Kombination mit Pomalidomid signifikant verlängert. Der Hazard Ratio zum 2. Datenschnitt liegt bei 0,58. Die Zeit bis zur Krankheitsprogress wurde im Median um 4,8 Monate verlängert.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Die Rate mindestens partieller Remissionen (PR) lag bei 81,5% versus 45,7%, die Rate kompletter (CR) und stringenter kompletter Remissionen (sCR) bei 22,0% versus 4,6%, jeweils signifikant besser als im Vergleichsarm.</p>	

Stellungnehmer: DGHO/ GMMG

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>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</b></p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC-QLQ-C30 und mittels des EORTC-QLQ-My20-Fragebogens erfasst. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</b></p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse traten häufiger im Pomalidomid-Arm auf, 57 vs 42%. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die häufiger im Pomalidomid-Arm auftraten, waren Neutropenie (42%) und Infektionen (31%). Venöse thrombembolische Ereignisse traten bei 11,2% der Patienten im Pomalidomid-Arm gegenüber 2,6% im Kontrollarm auf.</p>	
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Thematisiert werden eine möglicherweise höhere Anzahl von Bortezomib-Therapiezyklen im Studienprotokoll gegenüber der Fachinformation, und der Einfluss der niedrigeren Dexamethasondosis bei älteren Patienten.</p> <p>Der in diesem Verfahren entscheidende Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ wird weiterhin von der IQWiG-Methodik nicht erfasst.</p>	

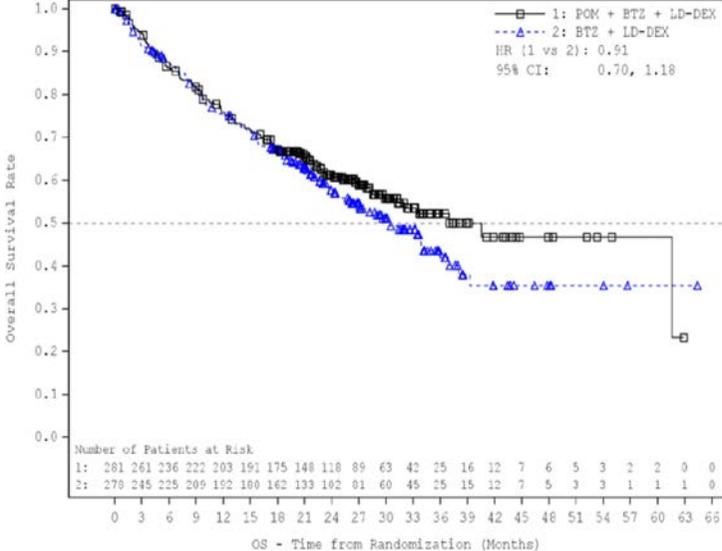
Stellungnehmer: DGHO/ GMMG

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>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Pomalidomid gehört zusammen mit Lenalidomid und Thalidomid zur Klasse der immunmodulierenden Substanzen. Die Zweifachkombination Pomalidomid/niedriger dosiertes Dexamethason ist eine vielfach eingesetzte Therapieoption bei Patienten ab der Drittlinientherapie. Die Zweifachkombination führt gegenüber hochdosiertem Dexamethason zu einer Verlängerung der progressionsfreien (Hazard Ratio 0,50; Median 2,1 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,74; Median 4,6 Monate) sowie zu einer Steigerung der Remissionsrate [4, 5, 6].</p> <p>Jetzt steht Pomalidomid ab der Zweitlinientherapie zur Verfügung. Im Rahmen dieses Verfahrens der frühen Nutzenbewertung sind vor allem die folgenden Punkte zu diskutieren:</p> <p>1. <u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Angesichts der Heterogenität der Myelom-Patienten und der Vielzahl zugelassener Arzneimittel kommt eine „Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes“ der Behandlungsrealität am nächsten. Sie berücksichtigt auch, dass Patienten in späteren Therapielinien mit Pomalidomid/Bortezomib/Dexamethason behandelt werden.</p>	

Stellungnehmer: DGHO/ GMMG

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>2. <u>Endpunkte</u></p> <p>Grundsätzlich ist die Gesamtüberlebenszeit der wichtigste, patientenrelevante Endpunkt. Die Bewertung ist in diesem Verfahren nur eingeschränkt möglich.</p> <p>In der Auswertung zum 2. Datenschnitt zeigt sich numerisch eine deutliche Verlängerung der medianen Überlebenszeit, allerdings ohne statistische Signifikanz. <a href="#">Abbildung 2</a> macht deutlich, dass sich die Kurven erst nach 1 Jahr langsam, dann progredient trennen.</p> <p><b>Abbildung 2: Gesamtüberleben in der Studie OPTIMISMM (2. Datenschnitt)</b></p>	<p>Das Gesamtüberleben ist in der Studie MM-007 definiert als Zeit von Randomisierung bis Tod jeglicher Ursache.</p> <p>Bis zum Datenschnitt vom 15. September 2018 verstarben insgesamt 242 Patienten, 116 im Interventionsarm und 126 im Vergleichsarm. Die mediane Überlebenszeit betrug im Interventionsarm 40,5 Monate und im Vergleichsarm 30,5 Monate. In der Ereigniszeitanalyse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied (Hazard Ratio (HR): 0,91; [95%-Konfidenzintervall (KI): 0,70; 1,18]; p-Wert 0,476).</p> <p>Ein Zusatznutzen von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason ist in der Kategorie Mortalität somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: DGHO/ GMMG

<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>Die zweite Einschränkung entsteht durch die Vielzahl wirksamer Arzneimittel, die außer Pomalidomid bei rezidivierter/refraktärer Erkrankung zugelassen sind, und die Überlebenszeit verlängern können. Dazu gehören jetzt Carfilzomib, Daratumumab, Elotuzumab, Ixazomib, Panobinostat sowie aktuell auch CAR-T-Zellen. Die vom pU durchgeführte, zusätzliche Analyse eines Wechsels zu anderen wirksamen Arzneimitteln unter Verwendung des Two-Stage-Model macht sehr deutlich, welchen Einfluss diese Postprogressionstherapien auf die</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</p>

Stellungnehmer: DGHO/ GMMG

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>Berechnung der Gesamtüberlebenszeit haben. Das gewählte, mathematische Modell ist für diese Berechnung geeignet. Weitere Modelle sind das Inverse-probability-of-censoring Weighting (ICPW) und die Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT). Diese drei Modelle können allerdings zu unterschiedlichen Ergebnissen führen. Das verdeutlicht die methodische Unsicherheit und schränkt die Aussagesicherheit im Rahmen von Zulassung und Nutzenbewertung ein.</p> <p>Progressionsfreies Überleben ist in dieser Situation ein sinnvoller Endpunkt. Eingeschränkt wird sein Wert in dieser Nutzenbewertung durch das Fehlen eines positiven Effektes von Pomalidomid auf Parameter der Lebensqualität</p> <p>3. <u>Dosierungen</u></p> <p>Im IQWiG-Bericht wird vor allem die möglicherweise unterschiedliche Anzahl von Bortezomib-Zyklen im Kontrollarm gegenüber der Fachinformation von Bortezomib thematisiert. Formal ist der Punkt nachvollziehbar. Die längere Therapiedauer kann zu einer Unterschätzung des Pomalidomid-Effektes führen. Allerdings wurde bisher nicht gezeigt, dass eine höhere Anzahl von Bortezomib-Zyklen die Überlebensdauer von Myelompatienten verlängert. Die Diskussion der Länge der Bortezomibbehandlung wurde bereits im Nutzenbewertungsverfahren für Daratumumab und Carfilzomib aufgegriffen. Der Einsatz von Bortezomib im Vd Arm entspricht der US-amerikanischen Zulassung.</p> <p>Die im Protokoll vorgesehene Reduktion der Dosis von Dexamethason bei älteren</p>	<p>Endpunkt Gesamtüberleben als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente Krankheitsprogression erfolgt nach IMWG-Kriterien und damit nicht symptombezogen, sondern mittels laborparametrischer, bildgebender und hämatologischer Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA.</p> <p>Für die Interpretation der PFS-Ergebnisse werden die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität herangezogen. Diese Daten sind diesbezüglich relevant um Auswirkungen auf die Morbidität und/oder Lebensqualität der Patienten zu evaluieren, die mit dem Ereignis einer laborparametrisch, bildgebend bzw. hämatologisch bestimmten Krankheitsprogression assoziiert werden.</p> <p>Die vorliegenden Studienergebnisse zur krankheitsspezifischen Symptomatik sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen keine diesbezüglich relevanten Veränderungen auf. Allerdings wurden die entsprechenden Endpunkte in der Studie nur bis zur Progression erhoben und erlauben daher Aussagen nur bis zum Zeitpunkt der Progression. Um etwaige</p>

Stellungnehmer: DGHO/ GMMG

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>Patienten entspricht dem Vorgehen in Deutschland. Basis ist die schon mehrfach im Rahmen der AMNOG-Verfahren zitierte Lenalidomid-DEXA-Studie. In Kombination mit dem Immunmodulator Lenalidomid ist die hochdosierte Gabe von Dexamethason einer niedrigeren Dosierung unterlegen [7]. Im Analogieschluss wurde deshalb in der Zulassungsstudie auch Pomalidomid mit niedrig dosiertem Dexamethason kombiniert.</p> <p>Pomalidomid/Bortezomib/Dexamethason erweitert das Spektrum der Therapieoptionen nach Vortherapie nach Lenalidomid um eine wirksame Kombination. Dies ist besonders im Hinblick auf den zunehmenden Einsatz von Lenalidomid und Daratumumab in der Erstlinien- und Erhaltungstherapie von Bedeutung, weil sich für so vorbehandelte Patienten das Spektrum wirksamer Therapieoptionen im ersten Rezidiv erweitert und damit auf mögliche Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen besser Rücksicht genommen werden kann. Oft kann schon jetzt im ersten Rezidiv kein Lenalidomid-haltiges Regime mehr eingesetzt werden, weil die Patienten Lenalidomid-refraktär aus der ersten Therapielinie kommen. Das Armamentarium der ab dem ersten Rezidiv zugelassenen Therapieoptionen ist durch die Veränderungen in der Erstbehandlung eingeschränkt.</p> <p>Darüber hinaus ist das Therapieregime im Alltag sehr gut durchführbar und hat über die für beide Substanzen bekannten Toxizitäten keine unerwartete, neue Toxizität erbracht. Die beschriebenen Toxizitäten sind mit geeigneten und standardisierten Supportivmassnahmen gut handhabbar. Die Lebensqualität der Patienten wurde durch die Hinzunahme einer dritten Substanz nicht signifikant</p>	<p>Auswirkungen einer laborparametrisch, bildgebend oder hämatologisch bestimmten Progression auf die krankheitsspezifische Symptomatik und Lebensqualität beurteilen zu können, sind belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des Progressionsereignisses erforderlich.</p> <p>Zudem geht aus den vorliegenden Daten nicht hervor, dass die unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason statistisch signifikante Verlängerung des PFS (Krankheitsprogression nach IMWG-Kriterien) mit einer Verbesserung der Morbidität oder gesundheitsbezogenen Lebensqualität verbunden ist.</p> <p>Inwieweit sich das vorliegend unter Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason verlängerte PFS auch in ein verlängertes Überleben umsetzt, kann derzeit nicht abschließend beurteilt werden – die finale Analyse zum Endpunkt Gesamtüberleben steht noch aus.</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt progressionsfreies Überleben werden deshalb in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: DGHO/ GMMG

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)
	eingeschränkt bei signifikant höherer Effektivität. Zusammenfassend ist es unter den genannten Aspekten von hoher klinischer Relevanz und auch von hoher Notwendigkeit, dass eine Pomalidomid-haltige Dreierkombination als therapeutische Alternative ab der zweiten Therapielinie zu Verfügung steht.	

## Literaturverzeichnis

1. Multiples Myelom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/multiples-myelom>
2. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A et al.: International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol* 15:e538-548, 2014.
3. Richardson PG, Oriol A, Beksac M et al.: Pomalidomide, bortezomib, and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma previously treated with lenalidomide (OPTIMISMM): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20:781-794, 2019. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30152-4
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
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: Intergroupe Francophone du Myélome 2009-02. *Blood* 121:1968-1975, 2013. DOI: 10.1182/blood-2012-09-452375
6. 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
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

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. med. Hartmut Goldschmidt (Universitätsklinikum Heidelberg und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen (NCT), Medizinische Klinik V, Heidelberg), Priv.-Doz. Dr. Christoph Röllig (Universitätsklinikum der Gustav-Carus-Universität, Dresden, Abteilung Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, Knochenmarktransplantation, Dresden) Prof. Dr. Dr. h.c. Christof Scheid (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln Bonn) und Frau Prof. Dr. Katja Weisel (Universitätsklinikum Tübingen, Medizinische Klinik II, Tübingen) erstellt.*

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Pomalidomid**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 29. Oktober 2019

von 11.00 Uhr bis 12.43 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Knieriemen  
Frau Dr. Sternberg

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Musch  
Frau Dr. Schöhl

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

Frau Naumann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Briswalter  
Frau Hofmann-Xu  
Herr Dr. Schwenke  
Frau Vogel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Dethling  
Herr Renninger

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

Frau Leisten  
Frau Melnicenko

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Ehmer  
Frau Dr. Kurucz

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmerin der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)/German-Speaking Myeloma Multicenter Group (GMMG):**

Frau Prof. Dr. Weisel

Angemeldeter Teilnehmer vom **Universitätsklinikum Würzburg – Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom (UKW/DSMM):**

Herr Prof. Dr. Einsele

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Es geht um ein Verfahren nach § 35a, hier ein neues Anwendungsgebiet für Pomalidomid. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren, heute hier im mündlichen Stellungnahmeverfahren auf Basis der Dossierbewertung des IQWiG vom 12. September 2019, die Ihnen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG hat zum einen Celgene GmbH als Hersteller Stellung genommen, zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO, die German-Speaking Myeloma Multicenter Group GMMG, dann Herr Professor Dr. Einsele von der Universitätsklinik Würzburg für die Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom DSMM, außerdem Janssen-Cilag GmbH, AMGEN GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, GlaxoSmith Kline GmbH & Co. KG, Takeda GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen; deshalb der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wenn Sie sich nachher zu Wort melden, dann bitte immer entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft und Ihren Namen nennen.

Es müssten heute für den pharmazeutischen Unternehmer Celgene Frau Briswalter, Frau Hofmann-Xu, Herr Dr. Schwenke und Frau Vogel da sein – jawohl. Für die DGHO habe ich Herrn Professor Dr. Wörmann gesehen. Frau Professor Weisel von der GMMG hängt noch im Zug fest; da hat es einen Personenunfall gegeben. Es ist also das gleiche Schicksal, dass Sie, Herr Zahn, heute Morgen schon erlitten haben. Wenn Frau Prof. Weisel kommt, dann wird sie selbstverständlich sofort hereingebeten.

Ferner müsste Herr Professor Dr. Einsele da sein – jawohl, das ist auch der Fall –, dann für AbbVie Herr Knieriemen und Frau Dr. Sternberg – ja –, für AMGEN Frau Musch und Frau Dr. Schöhl – ja –, weiter für Bristol-Myers Squibb Frau Naumann – ja –, für Glaxo Herr Dr. Dethling und Herr Renninger – ja –, für Janssen-Cilag Frau Leisten und Frau Melnicenko – ja –, für Sanofi-Aventis Herr Ehmer und Frau Dr. Kurucz – ja – und Herr Rasch für den vfa – jawohl. Wenn ich es richtig verfolgt habe, sind alle aufgerufen worden, die hinten sitzen. Oder ist noch jemand unbeachtet geblieben? - Das ist nicht der Fall. Dann begrüße ich Sie noch einmal ganz herzlich.

Ich gebe jetzt zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des IQWiG einzugehen, und dann gehen wir in eine Frage-und-Antwort-Runde. – Frau Briswalter, Sie haben schon das Mikrofon zu sich herangezogen. Bitte schön, Sie haben das Wort.

**Frau Briswalter (Celgene):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses, sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank erst einmal für die freundliche Begrüßung und die Gelegenheit, heute mit Ihnen erneut über Pomalidomid, diesmal in der Kombination mit Bortezomib und Dexamethason, in der Behandlung des multiplen Myeloms anhand des von uns eingereichten Dossiers, der IQWiG-Nutzenbewertung und den dazugehörigen Stellungnahmen zu diskutieren.

Bevor ich auf die aus unserer Sicht wichtigsten Punkte für die heutige Anhörung eingehe, möchte ich Ihnen zuerst das Team vorstellen, das mich heute begleitet, um Ihre Fragen zu beantworten. Das sind zu meiner Linken Frau Hofmann-Xu und daneben Herr Dr. Schwenke, die Ihnen beide methodische und statistische Fragen werden beantworten können, und ganz außen ist es Frau Vogel aus der medizinischen Abteilung. Mein Name ist Stéphanie Briswalter; ich leite den Bereich Market Access.

Der Zulassung von PVd liegt die randomisierte Phase-III-Studie MM-007 zugrunde. In dieser Studie wurde die Dreifachkombination von Pomalidomid mit Bortezomib und Dexamethason, was wir mit PVd abkürzen, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Zweifachkombination aus Bortezomib und Dexamethason, was wir mit Vd abkürzen, verglichen. Basierend auf diesen Daten lässt sich aus unserer Sicht ein Zusatznutzen von PVd insbesondere in den Nutzendimensionen Mortalität und Morbidität ableiten. Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass für die gesamte Population ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen vorliegt. Dieser Bewertung können wir nicht folgen, und ich möchte gerne die Gelegenheit nutzen, unsere drei wesentlichen Hauptgründe dafür näher zu erläutern.

Punkt eins: Wir sind der Überzeugung, dass die Dreifachkombination aus PVd Patienten die Chance auf eine signifikante Verlängerung des Überlebens eröffnet. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patienten mit einer im Vergleich zu anderen onkologischen Indikationen sehr langen Überlebenszeit. In unserer Studie sind zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts noch mehr als 50 Prozent der Patienten in beiden Behandlungsgruppen am Leben, das heißt, fünfeinhalb Jahre nach Einschluss des ersten Patienten in 2013.

Trotz des hohen Anteils an Patienten, die zum zweiten Datenschnitt noch am Leben waren, zeigte Pomalidomid in der Dreifachkombination in der ITT-Analyse bereits einen Trend zu einer Verlängerung des Überlebens. So lag das mediane Gesamtüberleben zum zweiten Datenschnitt bei 40 Monaten im Vergleich zu 30 Monaten bei der Behandlung mit Vd. Aufgrund der hier vorliegenden Imbalance in den Folgetherapien, die im Vd-Arm nach Progression zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts deutlich früher und häufiger eingesetzt wurden, ist eine Adjustierung mittels des anerkannten Two-Stage-Modells sinnvoll, um den Einfluss der nach dem Progress gegebenen Therapien abzuschätzen und damit den wahren Effekt der Dreifachkombination mit Pomalidomid zu ermitteln. Mit dieser sachgerechten Adjustierung lassen sich ein signifikant um 20 Monate verlängertes Gesamtüberleben und ein um 34 Prozent reduziertes Sterberisiko zeigen.

Punkt zwei: Aus Sicht des Patienten sind gerade in dieser frühen Behandlungsphase eine hohe Ansprechrate und eine lange progressionsfreie Zeit von großer Bedeutung. Beides konnten wir mit PVd zeigen. 82 Prozent der Patienten erzielten mindestens ein partielles Ansprechen und damit eine signifikant höhere Gesamtansprechrate als die zVT sowie eine um fünf Monate signifikant verlängerte Zeit bis zur Progression, was einer deutlichen Verbesserung gegenüber der zVT entspricht. Darüber hinaus konnte auch der Zeitpunkt bis zur nächsten Therapie wesentlich verzögert werden, was für den Patienten einen erheblichen Mehrgewinn darstellt.

Punkt drei: PVd bietet ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis. Die EMA bestätigt, dass Pomalidomid, obwohl es sich um einen Vergleich einer Dreifachkombination mit einer Zweifachkombinationstherapie handelt, im Anwendungsgebiet im Vergleich zur zVT gut verträglich ist. Das Sicherheitsprofil entspricht den etablierten Profilen der einzelnen

Medikamente. Die unerwünschten Ereignisse sind mit entsprechendem Monitoring, Dosisreduzierungen und Unterbrechungen beherrschbar. Hervorzuheben ist ebenso, dass die Lebensqualität trotz der Hinzunahme einer dritten Substanz erhalten blieb und kein signifikanter Unterschied in den Therapieabbruchraten aufgrund von unerwünschten Ereignissen vorliegt.

Ich schließe mit dem Hinweis ab, dass seit Einführung von Pomalidomid im Jahr 2013 bereits etwa 6 000 Patienten in Deutschland behandelt wurden. Der Erfahrungsschatz ermöglicht den behandelnden Ärzten, Risikofaktoren zu identifizieren und damit unerwünschten Ereignissen vorzubeugen oder diese zu kontrollieren. Pomalidomid hat sich im deutschen Versorgungsalltag als wirksames und verträgliches Regime bewährt. Wir sehen einen hohen therapeutischen Bedarf, gerade für Lenalidomid-vorbehandelte bzw. -refraktäre Patienten, für die PVd explizit getestet wurde und eine sehr gute Evidenz zeigt. Genau in dieser Population sehen wir den Zusatznutzen von PVd, und damit möchte ich gerne abschließend zusammenfassen: Durch die Behandlung mit PVd haben Patienten unter Berücksichtigung der Folgetherapien die Chance auf eine signifikante Verlängerung des Überlebens um 20 Monate bei einem um 34 Prozent reduzierten Sterberisiko. In den für die Patienten und ihre weitere Versorgung relevanten Endpunkten wie progressionsfreie Zeit, Zeit bis zur Progression, und Gesamtansprechen sehen wir bedeutsame Vorteile von PVd bei einer im Studienverlauf vergleichbaren Symptomatik und Lebensqualität sowie durch geeignete Maßnahmen handhabbare Nebenwirkungen, die mit den bekannten Sicherheitsprofilen der einzelnen Wirkstoffe übereinstimmen. Aus Sicht von Celgene liegt damit ein Hinweis auf einen Zusatznutzen in einem derzeit noch nicht quantifizierbaren Ausmaß vor.

Ich bedanke mich für die Gelegenheit, die Sie mir gegeben haben, die für uns wichtigen Punkte vorzutragen. Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen allen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Briswalter, für diese einführende Darstellung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers.

Ich würde die erste Frage gern an Herrn Wörmann und Herrn Einsele richten. Wir haben gesehen, dass in den Stellungnahmen der Kliniker der Stellenwert von PVd für Lenalidomid-vorbehandelte bzw. -refraktäre Patienten hervorgehoben worden ist, deren Anteil bereits im ersten Rezidiv aus Ihrer Sicht als zunehmend eingeschätzt wird. Frage: Wie hoch schätzen Sie diesen Patientenanteil ein, und welche Herausforderungen ergeben sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich der folgenden Therapieoptionen?

Zweiter Punkt, weil das ja eine wichtige Rolle in der IQWiG-Dossierbewertung spielt; dazu haben Sie ja auch Stellung genommen: Wie sehen Sie das Nebenwirkungsprofil der Kombination PVd, das ja vom IQWiG entsprechend kritisch gesehen wurde? In Ihren Stellungnahmen wird das mit Blick auf die konkrete Therapiesituation und auf die Beherrschbarkeit der sich hier zeigenden unerwünschten Ereignisse etwas relativiert. Wer möchte? – Herr Einsele, bitte.

**Herr Prof. Dr. Einsele (UKW/DSMM):** Die Behandlungsoptionen beim multiplen Myelom haben sich in den letzten Jahren dramatisch verändert. Das hat sicherlich auch zu Folgendem geführt: Als ich damit anfing, Patienten mit Myelom zu behandeln, betrug die mittlere Überlebenszeit etwa zwei bis drei Jahre. Inzwischen sind wir bei zwölf Jahren. Dies

ist mit dadurch ausgelöst worden, dass zunehmend diese neuen Substanzen jetzt sehr früh in die Therapie des multiplen Myeloms integriert werden. Wir haben im Augenblick Kombinationstherapien sowohl für die älteren als auch die jüngeren Patienten, wo Revlimid® sozusagen als Standard eingesetzt wird, häufig noch mit weiteren Substanzen kombiniert. Da werden die Antikörper zunehmend kommen. Wir müssen davon ausgehen, dass in wenigen Jahren sämtliche Patienten, die rezidivieren, mit Revlimid® und möglicherweise auch mit einem Antikörper vorbehandelt sein werden und Velcade® gehabt haben. Das heißt, wir haben genau diejenige Population, die letztendlich die Studie Pvd versus Vd adressiert. Man muss davon ausgehen, dass es mittelfristig 100 Prozent der Patienten sein werden, die diese drei Substanzen im Vorfeld bereits bekommen haben. Hier sind 70 Prozent der Patienten untersucht worden, die refraktär auf Lenalidomid sind; auch das wird schon in wenigen Monaten, wenigen Jahren eine realistische Situation sein. Von daher ist es, so glaube ich, eine sehr versorgungsrelevante Studie, die jetzt hier vorgelegt worden ist.

Zu den Nebenwirkungen muss man klar sagen: Pomalidomid ist in Deutschland seit sechs Jahren im Einsatz. Es ist eine Substanz, die gerade in der Therapie in der dritten Linie, also bei meist deutlich vorbehandelten Patienten, sehr erfolgreich eingesetzt wird. Ich denke, die deutschen Kollegen sind in der Lage, die Nebenwirkungen sehr gut zu managen.

Ich darf vielleicht noch ein Beispiel nennen: Wir hatten damals, vor jetzt immerhin neun Jahren, die Gelegenheit, die erste Patientin in Deutschland mit Pomalidomid zu behandeln. Es war eine Patientin, die wirklich komplett austherapiert war. Wir hatten damals die Möglichkeit, diese Patientin mit Pomalidomid zu behandeln, und haben es in verschiedenen Kombinationen eingesetzt. Es ist sicherlich auch der Vorteil des Pomalidomid, dass es eine orale Substanz ist, gut einzunehmen, und dass es sehr gut mit verschiedenen Substanzen kombinierbar ist. Wir haben es bei dieser Patientin in Kombination eingesetzt, und sie hat noch viereinhalb Jahre überlebt, mit einer sehr, sehr guten Lebensqualität, ohne wesentliche Komplikationen. Dies sei nur ein Beispiel dafür, dass eben auch sehr stark vorbehandelte Patienten durch ein gutes Nebenwirkungsmanagement diese Substanz sehr lange tolerieren können und erfolgreich mit ihr behandelt werden können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Herr Wörmann, dann Frau Wenzel-Seifert.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Dann nehme ich den zweiten Teil der Nebenwirkungen noch einmal auf, weil das für uns relevant ist. Die ersten Erfahrungen mit dem Revlimid® waren ungünstig, weil relativ viele Patienten thrombembolische Komplikationen hatten. Ich glaube, unser erster Patient hatte eine Lungenembolie. Das hat auch dazu geführt, dass wir diese Nebenwirkung der thrombembolischen Komplikationen sehr ernst nehmen.

Es gibt eine kleine Diskrepanz; das haben Sie wahrscheinlich gemerkt: In der Publikation dieser Studie wird von 4 Prozent thrombembolischen Komplikationen gesprochen, in dem Dossier sind es etwas über 11 Prozent. Das haben Sie, glaube ich, so aufgenommen. Diese 11 Prozent können wir nicht nachvollziehen. Nicht, dass die Studie falsch ist, aber wir haben bei uns geguckt: Wir haben bisher in unserer Ambulanz keine thrombembolischen Komplikationen mit Pomalidomid. Ich weiß nicht, wie es bei Ihnen ist; wir hatten noch nachgefragt. Die Tübinger und die Hamburger haben auch ganz wenige Komplikationen. Der Grund ist aber meines Erachtens, dass wir so aggressiv antikoagulieren. Alle Patienten

bekommen mindestens ASS; wenn sie Risikopatienten sind, dann kriegen sie Heparin, also eine aggressivere Antikoagulation. Es gibt inzwischen auch solche, die orale Antikoagulantien bekommen. Der Punkt unsererseits ist also: Diese Nebenwirkungen sind sehr ernst zu nehmen, weil kritisch, aber gut managebar.

Dasselbe betrifft die Neutropenie. Sie haben die Diskussion hierzu wohl mitbekommen. Beim ersten Pomalidomid-Verfahren gab es hier eine Diskussion über die Dosierung. 4 Milligramm ist der Standard, und das ist für Patienten fantastisch. Das ist eine Tablette am Tag, und dies ist vermutlich auch der Grund, warum so viele davon verkauft worden sind. Patienten müssen nur eine Tablette morgens nehmen, und das ist sehr komfortabel. Dann gibt es ja eine Dosierung, drei, zwei und eins.

Bei der Diskussion damals ging es darum, dass es da eine kurze Marktrücknahme vonseiten der Firma gab und sie die niedrige Dosierung vom Markt genommen haben, weil sie mit dem Preis nicht einverstanden waren. Eine ganze Reihe von Patienten brauchen diese niedrige Dosierung, sie benötigen nur 2 Milligramm. Zudem gibt es ein sauberes Dosisreduktionsschema, abhängig von der Neutropenie, abhängig davon, ob die Patienten über 1 000 Neutrophile haben. Wir achten sehr darauf, die anderen sicherlich auch. Deswegen sehen wir vielleicht auch nicht diese relativ hohe Rate infektiöser Komplikationen.

Unsere Schlussfolgerung ist: Das ist für Patienten ein sehr komfortables Regime. Es ist ein wegen der Thrombembolie und der neutropenen Infektionskomplikation sehr sorgfältig zu beobachtendes Regime. Wir sehen aber die hohen Raten kritischer Komplikationen nicht. Deswegen können wir so überhaupt nicht nachvollziehen, wie man auf einen geringeren Zusatznutzen kommt. Das entspricht überhaupt nicht dem, was wir erleben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich Herrn Kuhn, Frau Wenzel-Seifert und Herrn Vervölgyi. – Herr Kuhn, bitte.

**Herr Kuhn:** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich habe eine Rückfrage an Herrn Einsele, ein bisschen quergedacht. Der pharmazeutische Unternehmer ging in seinen Patientenzahlberechnungen davon aus, dass 19,6 Prozent aller Patienten mit Myelom mit Lenalidomid vorbehandelt sind. Die Zahl kam mir extrem niedrig vor, gerade vor dem Hintergrund dessen, was Sie gerade gesagt haben, dass Sie davon ausgehen, in naher Zukunft würden praktisch 100 Prozent der Patienten mit Lenalidomid in der Erstlinie vorbehandelt sein. Sehen Sie das auch so, würden Sie auch sagen, dass 20 Prozent sehr niedrig gegriffen sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Einsele, bitte.

**Herr Prof. Dr. Einsele (UKW/DSMM):** Absolut. Alle Regime, die derzeit jetzt laufen – die FIRST-Studie Rd, die MAIA-Studie, die demnächst zugelassen wird, Rd plus Daratumumab für die jüngeren Patienten, VRd bzw. Rd ebenfalls –, sind Regime, die Rd enthalten, die Revlimid® enthalten. Häufig wird nach der Stammzelltransplantation eine Revlimid®-Erhaltungstherapie durchgeführt. Auch dies wiederum bedeutet, dass die Patienten sehr lange und sehr intensiv mit Revlimid® vorbehandelt werden, bereits in der Erstlinie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist das okay, Herr Kuhn? – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe eigentlich zwei Fragen. Die eine bezieht sich erst noch einmal auf die Frage der venösen Thromboembolien, wozu von Ihnen, von den Klinikern, aber auch vom pU mitgeteilt worden ist, sie seien handhabbar. Sie haben aber in der Studie eine Prophylaxe gemacht, und es hat hierbei trotzdem diesen Nachteil gegeben. Nun hat uns Herr Wörmann gerade erzählt, es werde hier in Deutschland oder in Ihren Kliniken wesentlich aggressiver antikoaguliert. Vielleicht können Sie das noch einmal erläutern. In der Studie war das Problem ja dann offensichtlich nicht ganz so gut handhabbar, da trotz Prophylaxe diese relativ hohe Thromboembolie-Rate im Pomalidomid-Arm aufgetreten ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Vogel, bitte.

**Frau Vogel (Celgene):** Aus Sicht von Celgene sind diese Nebenwirkungen handhabbar, eben die venösen thromboembolischen Ereignisse. Wir machen das an folgenden Punkten fest: Zum einen sind sie bekannt. Darum wurde auch eine Prophylaxe vorgeschrieben. Alle Patienten in der Studie erhielten eine Prophylaxe. Jedoch war die Art der Prophylaxe dem behandelnden Arzt überlassen. Wir sehen, dass etwa 70 Prozent der Patienten im PVD-Arm Aspirin® als Prophylaxe erhalten haben, gefolgt von Heparin als Thromboseprophylaxe. Diese Prophylaxe ist ebenfalls in der Fachinformation abgebildet. Das heißt, wir haben einen Hinweis in der Fachinformation, dass diese Komplikation vorkommt, dass ein erhöhtes Risiko vorliegt und dass eben Patienten engmaschig überwacht werden sollten oder gegebenenfalls eine Thromboseprophylaxe gegeben wird.

Zum anderen sehen wir in der Studie anhand der Daten: Grundsätzlich war die Rate an thromboembolischen Ereignissen tief. Das heißt, wir sehen 5,4 Prozent VTEs im PVD-Arm von größer Grad 3 gegenüber 0,7 Prozent; dabei ist besonders wichtig, dass diese handhabbar waren. Wir sehen, Therapieabbrüche waren niedrig. Das heißt, wir hatten nur 1,8 Prozent der Patienten, die die Therapie aufgrund von VTEs abbrechen mussten, und auch die Therapieunterbrechungen lagen beim ersten Datenschnitt nur bei 4 Prozent respektive bei 1,4 Prozent für Dosisreduktionen. Rein von den Daten, die wir aus der Studie sehen, liegt das bekannte Risiko also vor; aber durch Therapieunterbrechungen, durch Dosisreduktionen und eben durch die gegebene Thromboseprophylaxe ist nach Einschätzung Celgenes das Nebenwirkungsprofil handhabbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Beantwortet das Ihre Frage, Frau Wenzel-Seifert? – Jetzt Herr Kuhn direkt dazu, oder dann Herr Kuhn und anschließend Herr Vervölgyi?

**Herr Kuhn:** Ich befürchte, direkt dazu. – Erstens habe ich ein bisschen ein Problem mit den Zahlen. Wie Herr Wörmann ja auch schon gesagt hat: Sie haben jetzt 5,7 Prozent zitiert. In der IQWiG-Nutzenbewertung sind es SMQ, VTEs 11,5 Prozent im PVD-Arm und 2,6 Prozent im Vd-Arm, Hazard Ratio 3,27, absolute Differenz circa 9 Prozent. Vielleicht können wir das einmal noch aufklären.

Zweitens. Das Folgende dann ich auch nicht nachvollziehen: Sie haben jetzt gesagt, durch die Prophylaxe würde das verbessert werden. Aber die Prophylaxe wurde ja in der Studie durchgeführt, und trotzdem traten die Ereignisraten auf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte sich dazu äußern? – Frau Hofmann-Xu und dann Herr Wörmann.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Vielen Dank für Ihre Frage. Ich möchte zuerst Ihre erste Frage bezüglich der Zahlen beantworten. Wir haben in unserem Dossier die VTE, definiert als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse, nach SMQ dargestellt. Die Zahlen sind eben die Ereignisse von VTE während der Behandlung. Das ist vielleicht ein bisschen anders als die Zahlen in der Publikation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu, bevor wir zu einem neuen Thema kommen, Frau Müller. Dann ist aber Herr Vervölgyi dran.

**Frau Dr. Müller:** Noch eine kurze Rückfrage: Sie haben für das Dossier, wie Sie eben gesagt habe, SMQs vorgelegt, die dann auch auf unterschiedliche PTs zugreifen. Ist das in der Publikation anders gewesen? Waren das keine SMQs?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hofmann-Xu.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** In der Publikation wurden nach unseren Erkenntnissen die unerwünschten Ereignisse während des gesamten Studienzeitraums dargestellt. Dies bedeutet, es gab natürlich auch Patienten, die zum Beispiel mindestens 28 Tage nach der Beendigung der Behandlung ein unerwünschtes Ereignis erlebten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, Nachfrage.

**Frau Dr. Müller:** Die Frage war eigentlich: Haben Sie in beiden Fällen SMQ als Auswertungsmethode verwendet, oder haben Sie in der Publikation einfach SOCs und PTs dargestellt und vielleicht auch den Schweregrad? Gab es da Unterschiede? Ich frage danach, weil der Unterschied ja enorm ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hofmann-Xu und dann Herr Wörmann.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Es gibt auf jeden Fall keinen Unterschied in der Definition der unerwünschten Ereignisse. Wir haben im Dossier zu VTE die SMQ-basierte Definition genommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Kurz zu den Zahlen: Wir haben auch keinen Unterschied zwischen Dossier und IQWiG-Bericht gefunden, das stimmt; nur die Publikation hat eine andere Zahl. Der Punkt, an dem wir uns aufgehalten hatten, war die hohe Zahl von 11,2 Prozent.

Meines Erachtens ist der wichtige Punkt entsprechend etwas anders als ihre Frage: Es geht uns nicht um das Management von venösen Thrombembolien; es geht um die hier vorgenommene Prophylaxe.

(Frau Dr. Müller: Ja!)

Der Hintergrund war: Nachdem klar war, dass diese Gruppe von Medikamenten, Lenalidomid, diese Thrombemboliekomplikationen als Nebenwirkung haben kann, gab es eine randomisierte Studie, die zeigte, dass ASS wirksam ist, etwas unerwartet. Das ist höchst komfortabel für Ärzte und Patienten, aber nicht ausreichend. Deswegen glaube ich, dass wir deutlich aggressiver sind. Sie haben das ja aus der Publikation gehört: Viele sind mit Aspirin

gut eingestellt. Es ist aber auch ein sehr buntes Länderspektrum enthalten. Bei uns bekommt eine ganze Reihe von Patienten unter dieser Versorgung niedermolekulares Heparin. Wir halten das für notwendig, und wahrscheinlich haben wir deswegen so wenig Komplikationen. Ich wollte nur deutlich machen: Eine Rate von jedem achten Patienten mit venöser Thromboembolie kennt kein Mensch von uns. Aber wir sind deutlich aggressiver, was die Prophylaxe angeht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu, Frau Wenzel-Seifert?

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Das war genau eigentlich auch mein Kommentar. Ich wollte wissen, warum die Prophylaxe in der Studie offensichtlich ja nicht so funktioniert hat, weil es ja doch diesen Unterschied gab. Das ist mir jetzt schon beantwortet worden: Das lag daran, weil die einzelnen Studienzentren oder Ärzte unterschiedliche Prophylaxeschemata benutzt haben und das eine oder andere eben nicht aggressiv genug ist. Das war jetzt die Antwort darauf; so habe ich es verstanden. – Okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Einsele, anschließend Herr Vervölgyi, dann Herr Mayer.

**Herr Prof. Dr. Einsele (UKW/DSMM):** Sicherlich spielt auch eine gewisse Erfahrung im Umgang mit den IMiDen® eine Rolle. Wer Revlimid® oder Pomalidomid schon eingesetzt hat, der weiß und kann wesentlich besser einschätzen, wie das Risiko für eine thromboembolische Komplikation ist. In dieser Studie waren auch Länder involviert, die vermutlich keine Erfahrung hatten, und das hat sicherlich auch dazu beigetragen, dass möglicherweise da nicht immer entsprechend dem deutschen Standard antikoaguliert worden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend dazu Herr Schwenke; dann ist endlich Herr Vervölgyi dran.

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** Tut mir leid, Herr Vervölgyi. – Nur ganz kurz zur Erklärung. Ich wollte nur noch einmal bestätigen, Frau Wenzel: es war genau so. Das heißt, jeder Prüfungsarzt konnte selbst entscheiden, für den Patienten oder mit dem Patienten zusammen, welche Prophylaxe verwendet wird. Es war also wirklich patientenindividuell, und es gab keine Standardprophylaxe, die definiert war. Das heißt, jeder Arzt konnte es für sich entscheiden.

Vielleicht noch kurz zu den Zahlen. Die 5,4 Prozent waren die VTE mit Grad 3 oder höher, und die 11 Prozent waren eben alle Grade. Das ist der Unterschied; nur zur Erklärung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi, danach Herr Mayer.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe eine Anmerkung zu dem, was Herr Wörmann eben sagte, wonach es nicht nachvollziehbar wäre, hier zu einem geringeren Nutzen zu kommen. Das beruht einfach auf den Studiendaten, die hierzu nun einmal vorliegen. Wir haben auf der einen Seite beim Gesamtüberleben keinen Vorteil gesehen. Auf der anderen Seite waren die Nebenwirkungen maßgeblich durch die schweren UEs getrieben, was Neutropenien waren. Dazu haben Sie gerade gesagt, sie wären beherrschbar. Wenn man sich jetzt aber aus den nachgereichten Unterlagen vom Hersteller ansieht, wie viele Infektionen aufgetreten sind,

dann sind das doch deutlich andere Zahlen: Das waren 35 Prozent schwere Infektionen, Infestationen im Pomalidomid-Arm. Von daher kann es ja nicht so sein, dass die Neutropenien so deutlich handhabbar gewesen sind, wenn das zu so vielen Infektionen geführt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Noch einmal deutlich: Ich verteidige nicht den Pharmaunternehmer. Trotzdem haben wir hier eine Remissionsrate, die fast doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe liegt. Wir haben mit Lenalidomid vorbehandelte Patienten und kommen mit Pomalidomid auf über 80 Prozent Remission. Gut, Sie mögen sagen: Das ist uns egal; wenn es nicht Überleben ist, dann ist uns das kein Wert.

Das ist nicht so, wie wir das sehen. Gerade bei diesen Patienten schaut man immer sofort auf die Elektrophorese und auf die Leichtketten und sieht eben, dass sie gut ansprechen. Der Fakt, dass wir eine Verlängerung des PFS um über 40 Prozent haben, ist auch schon ziemlich beeindruckend. Wenn ich jetzt boshaft bin, dann sage ich: Das ist etwa in dem Bereich, wo Ciclibe am Anfang gelegen haben. Das heißt, es gibt durchaus eine Chance, dass auch ein Überlebensvorteil dabei herauskommt. Er ist hier nicht gezeigt. Aber selbst wenn man sich die Zahlen der Überlebenszeit anguckt, im Moment ohne Diskussion über das Two-Stage-Modell von Nick Latimer, so zeigen sich auch dort zehn Monate Überlebenszeitverlängerung. Bei Olaratumab waren es zwölf Monate.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi bitte, dann Frau Briswalter und danach Herr Mayer.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja, das stimmt. Wenn man sich aber das Hazard Ratio für das Gesamtüberleben anguckt, liegt es gerade einmal bei 0,9; das ist auch anders als bei den Cicliben damals, wo es bei 0,7 lag. Außerdem kommt hinzu, dass in dieser Studie vielleicht tatsächlich erst die Hälfte der Patienten verstorben ist. Aber wenn man sich überlegt, wie viele eigentlich insgesamt für die finale Auswertung geplant waren, dann sind zwei Drittel der Patienten, die für die finale Auswertung die Todesfälle beitragen sollen, schon gestorben. Wir sind also auch schon relativ nah an dem, was für die finale Analyse geplant ist. Von daher ist halt hier deutlich fraglicher, wie viel sich beim Gesamtüberleben noch tut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, dann Frau Briswalter und Frau Hofmann-Xu.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir nehmen das ohne Frage ernst. Wir wissen auch, dass es heutzutage schwierig ist, beim multiplen Myelom angesichts der Vielzahl an Kombinationen, die wir hinterher noch haben, Studien auf Überlebenszeit auszuwerten. Potenziell wäre jetzt bei dieser Gruppe von Patienten Daratumumab noch denkbar, wir hätten potenziell Elotuzumab, alles Präparate, die auch eine Überlebenszeitverlängerung bewirken. Insofern wird das nicht ganz einfach.

Der Punkt ist trotzdem auch noch ein anderer, was die Neutropenien angeht. Ich habe leider keine Zahlen, ich habe nur die Erfahrung. Das Schema für die Dosisreduktion wird jedem Arzt, der bei uns Myelom behandelt, wirklich eingetrichtert. Die Reduktion ist notwendig. Meines Erachtens hängt die Rate der Infektionen ganz wesentlich damit zusammen, ob man das Reduktionsschema bei niedrigen Neutrophilen sauber einhält. Es ist ja vorgesehen, dass

es bereits nach ein oder zwei Zyklen auf eine Stufe, also auf 75 Prozent, und auf zwei Milligramm heruntergeht.

Ich kann jetzt keine Studie vorlegen, die sagt, ob es, wenn man das sauber einhält, weniger neutropene Infektionen gibt. Trotzdem ist es elementar wichtig, auch dafür, warum das Regime so populär geworden ist, nämlich weil diese Rate von kritischen Infektionen offensichtlich so nicht erlebt wird; ansonsten würden nicht so viele Patienten damit behandelt. Wenn das ein schwierig handhabbares Präparat wäre, sähen die Zahlen wohl anders aus.

Ich gebe zu, das alles ist jetzt eminenz- und nicht evidenzbasiert. Trotzdem glaube ich, dass das, was in dem Schema und in der Fachinformation hier exemplarisch gut aufgeführt ist, der Erfahrung entspricht. Man muss bei einer Reihe dieser Patienten dosisreduziert arbeiten, und das ist vor allem an die Neutropenie adaptiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Briswalter, Frau Hofmann-Xu, dann Frage von Herrn Mayer.

**Frau Briswalter (Celgene):** Herr Vervölgyi, ich möchte tatsächlich für das pharmazeutische Unternehmen kämpfen. Wie ich sagte, sind wir der Meinung, dass Pvd wirklich eine Chance für diese Patienten bietet. Ich ginge gerne ein wenig auf die US-Daten ein.

Wie ich anfangs sagte, sind wir in einer sehr, sehr frühen Phase. Das heißt, 50 Prozent der Patienten sind noch nicht verstorben, in beiden Behandlungsarmen. Es ist einfach noch zu früh, zu diesem zweiten Datenschnitt ein signifikantes OS zu zeigen. Nichtsdestotrotz haben wir zehn Monate Differenz in der ITT-Population gesehen; das ist fast ein ganzes Jahr. Aus meiner Sicht, ohne dass ich Kliniker bin, ist das für den Patienten bedeutsam. In dieser Situation gibt es eine Besonderheit: Dadurch, dass die Progression im Vd-Arm wesentlich früher auftritt als im Pvd-Arm, bekommen diese Patienten sehr viel früher und sehr viel häufiger zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts eine Folgetherapie, also eine Therapie nach dem Progress.

Dies haben wir analysiert, und man hat gesehen, dass es maßgeblichen Einfluss auf das Ergebnis des Gesamtüberlebens hat. Wenn man das adjustiert und sich wirklich nur den nackten Pvd-Arm mit dem Vd-Arm anschaut und einmal ausblendet, was danach passiert und welchen Einfluss das danach hat, dann sieht man, dass sich diese zehn Monate in der ITT-Population auf zwanzig Monate verdoppeln und dass das Sterberisiko nur noch 34 Prozent beträgt. Das ist aus unserer Sicht ein bedeutsamer Vorteil für den Patienten. Gerade in dieser frühen Phase sind vielleicht auch andere Dinge maßgeblich – wir hoffen, dass sich dies auch im OS widerspiegelt –, also eine tiefe Remission, ein sehr hohes Ansprechen von 82 Prozent.

Meines Erachtens ist dies für den Patienten wesentlich und wird dafür ausschlaggebend sein, was danach an Therapien kommt. Wir sehen ja, dass sich die Lebensqualität nicht verschlechtert hat; trotz der Zunahme von Pomalidomid ist sie gleich geblieben. Wir sehen: Es gab keine signifikanten Unterschiede in den Therapieabbruchraten aufgrund von UEs. Das heißt, diese UEs scheinen in der Studie handhabbar und gut beherrschbar gewesen zu sein. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Briswalter. – Frau Hofmann-Xu und dann Herr Mayer.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Ich möchte zu Ihrem Statement, Herr Vervölgyi, aus methodischer Sicht einen Punkt ergänzen und einen Punkt hervorheben. Sie haben die ITT-Analyse erwähnt. Das ist das, was Sie in Ihrem Bewertungsbericht als Behandlungsstrategie gemeint haben; davon gehe ich aus. Ich möchte klarstellen, dass wir als Unternehmen nicht der Meinung sind, dass die Behandlungsstrategie der falsche Ansatz ist. Vielmehr sind wir der Meinung, dass wir zum jetzigen Zeitpunkt die Behandlungsstrategie noch nicht abschließend bewerten können, weil die Behandlungsstrategie voraussetzt, dass man genügend lange Follow-up-Zeit hat, um den tatsächlichen Effekt zu erfassen. Diesen Punkt möchte ich ergänzen.

Zudem möchte ich noch einen Punkt hervorheben. Man sieht Folgendes: Zum ersten Datenschnitt, der am 26. Oktober 2017 erfolgte, wurde das mediane OS in dem PVd-Arm noch nicht erreicht. In dem Vd-Arm wurde es schon erreicht. Ein Jahr später, zum zweiten Datenschnitt, wurde das mediane Gesamtüberleben in beiden Armen erreicht. Dennoch gab es noch über 50 Prozent der Patienten, die in beiden Behandlungsarmen noch am Leben waren. Trotzdem sieht man, wenn man die Kaplan-Meier-Kurven anschaut, dass sich diese Kurven zum zweiten Datenschnitt schon deutlich voneinander trennen. Das heißt, wenn man genügend lange Beobachtungszeit hätte, dann würde man auch eine noch eindeutigerere Trennung der Kaplan-Meier-Kurven erwarten. Aber wir sind im Moment noch in einer ziemlich interimistischen Phase, sodass man nur durch einen gewissen statistischen Ansatz in die Zukunft projizieren kann. Das ist es eben, was wir gemacht haben. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zur Replik Herr Vervölgyi, dann Herr Mayer. – Ich habe Sie nicht vergessen, Herr Mayer.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Zu dem Two-Stage-Modell oder der Adjustierung, die Sie vorgenommen haben, ist zu fragen, welches Ziel dies eigentlich verfolgt. Ursprünglich ist es entwickelt worden, um für Situationen zu adjustieren, in denen es gar keine Therapiealternativen mehr gibt und in denen aus ethischen Gründen die Patienten aus der Kontrollgruppe in den Interventionsarm wechseln konnten. Hier haben wir aber ganz andere Gegebenheiten. Wir sind nämlich in einer Situation, in der wir zugelassene, laut Leitlinien empfohlene und verfügbare Therapieoptionen haben, das Pomalidomid sogar in der Drittlinie, die dem Patienten natürlich dann auch zur Verfügung gestellt werden müssen. Da ist es eigentlich unerheblich, ob es Pomalidomid ist oder ob es andere Therapien sind.

Dann ist eben die Frage: Ist es aus inhaltlicher Sicht erst einmal sachgerecht, in einer solchen Situation zu adjustieren? Das, was Sie gerade gesagt haben, Sie wollten die Therapiestrategie nicht außen vor lassen, ist aber genau das, was Sie mit der Analyse tun: Sie stellen quasi die Frage, welches Überleben es gäbe, wenn keinerlei Folgetherapien zur Verfügung gestanden hätten. Da frage ich mich: Würde man dem Patienten denn sagen, wenn er in dieser Therapiesituation ist und sich entscheiden muss, er überlebe nachgewiesenermaßen, aber nur dann, wenn er keine Folgetherapie bekomme? – Das ist doch nicht der richtige Weg.

Vielmehr möchte der Patient sicherlich wissen, was es ihm denn bringt, wenn er in der frühen Phase mit Pomalidomid behandelt wird, anstatt in der Drittlinie mit Pomalidomid behandelt zu werden. Das ist genau diejenige Frage, die hier in der Studie eigentlich auch beantwortet wird: Man sieht nämlich, dass im Kontrollarm fast die Hälfte der Patienten, die eine Folgetherapie bekommen, Pomalidomid bekommen, natürlich deshalb, weil sie vorher

kein Pomalidomid bekommen haben und weil es als Therapieoption zur Verfügung steht. Von daher frage ich mich tatsächlich, welchen inhaltlichen Wert die Adjustierung in dieser Situation haben soll, weil man das, was man eigentlich zeigen möchte, nämlich die Aussage, was Pomalidomid in dieser Situation unter Berücksichtigung aller anderen verfügbaren Therapieoptionen bringt, in Bezug auf die Nutzenbewertung in Frage stellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke, bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** Genau um diese Frage zu beantworten, haben wir ja das adjustierte Modell. Ich will noch einmal einen kleinen Schritt zurückgehen und dann die Frage beantworten.

Bei dem Two-Stage-Modell ging es um folgenden Sachverhalt: Wir haben eine Indikation, bei der die Patienten noch relativ lange überleben. Das heißt, die Patienten bekommen jetzt zur zweiten Linie entweder Pvd oder Vd; sie bekommen nach der Progression zugelassene Folgetherapien – da sind wir uns absolut einig. Jetzt ist die Frage, wenn man bis zur finalen Analyse wartet, die dann geplant ist, wenn zwei Drittel der Patienten verstorben sind. Das ist noch eine relativ lange Zeit hin. Die Studie läuft zwar schon fünfeinhalb Jahre oder länger, aber wir müssen halt noch länger warten, weil das Gesamtüberleben – Herr Wörmann hat es ja vorhin auch angesprochen – sehr lang ist. Das heißt, die Patienten haben plötzlich Überlebenszeiten von zehn, zwölf Jahren. Das macht eben auch die Planung solcher Studien schwierig. Daher haben wir überlegt: Jetzt macht man mit dem zweiten Datenschnitt eine Interimsanalyse. Diese Analyse bedeutet, dass man zu einem festen Zeitpunkt schneidet und sich dann anschaut, wie das Überleben bei den Patienten ist, wie die Folgetherapien sind. Das ist genau nicht das, was in der Praxis passiert.

Sie haben die Frage gestellt: Was sagt man denn den Patienten? Den Patienten sagt man das, was im Kontext auch sinnvoll ist, was im gesamten Lauf seines Lebens passiert, das heißt, wie viele Therapien er bis zum Versterben und nicht bis zu einer Interimsanalyse ertragen muss. Genau deswegen wurde dieses Two-Stage-Modell angewendet. Wir schauen uns also sozusagen invers an, was geschähe, wenn keine Folgetherapie angewendet werden würde, wie der relative Effekt zwischen den beiden Behandlungsgruppen wäre, um damit Folgendes zu projizieren: Wenn sowohl im Pvd-Arm als auch im Vd-Arm die Patienten die gleiche Chance haben, eine Folgetherapie zu bekommen, man also nicht artifizuell einen Datenschnitt nimmt, was wäre dann der relative Effekt im Gesamtüberleben für diese Patienten?

Das Two-Stage-Modell bietet eben nur diese Möglichkeit an. Deshalb haben wir nicht bei den Pvd-Patienten die Folgetherapien sozusagen hinzugerechnet, sondern in beiden Gruppen die Folgetherapien abgezogen. Der relative Effekt sollte ähnlich bleiben, natürlich mit einer gewissen Unsicherheit, sodass wir eine gewisse Projektion auf das machen können, was wir für die finale Analyse erwarten.

Wenn man sich die Kaplan-Meier-Plots anschaut, sieht man, dass sich zum zweiten Datenschnitt die zwei Kaplan-Meier-Kurven wirklich sehr auseinanderdividieren. Das heißt, man sieht den Effekt, dass man länger beobachtet und jetzt Patienten davon profitieren. Dies sah man zum ersten Datenschnitt noch nicht, weil zu diesem Zeitpunkt noch alle Patienten zensiert waren, also zum Zeitpunkt des Datenschnitts eben noch kein Event hatten. Jetzt, mit längerer Nachbeobachtungszeit, sieht man mehr Ereignisse. Man sieht auch, dass die Patienten im Pvd-Arm, was die Folgetherapien angeht, aufholen: Zum ersten Datenschnitt

hatten wir noch eine Differenz von 22 Prozentpunkten von Patienten, die Folgetherapien bekamen; zum zweiten Datenschnitt sind es nur noch 17 Prozent. Das heißt, die Patienten im PVd-Arm haben, was die Folgetherapien angeht, eben aufgeholt, weil sie schlichtweg die Zeit hatten, das zu tun.

Wenn wir jetzt weiter gehen und noch länger beobachten – dies ist ja genau der Fall –, dann wird sich der Anteil derjenigen Patienten, die Folgetherapien bekommen haben, höchstwahrscheinlich noch weiter annähern und sich auf der anderen Seite der Unterschied im Gesamtüberleben vergrößern, sodass wir insgesamt beim finalen Datenschnitt durchaus erwarten, dass da ein OS-Vorteil, also ein Vorteil im Gesamtüberleben, signifikant herauskommt. Nur haben wir diese Daten derzeit noch nicht.

Diese Patienten überleben offensichtlich relativ lange. Die Studie ist auch relativ neu, das heißt, diejenigen Folgetherapien, die verwendet werden konnten, sind wirklich gute Folgetherapien, nicht nur mit Pomalidomid – es gibt ja auch andere Folgetherapien, die wirklich sehr gut sind –, sodass natürlich auch beide Behandlungsgruppen von diesen Folgetherapien profitieren, aber die Patienten im PVd-Arm eben noch nicht so sehr profitieren konnten, weil einfach die Zeit für die Folgetherapien noch nicht lang genug ist. Deswegen erfolgte die Adjustierung, um eine gewisse Projektion auf die finale Analyse vornehmen zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schwenke. – Jetzt habe ich Herrn Mayer, Frau Wenzel-Seifert, Frau Müller.

**Herr Dr. Mayer:** Herr Schwenke, es tut mir leid, so ganz verstanden habe ich Ihre Argumentation nicht. Da haben Sie jetzt ziemlich im Kreis herum geredet. Fakt ist, dass im zweiten Datenschnitt 50 Prozent der Patienten im Vergleichsarm Pomalidomid bekommen haben, aber im Interventionsarm nur 10 Prozent, und es werden im Interventionsarm auch nicht viel mehr werden. Es wird im Kontrollarm mehr werden, dass sie Pomalidomid kriegen. Von daher weiß ich nicht, ob die Spekulation, dass sich die Überlebenszeitkurven auseinander bewegen, gesetzt ist, weil im Endeffekt die anderen Folgetherapien relativ ähnlich sind. Das heißt, sie unterscheiden sich maßgeblich aktuell an der Pomalidomid-Gabe in der nächsten Linie, und da haben wir ja einen Zusatznutzen ausgesprochen. Man geht also davon aus, dass es da wirkt, und da ist Pomalidomid zumindest aktuell der einzige Unterschied, was die Folgetherapien betrifft. Das heißt, dies macht momentan einen Unterschied.

Damit sind wir wieder bei der Argumentation von Herrn Vervölgyi, nämlich bei der Frage: Gebe ich Pomalidomid in der Zweitlinie, oder gebe ich es in der Drittlinie? Das untersucht diese Studie möglicherweise, aber nichts anderes. Also, ganz verstehe ich es nicht; aber ich glaube, das ist auch hoch mathematisch-wissenschaftlich. Da kann ich nicht tiefer einsteigen.

Ursprünglich wollte ich eine andere Frage stellen, nämlich nach Folgendem: Ich kann es fast nicht glauben, dass Sie tatsächlich in einer Studie allen Prüfärzten freigestellt haben, welche Art von Antikoagulation sie geben – so habe ich Sie verstanden, Herr Schwenke –, denn Lenalidomid gibt es schon ganz lange, und die Erfahrungen mit potenziellen thromboembolischen Ereignissen sollten eigentlich auch da sein. Das heißt, es wundert mich, dass die Prophylaxe jedem Einzelnen überlassen ist. Aber Sie können mich nur berichtigen, dass das so ist.

Dann würde ich aber trotzdem gerne wissen, warum die Regionen dann nicht nach Effektmodifikation bezüglich der thromboembolischen Ereignisse untersucht worden sind. Oder gibt es da Welche? Eigentlich müsste ja etwas anschlagen, wenn das Postulat, dass es in Deutschland von uns ganz anders gehandhabt wird als in anderen Ländern, stimmte, wobei ich daran zweifeln würde, wenn ich sehe, dass Einrichtungen in Europa, Israel, Japan, Kanada, Russland und den USA beteiligt waren. Es haben nicht Südostasien oder Südafrika, sondern wirklich vom Standard her relativ vergleichbare westliche Länder teilgenommen. Das ist jetzt wirklich keine kunterbunte Studie, sondern es gibt meines Erachtens einen hohen Standard der teilnehmenden Länder. Da wundert es mich doch, dass in den anderen Ländern diese thromboembolischen Ereignisse so unterschätzt worden sind.

Wie gesagt, ich wollte einfach noch einmal fragen: a) Gab es wirklich keine Standardprophylaxe? b) Haben wir wirklich keine Effektmodifikation bezüglich Regionen feststellen können, oder wurde sie nicht untersucht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Hofmann-Xu.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Das habe ich vorhin vergessen zu erwähnen. – Herr Mayer, ich möchte mich zuerst für Ihre Aufmerksamkeit bedanken, dass Sie die konkreten Anteile derjenigen Patienten, die Pomalidomid als eine Substanz in der Folgetherapie bekommen haben, in dem Bericht identifiziert haben. Die Vermutung, dass der Effekt durch Pomalidomid als ein Bestandteil in der nächsten Behandlungslinie getrieben wurde, ist eine reine Spekulation, weil uns keine weitere Analyse vorliegt, inwiefern irgendeine Substanz oder irgendeine Substanzkombination das Gesamtüberleben bei denjenigen Patienten beeinflusst, die Folgetherapie bekommen haben. Wir haben wie in jeder anderen onkologischen Studie diese Übersichtstabelle mit der Verteilung der einzelnen Substanzen erstellt. Aber in der Studie war es so: Der behandelnde Arzt entschied selbst, wann der Patient in welcher Kombination welcher Art von Substanzen die Folgetherapie bekommen sollte. Das ist so patientenindividuell entschieden, dass eine statistische Analyse nach den einzelnen Kombinationen sehr schwierig war. – Dies wollte ich ergänzen.

**Herr Dr. Mayer:** Nur ganz kurz: Aber meines Erachtens ist, wenn es gesetzt ist, dass im Interventionsarm Pomalidomid gerade gegeben wurde und in der Kontrollgruppe kein Pomalidomid gegeben wurde, ist irgendwie die ärztliche Freiheit eingeschränkt. Er hat im Portfolio Pomalidomid als möglich im Kontrollarm nach Progress. Dann ist es, wie die Zahlen auch zeigen, nicht zufällig, dass es 50 Prozent der Patienten im Kontrollarm sind, aber nur 10 Prozent in der Intervention. Sie können nicht abstreiten, dass diese Wahlfreiheit des Arztes durch die Möglichkeit bedingt ist, eine wirksame Substanz noch einzusetzen. Außerdem sprechen Sie aber Ihrer Substanz auch in der Drittlinie die Wirksamkeit ein wenig ab, wenn Sie sagen, es sei danach alles gleich. Das wundert mich ein bisschen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** In der Tat ist natürlich eine Frage, welche Freiheiten der Arzt in der dritten Linie hat: Welche Therapie kann er noch nehmen? Das ist klar. Nur hat er ja immer noch die Wahl zwischen den anderen vorliegenden Therapien. Allerdings sind dies eben verschiedene Kombinationen; deswegen kann man danach nicht auswerten.

Dazu möchte ich aber noch sagen, dass es für diese Adjustierung und die Frage, ob ein Patient eine Folgetherapie bekommt, nicht erheblich ist, ob er Pomalidomid bekommen kann, weil offensichtlich ja auch 10 Prozent der Patienten im PVD-Arm noch Pomalidomid-Kombinationen in der dritten Linie bekommen konnten. Vielmehr geht es darum, dass es sehr viele sehr gute Therapien gibt, auch in der dritten Linie, unter anderem Kombinationen mit Pomalidomid, aber auch andere.

Die Frage ist: Hatten die Patienten in der Studie zum zweiten Datenschnitt schon Zeit genug, um eine Folgetherapie zu bekommen, damit man einen sauberen Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen ziehen kann? Das ist die eigentliche Frage, zumindest aus unserer Sicht; denn wir wollen ja Folgendes zeigen: Gibt es in der Therapiesequenz Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen, was das Gesamtüberleben angeht? Zum Zeitpunkt dieses zweiten Datenschnitts, der Interimsanalyse, ist es eben noch zu früh, um eine finale Aussage treffen zu können.

Was wir sehen, ist dies: Zum zweiten Datenschnitt sieht es deutlich besser aus als zum ersten Datenschnitt. Wir erwarten, dass dies zur finalen Analyse noch besser aussieht, dass da die Signifikanz erreicht wird, so wie es ja auch geplant ist. Derzeit haben wir zum zweiten Datenschnitt ungefähr 280 Todesfälle. Wir erwarten für die finale Analyse 379 Todesfälle, die eingetreten sein müssen, damit man die finale Analyse vornehmen kann. Wir erwarten ebenfalls, dass die Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben dann lang genug ist, damit sich die Anteile an Patienten mit Folgetherapien, unabhängig davon, welche Art Kombination es individuell für den Patienten ist, so weit angleichen, dass wir eine Aussage treffen können. Nur darum geht es bei dem Two-Stage-Modell.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich eine ganze Reihe von Wortmeldungen. – Zunächst Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Unabhängig davon, dass ich jetzt nach den Ausführungen auch nicht klüger bin, weil sich der Pomalidomid-Bedarf nicht angleichen kann – er wird nicht gleich werden, auch am Ende nicht –, haben Sie die beiden Fragen bezüglich Antikoagulation noch nicht beantwortet. Die Frage war einerseits: Gab es wirklich keine Vorgaben, im Rahmen der Studie eine definierte Antikoagulation durchzuführen, wurde das wirklich dem Arzt in jedem Zentrum komplett freigelassen? Haben Sie da möglicherweise Auswertungen, wie es dann faktisch gelaufen ist? Und andererseits ist die Frage: Gab es eine Effektmodifikation bezüglich VTE oder thromboembolischer Ereignisse nach Regionen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Vogel, bitte. – Dann Herr Einsele.

**Frau Vogel (Celgene):** Es ist korrekt, dass die Thromboseprophylaxe dem behandelnden Arzt überlassen war. Der Grund dafür ist natürlich, dass die Thromboseprophylaxe sehr patientenspezifisch ist. Das heißt, die Thromboseprophylaxe muss anhand des Risikoprofils des Patienten gewählt werden. Es gibt auch internationale Publikationen und Guidelines, die einen Hinweis darauf geben, welche Patienten aufgrund ihres jeweiligen Risikoprofils welche Prophylaxe bekommen sollten. Da dies eben eine sehr patientenindividuelle Entscheidung ist, muss sie dem Arzt überlassen werden und wurde nicht von der Firma vorgeschrieben. Was wir aber gemacht haben, ist eben, als eine Grundvoraussetzung festzulegen, dass alle Patienten, die in den PVD-Arm eingeschlossen wurden, eine Thromboseprophylaxe erhalten müssen. Aus den Studiendaten sehen wir, dass die mit 70 Prozent häufigste

Thromboseprophylaxe Aspirin® war, gefolgt von Heparin. Wir sehen also, die Thromboseprophylaxe wurde gemacht. – Bezüglich der Analyse, Ihrer zweiten Frage, würde ich an meine Kollegin übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hofmann-Xu, bitte.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Ihre zweite Frage bezieht sich auf die Effektmodifikation nach Region, korrekt?

**Herr Dr. Mayer:** Bezüglich der thromboembolischen Ereignisse.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Ja. – Die Subgruppenanalyse wurde in der onkologischen Studie oder in der klinischen Studie im Allgemeinen für die Sicherheitsendpunkte in der Regel nur post hoc definiert; sie wurden nicht a priori definiert. Wir haben in unserem Dossier die Subgruppenanalysen nach Regionen für die unerwünschten Ereignisse, für schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, tödliche unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch geführt haben, durchgeführt. Bei diesen Sicherheitsendpunkten haben wir keinen einzigen signifikanten Interaktions-p-Wert nach Region beobachtet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Zunächst noch Herr Einsele, danach Frau Wenzel-Seifert, Frau Müller, Herr Jantschak und Herr Kuhn.

**Herr Prof. Dr. Einsele (UKW/DSMM):** Kurz eine Ergänzung zum Statement von Herrn Wörmann: Bei Patienten, die stärker mit Lenalidomid vorbehandelt sind, reduzieren wir bei etwa 50 Prozent von ihnen Pomalidomid in der Anschlusstherapie.

Das Erste noch einmal zu den thromboembolischen Komplikationen; das wurde hier ja gerade auch noch einmal zu Recht nachgefragt: Sowohl Aspirin®, niedrig dosiert, als auch niedrigmolekulares Heparin ist für die Prophylaxe von thromboembolischen Komplikationen unter IMiDen® zugelassen, sodass es sozusagen der Entscheidung des betreuenden Arztes obliegt, dann festzulegen, ob er eher in Richtung ASS oder eher in Richtung niedermolekulares Heparin votiert. Dabei wird man sicherlich das Risiko einbeziehen, aber ebenso die Compliance des Patienten. Gerade hinsichtlich des Aspirin® hätte ich Bedenken, dass da wahrscheinlich nicht alle Patienten eine komplette Prophylaxe durchgeführt haben.

Außerdem hatten Sie nochmals den Unterschied in den Nebenwirkungen angesprochen. Ein Punkt ist aus meiner Sicht natürlich durchaus, dass die Therapiedauer in beiden Armen unterschiedlich ist. Sie ist im PVd-Arm fast doppelt so lange, und entsprechend muss man davon ausgehen, dass in diesem Arm natürlich auch mehr Komplikationen als in demjenigen Arm auftreten, der sozusagen kürzer appliziert wird.

Das Zweite zum Overall Survival; Sie haben den Punkt speziell angesprochen: Ohne dass wir da irgendwelche komplexen statistischen Methoden heranziehen, ist für mich Folgendes klar: Wenn fast 50 Prozent der Patienten im Kontrollarm danach mit Pomalidomid weiterbehandelt werden, wird das natürlich auch das Ergebnis des Overall Survivals in den beiden Armen etwas verwässern, da Sie ja sozusagen die experimentelle Substanz, die Sie im Kontrollarm nicht haben, dann im Kontrollarm als erste Salvage-Therapie einsetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Da muss ich noch zwei Punkte zum Letzten sagen: Aber es ist eine zugelassene Therapie in der dritten Linie, die einfach der zweiten Linie nicht zur Verfügung steht. Es ist so, wie Herr Vervölgyi gesagt hat: Wenn ich halt mein Pulver schon früher verschieße, kann ich es später nicht mehr einsetzen, und wenn ich möglicherweise nichts Vergleichbares, gleich Wirksames in der dritten Linie habe, dann ist es halt einfach früher oder später einzusetzen. Ich kann nicht zweimal die gleiche Wirksamkeit postulieren, in der Dritt- und in der Zweitlinie, wenn ich es nur einmal einsetzen kann.

(Zustimmung von Herrn Prof. Dr. Einsele [UKW/DSMM])

Das Erste habe ich jetzt ganz vergessen: Da hatten Sie bezüglich der Nebenwirkungen – –

(Herr Prof. Dr. Einsele [UKW/DSMM]: Dass Sie die doppelte Dauer oder fast die doppelte Dauer noch haben!)

– Genau, eine Time-to-Event-Analyse. Wir machen die Nebenwirkungen time-to-event; das heißt, es ist praktisch zeitadjustiert. Das wirkt sich also diesbezüglich nicht aus.

(Herr Prof. Dr. Einsele [UKW/DSMM]: Okay, ja!)

Wir machen keine bloßen Raten nach Zeitpunkt, sondern tatsächlich adjustiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Noch einmal Herr Einsele.

**Herr Prof. Dr. Einsele (UKW/DSMM):** Vielleicht darf ich noch einmal den ersten Punkt adressieren: Wir erleben ja im Myelom permanente Veränderung, und Substanzen, die bisher in der zweiten Linie waren, gehen jetzt in die erste Linie. Von daher ist es auch konsequent, dass das Pomalidomid, das bisher in der dritten Linie war, jetzt in die zweite Linie geht. Wie ich vorhin schon einmal betont habe, sehen wir inzwischen Patienten, die allesamt mit Lenalidomid vorbehandelt sind, die zum Teil jetzt auch in den neuen Studien Antikörper bekommen. Entsprechend muss natürlich eine Substanz, die bisher in der dritten Linie war, jetzt in die zweite Linie rücken, um letztendlich den Patienten nochmal gute Therapieangebote machen zu können.

Gerade diejenigen Patienten, die eben unter einer solchen Therapie wie Lenalidomid plus Velcade®, plus Dexamethason oder auch unter zusätzlicher Gabe eines Antikörpers wieder progredient werden, haben häufig sehr aggressive Myelome, für die wir dann wirklich Kombinationstherapien brauchen. Hier sehe ich das PVD als eine der wirklich sehr wichtigen Zweitlinientherapien, und dafür ist die Substanz in dieser Studie ja auch getestet worden. Diese Studie bildet also letztendlich die Versorgungsrealität zunehmend nach, dass wir immer mehr der Substanzen, die bisher in der zweiten Linie waren, in die erste Linie rücken. Von daher ist es aus meiner Sicht absolut konsequent, dass wir Drittlinienregime jetzt in die zweite Linie vorziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben wir Frau Wenzel-Seifert, Frau Müller, Herrn Jantschak und Herrn Kuhn. – Frau Wenzel, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich wollte jetzt eigentlich auch noch einmal auf diese Frage eingehen. Sie haben gesagt, Lenalidomid wird jetzt in der Erstlinie offensichtlich fast überall im Rahmen des VRd-Schemas eingesetzt. Darin ist aber auch Bortezomib enthalten, was sich dann hier wiederholt. Auch Bortezomib als Folgetherapie kann ja ein Problem darstellen.

Die andere Sache ist: Wir haben ja in der Zweitlinie schon eine relativ große Auswahl an anderen Kombinationen, zum Beispiel auch mit Carfilzomib.

Eine dritte Frage stellt sich natürlich schon: Für die Patienten ist ja nach der Zweitlinie nicht Schluss; dann kommen sie in die Drittlinie. Wenn Pomalidomid in der Zweitlinie schon verwendet wird, was bleibt dann jetzt in der Drittlinie an wirksamen Möglichkeiten? Da haben wir die Antikörper, dann haben wir Bortezomib, Lenalidomid, Pomalidomid. Was ist denn dann in der Drittlinie noch übrig? Ich kann mir vorstellen, dass das eine klinisch sehr schwierige Frage ist: Wo setze ich jetzt Pomalidomid ein? Wenn ich mir die Auswahlmöglichkeiten in der Zweitlinie anschau, dann sehe ich da noch eine ziemlich große Auswahl und könnte mir vorstellen, dass es vielleicht doch sinnvoller ist, das Pomalidomid für die Drittlinie aufzusparen. Es kommt ja ein relativ hoher Anteil noch in die Drittlinie.

(Herr Prof. Dr. Einsele [UKW/DSMM]: Darf ich direkt antworten?)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Herr Prof. Dr. Einsele (UKW/DSMM):** Zunächst einmal zu Ihrer ersten Frage, Revlimid®/Velcade® bereits in der Erstlinientherapie. Das ist völlig richtig. Insbesondere bei den jüngeren Patienten in den Transplantationsverfahren werden Regime eingesetzt, die Velcade® und Revlimid® enthalten. Es ist häufig aber so, dass das Velcade® und das Revlimid® mehr in der Induktionstherapie eingesetzt werden, anschließend wird die Stammzelltransplantation durchgeführt, und danach kommt die Erhaltungstherapie mit Revlimid®. Das unmittelbare Problem ist also, dass der Patient unter dem Revlimid® dann progredient wird. Das heißt, er ist Lenalidomid-refraktär, Bortezomib-exponiert, aber häufig noch nicht -refraktär. Von daher ist natürlich eine Kombination, innerhalb derer ich ein neues IMiD® mit dem Velcade® kombiniere, eine sehr interessante Option für diese Patienten, die ihren Progress sozusagen unter Lenalidomid-Erhaltungstherapie erleiden.

Hinsichtlich Ihrer zweiten Frage, was die therapeutischen Optionen anbetrifft, stimme ich Ihnen zu. Da gibt es natürlich auch andere, sehr spannende und sehr wirksame Kombinationen, die in der Zweit- und Drittlinentherapie eingesetzt werden können. Aber wir haben sehr heterogene Patienten, wir haben Patienten mit sehr unterschiedlicher Komorbidität, und es ist einfach angenehm, verschiedene Optionen für diese Patienten anbieten zu können. Pomalidomid/Velcade®/Dexamethason ist eine Kombination, die aus meiner Sicht von der Tolerabilität sehr gut ist und die natürlich überwiegend bis auf die subkutane Applikation eine sehr angenehme Therapie ist.

Mit Ihrer Frage, wie das letztendlich der Kollege mit der Fülle der inzwischen vorhandenen therapeutischen Optionen macht, haben Sie sozusagen ins Schwarze getroffen: Es wird beim Myelom tatsächlich auf der einen Seite zunehmend schwieriger, auf der anderen Seite natürlich auch schön und für den Patienten gut, dass wir verschiedene therapeutische Optionen haben. Das Gremium hier beschäftigt sich ja in den letzten Jahren zunehmend mit dem multiplen Myelom und hat miterlebt, wie viel Innovationspotenzial hier vorhanden ist. Ich gehe davon aus und hätte von daher auch nicht die Sorge, dass man irgendwo das therapeutische Potenzial erschöpft. Es sieht so aus, als ob die Pipeline weiterhin gut gefüllt ist und erfreulicherweise viele neue Therapieoptionen für unsere Myelompatienten verfügbar werden. Das hat auch dazu geführt – ich habe es in meinem Eingangsstatement gesagt –, dass sich die Prognose des Myelompatienten in den letzten Jahren dramatisch verbessert hat. Als wir damals anfangen, uns mit dem Myelom zu beschäftigen, lag das mittlere Überleben bei zwei bis drei Jahren. Inzwischen haben wir bei jüngeren Patienten eine Überlebenszeit von mindestens zwölf Jahren, und wir haben einen kleinen Teil von

Patienten, die wir inzwischen heilen können. Das sind also durchaus tolle Erfolge, die sicherlich auch mit den neuen Substanzen in Zusammenhang zu bringen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung Professor Wörmann, dann Nachfrage Frau Wenzel-Seifert.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz kurz konkret: 71 Prozent der Patienten in der Studie hatten Bortezomib zuvor bekommen. Das heißt, das Regime funktioniert mit dieser sehr hohen Remissionsrate auch bei den Bortezomib-vorbehandelten Patienten; so waren die Zahlen hier. Ja, Carfilzomib ist eine Alternative. Wir nehmen aber zunehmend die Cardiotoxizität dieser Substanz wahr. Insofern haben wir durchaus deutlichen Bedarf in der Zweitlinientherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wenzel.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Meine Nachfrage dann: Was macht man nun in der Drittlinie? Wir haben hier folgende Situation: Im Vergleichsarm bekamen in der Folgetherapie 50 Prozent Pomalidomid; es scheint da doch eine sehr prominente Rolle zu spielen. Ist das jetzt etwas, was in dieser Studie so ist, oder findet sich das so im Behandlungsalltag auch wieder, und würde das Pomalidomid da jetzt nicht noch eine Lücke reißen, wenn Sie es jetzt schon in der Zweitlinie einsetzen? Das habe ich noch nicht ganz verstanden.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Also fange ich inhaltlich an: Das liegt natürlich nur am G-BA, weil Sie das Pomalidomid so gut bewertet haben. Deswegen ist es so populär geworden.

(Heiterkeit)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt ist es gut, Herr Wörmann,

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das kommt gut an, danke.

(Vereinzelt Heiterkeit)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war jetzt die hinreichende Beleidigung des Tages; nun ist es okay.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Also, es ist hochwirksam, ohne jede Frage. Trotzdem: Sie haben die anderen auch bewertet, Sie haben Ixazomid bewertet, Sie haben Elotuzumab bewertet, Sie haben Daratumumab hier bewertet – das sind schon mindestens drei –, Sie haben Panobinostat, Sie haben vier, die danach kommen, die alle hinsichtlich Überlebenszeitverlängerung wirksam sind. Die Angst, dass wir in der dritten Linie nichts mehr haben, ist ganz konkret nicht da. Trotzdem geht es, wenn Sie heute einen Patienten mit Myelom haben – wir reden ja auch über Leute über 75 –, nicht an, ihm zu sagen, man gebe ihm Pomalidomid, die Tablette, deshalb nicht, damit er in der Drittlinientherapie, also wenn er dann über 80 ist, noch etwas habe. Das kommt nicht so gut an bei den Patienten, die ja auch untereinander sprechen. Also, so denken wir nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Jetzt habe ich Frau Müller, dann Herrn Jantschak und Herrn Kuhn.

**Frau Dr. Müller:** Ich will noch einmal auf den Punkt zurückkommen, den meine Kollegin Frau Wenzel-Seifert, Herr Mayer und auch Herr Vervölgyi ansprachen und den Sie eben auch diskutiert haben: Einsatz von Pomalidomid früher, in dieser Kombination jetzt, die auch in der zweiten, der dritten und der vierten Linie zugelassen wäre, oder die alte Zweifachkombi in der Drittlinie. Da komme ich nochmals auf das Overall Survival zurück, auf das, was Sie, Herr Schwenke, eben ausgeführt haben.

Sie gehen ja davon aus, dass es einen Benefit gibt. Das wollen Sie mit Hilfe der Adjustierung zeigen, indem Sie den Effekt der Drittlinien-Pomalidomidgabe bei ungefähr 50 Prozent herausrechnen. Nun habe ich das so verstanden, dass die Methode, die Sie anwenden – bitte korrigieren Sie mich, wenn das falsch ist – sozusagen eine Sonderform des Rank preserving structural failure time Models ist. Diese Methode hat als eine der beiden zentralen Annahmen – ich würde sagen, als die zentrale Annahme –, dass der Therapieeffekt vom Zeitpunkt des Einsatzes unabhängig ist. Das heißt, Sie adjustieren unter der Annahme, dass es unabhängig ist vom Zeitpunkt des Einsatzes, Second oder Third Line, um zu zeigen, dass es einen Benefit hat, wenn man es in der früheren Linie einsetzt. Darin, wie Sie das damit zeigen wollen, kann ich nicht richtig folgen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke, bitte.

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** In der Tat ist es so, dass wir uns nicht explizit Pomalidomid in der dritten Linie anschauen. Uns geht es um Folgendes: Wenn man sich die Interimsanalyse anschaut, also den zweiten Datenschnitt, so hatten die Patienten in der Studie im PVD-Arm oder hatte ein nicht so großer Anteil dieser Patienten eben noch nicht die Zeit, die Folgetherapie zu bekommen, und zwar eine effektive Myelom-Folgetherapie, so muss ich dazu sagen. Es geht nicht um Pomalidomid; es geht ganz generell darum, dass Patienten eine Folgetherapie bekommen.

Nun besteht folgende Situation: Im Kontrollarm trat die Progression nach ungefähr sieben Monaten ein, und nach im Median etwa acht Monaten haben die Patienten mit einer Folgetherapie gestartet. Im PVD-Arm war es aber so, dass die Patienten die Progression im Median erst nach elf Monaten hatten, also deutlich später, und dann auch noch deutlich später mit der Folgetherapie starten konnten. Dies bedeutet: Wir haben hier eine sehr deutliche Verschiebung. Viele Patienten im PVD-Arm hatten zum zweiten Datenschnitt noch gar nicht die Möglichkeit, eine Folgetherapie zu bekommen, oder haben noch keine bekommen.

Jetzt ist die Frage: Was passiert zur finalen Analyse? Das ist ja dasjenige, was den Patienten nach hinten heraus interessiert: Wie viel Gesamtüberlebensvorteil wird er haben? Wir haben jetzt Folgendes gemacht: Wir haben versucht, eine Projektion zu schaffen, also zu schauen, dass unter der Annahme, dass alle Patienten keine Folgetherapie haben, der relative Effekt so ist, als wenn alle Patienten die Chance hatten, eine Folgetherapie zu bekommen. Das ist die Projektion, die wir machen. Wenn wir das tun und die Folgetherapien in beiden Studienarmen herausrechnen, also die Effekte der Folgetherapien – nicht Pomalidomid, sondern alle Myelom-Folgetherapien –, wenn wir diese Effekte herausrechnen und uns dann anschauen, wie der relative Effekt im Gesamtüberleben ist, dann erwarten wir, dass dies ungefähr mit dem übereinstimmt, was sich zeigen wird, wenn wir die finale Analyse machen, wenn auch die PVD-Patienten die Möglichkeit hatten, irgendeine Myelom-Folgetherapie zu bekommen – um es noch einmal klar zu sagen: irgendeine. Wir haben es ja eben

gehört: Es gibt eine ganze Reihe von Folgetherapien, die möglich sind. Natürlich sind die Folgetherapien immer patientenindividuell.

Es geht bei dieser Adjustierung aber nur darum, danach zu schauen, wie viel Effekt die Folgetherapie bewirkt und welchen Vorteil wir für die PVd-Patienten noch erwarten können, wenn sie die Folgetherapien auch noch bekommen können, um da einfach einen fairen Vergleich zu haben; denn die Patienten im PVd-Arm bekommen ja auch noch die Folgetherapien. Es ist ja nicht so, dass sie nichts mehr bekommen, sondern sie bekommen, wenn sie lang genug überleben, eine Folgetherapie. Der Effekt der Folgetherapie, der auch noch da ist, kommt noch zu dem Gesamtüberleben hinzu. Das gilt für beide Studienarme, sodass wir insgesamt durch die Adjustierung abschätzen wollen, wie das Gesamtüberleben am Ende aussieht.

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

**Herr Prof. Dr. Einsele (UKW/DSMM):** Wir von den Myelomexperten weltweit treffen uns jedes Jahr, um sozusagen diejenigen Themen zu definieren, die für die Myelompatienten hoch relevant sind. Das Thema, was absolut von allen internationalen Experten derzeit als das Hauptthema gesehen wird, ist: Wie behandle ich einen Lenalidomid-refraktären Patienten? Man muss Folgendes klar sagen, egal, wie die Studie jetzt läuft; man kann dies interpretieren, wie man will: Es ist die erste Studie, die 100 Prozent Patienten, die Lenalidomid-exponiert waren, eingeschlossen hat, 70 Prozent refraktäre Patienten. Von daher, so muss ich klar sagen, ist das eine Therapieoption für Patienten, die wir zunehmend jetzt in der zweiten Linie sehen. Von daher ist es aus meiner Sicht, nachdem wir andere Optionen diskutiert haben, eine wichtige Therapieoption für Patienten in der zweiten Linie, und dies wird international so gesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak, dann Herr Kuhn und Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Rückfrage an Herrn Wörmann. Sie hatten erwähnt, dass in der Studie 71 Prozent der Patienten mit Bortezomib vorbehandelt waren. Da stellt sich mir folgende Frage: Ist denn für dieses Kollektiv ein Vergleichsarm mit Bortezomib/Dexamethason eigentlich der adäquate Vergleich?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Insgesamt war das ja eine bunte Vorgruppe. Ich hatte die 71 Prozent herausgenommen, weil die Frage von Frau Wenzel-Seifert war, ob Bortezomib überhaupt sinnvoll ist. Ja, grundsätzlich ist das, glaube ich, ein gängiger Standard. Viele Patienten sind anders angekommen, einige haben Bortezomib vorher bekommen und sind dann bis zur Drittlinientherapie hiermit behandelt worden, also auch Patienten, die zwischendurch zwei andere Linien bekommen haben. Wir wissen, dass viele auf Bortezomib gut ansprechen und es gut verträglich ist. Ja, ich finde das angemessen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Noch einmal eine Nachfrage dazu, und zwar: Herr Einsele hat ja differenziert, dass dann, wenn die Kombination Lenalidomid/Bortezomib/Dexamethason

gegeben wurde, Patienten Lenalidomid-refraktär und Bortezomib-exponiert seien. Wie kann man das auseinanderhalten? Wie kann sichergestellt werden, dass da nicht auch eine Refraktärität auf Bortezomib vorliegt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Einsele.

**Herr Prof. Dr. Einsele (UKW/DSMM):** Gute Frage; das habe ich wahrscheinlich nicht ausreichend ausgeführt. Es ist häufig so, dass der Patient zu Beginn seiner Therapie mit Velcade® anbehandelt wird. Dann kommt die Transplantation, oder es kommt eine Erhaltungstherapie. Das heißt, zu Beginn seiner Therapie wird er Velcade® als Therapieoption erhalten und sehr wahrscheinlich darauf ansprechen. Dann stoppt man mit dieser Therapie, und er wird auf andere Therapielinien oder andere Therapieoptionen gesetzt. Das heißt, er hat Bortezomib erhalten, er ist aber nicht refraktär.

Im Unterschied dazu hat der Patient Lenalidomid dauerhaft nach der Therapie und erleidet sehr häufig – das ist die Situation, die wir heutzutage sehen – unter der laufenden Lenalidomidtherapie seinen Progress. Dies bezeichnet man als Refraktärität gegenüber Lenalidomid. Deshalb macht es dann keinen Sinn, ihn nochmals mit Lenalidomid zu behandeln, während die Behandlung mit Bortezomib weit zurückliegt und initial ja erfolgreich war, sodass man postulieren kann: Diese Re-Exposition wird wieder eine erfolgreiche Therapie für den Patienten sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak, noch eine Nachfrage.

**Herr Dr. Jantschak:** Wie groß sind diese beiden Gruppen, einerseits Stammzelltherapiegeeignete Patienten und andererseits Patienten, die ohne Stammzelltransplantation mit der Dreifachkombi oder auch mit Daratumumab behandelt werden?

**Herr Prof. Dr. Einsele (UKW/DSMM):** Also, bei Transplantation würde ich sagen, etwa 30 Prozent der Patienten; 70 Prozent werden nicht transplantiert werden. Bei den nicht-transplantierten Patienten wird die Therapie so aussehen, dass sie auch mit Velcade® und häufig zusätzlich mit Revlimid® anbehandelt werden, weil VRd inzwischen für die älteren Patienten in Deutschland akzeptiert ist. Man wird aber das Velcade® nicht dauerhaft fortführen und wird dann auch dort ähnlich wie beim transplantierten Patienten vorgehen, wird das Velcade® stoppen und ihn auf einer Erhaltungstherapie mit Revlimid® belassen, sodass die Situation sehr vergleichbar zu den jüngeren transplantationsfähigen Patienten ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Einsele. – Herr Kuhn, dann Herr Vervölgyi.

**Herr Kuhn:** Ich habe insgesamt zwei Fragen. Eine Frage knüpft an den gerade von Herrn Jantschak angesprochenen Punkt an: Laut Baseline-Charakteristika waren in der Studie auch 11,5 Prozent der Patienten Bortezomib-refraktär und wurden trotzdem im Vergleichsarm mit Bortezomib/Dexamethason behandelt. An den pU gerichtet: Können Sie das noch einmal kurz erläutern?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Vogel, bitte.

**Frau Vogel (Celgene):** Es ist korrekt, dass auch Bortezomib-refraktäre Patienten eingeschlossen wurden. Es ist aber wichtig, zu unterscheiden, dass diejenigen Patienten, die

auf eine maximale Dosierung von Bortezomib refraktär waren, also auf die zweimal wöchentliche Gabe, nicht eingeschlossen wurden. Das heißt, die Definition der Bortezomib-refraktären Patienten lautet: Es sind Patienten, die unter der einmal wöchentlichen Gabe refraktär waren. Entsprechend wurden diese Patienten auch in die Studie eingeschlossen.

Ich möchte zusätzlich erwähnen, dass auch eine Analyse spezifisch für Patienten in der zweiten Therapielinie gemacht und dabei der Einfluss von vorhergehendem Bortezomib auf das PFS, auf die Gesamtansprechrate untersucht wurde. Wir haben gesehen, dass hier kein Unterschied vorliegt. Das heißt, es ist vergleichbar, ob man PVd und auch Vd bei Patienten einsetzt, die vorher bereits mit Bortezomib behandelt wurden oder nicht. Eingeschlossen in diese Analyse waren eben auch diese Bortezomib-refraktären Patienten. Zusätzlich hat man auch geschaut, ob es, wenn man diese Patienten zusätzlich ausschließen würde, noch einmal einen Unterschied gäbe: Es gab keinen Unterschied.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Keine Nachfrage, sondern noch eine zweite Frage, eigentlich eher zulassungsrechtlich. Es gab am 27. August 2019 die Zulassung für die Bristol-Myers Squibb Pharma eEG, die ja auch anwesend ist, für die Kombinationstherapie aus Elotuzumab, Pomalidomid und Dexamethason, also eine neue Dreifachkombination. Ich vermute, davon haben auch Sie als Celgene Kenntnis. Meine Frage ist, wann denn die Fachinformation von Pomalidomid entsprechend angepasst wird, also um die Dosierung und das neue Anwendungsgebiet in Kombination mit Elotuzumab erweitert wird. Haben Sie da schon Timelines?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Vogel.

**Frau Vogel (Celgene):** Grundsätzlich war es in der Vergangenheit so, dass dann, wenn andere Kombinationen zum Beispiel mit Lenalidomid zugelassen wurden, beispielsweise KRd, diese Kombination nicht in der Lenalidomid-Fachinformation abgebildet wird. Das heißt, auch hier mit der Zulassung von EPd gehen wir nicht davon aus, dass die Pomalidomid-Fachinformation angepasst wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Kuhn.

**Herr Kuhn:** Das erscheint mir jetzt etwas komisch. Sie sind ja laut § 11a Arzneimittelgesetz dazu verpflichtet, ihre Fachinformation auf dem aktuellen Stand zu halten, und ich ginge schon davon aus, dass eine neue Kombination einschließlich der Dosierungsvorschriften einen neuen wissenschaftlichen Datenstand darstellt. Insofern frage ich mich durchaus, wie man diese Vogel-Strauß-Politik betreiben kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Briswalter kurz dazu. Das ist für die Nutzenbewertung meines Erachtens nicht so relevant; aber gut, dass wir darüber gesprochen haben.

**Frau Briswalter (Celgene):** Ich bin jetzt kein Zulassungsexperte, aber wie meine Kollegin Frau Vogel sagte, hat das in der Vergangenheit nie stattgefunden, und zwar nicht nur nicht bei uns, sondern auch nicht bei anderen Herstellern. Nach meinem Kenntnisstand hat das rechtliche Gründe: Wir sind nicht der Zulassungsinhaber dieser Kombinationstherapie: Wir

können nicht auf die Daten von Bristol-Myers Squibb zugreifen, und damit können wir diese Daten auch nicht in unserer Fachinformation verankern. Das ist keine Vogel-Strauß-Politik, sondern es hat einfach rechtliche Hintergründe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Jetzt haben wir Herrn Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe noch eine letzte Frage zu dem, was gerade Frau Müller gefragt hat, nämlich zu den Annahmen im RPFST-Modell. Wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe – ich versuche schon die ganze Zeit, das nachzuvollziehen –, so versuchen Sie die Folgetherapien herauszurechnen, um dann eine Projektion zu machen, wenn alle Patienten die Chance hatten, eine Folgetherapie zu haben. So habe ich das zumindest mitgenommen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts, so Ihre Argumentation, hatten im Pomalidomid-Arm noch nicht alle die Chance, eine Folgetherapie zu bekommen, was heißt, dass sie nicht von den Folgetherapien profitieren können. Das heißt aber doch eigentlich: Die Patienten sind im Pomalidomid-Arm zu der Zeit des Datenschnitts noch unter Pomalidomid-Behandlung, also unter einer wirksamen Behandlung.

Ich verstehe immer noch nicht genau, was nun das Ziel der Auswertung sein soll, wenn doch eigentlich zu einem Datenschnitt alle Patienten in Behandlung sind. Es ist ja nicht so, dass ein Anteil der Patienten irgendwie aus der Behandlung herausgenommen wird oder denen nichts mehr gegeben wird, sondern sie sind alle unter einer Behandlung gegen das multiple Myelom, in dem einen Arm entsprechend den Therapiesequenzen, die man so gibt, und in dem anderen entweder noch auch unter der Therapiesequenz, die man so gibt, oder noch unter dem Pomalidomid. Deswegen erschließt sich mir das immer noch nicht so ganz, unabhängig davon, ob es inhaltlich sachgerecht ist, das überhaupt zu machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hofmann-Xu.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Ich möchte zu Ihrem Statement einen Punkt kommentieren. Sie haben auch erwähnt, dass nicht alle Patienten in dem PVd-Arm eine Folgetherapie benötigen. Das ist selbstverständlich, weil PVd so wirksam ist, dass die Patienten natürlich nicht so früh und so häufig Folgetherapien benötigen. Die Qualität des Modells – Sie haben kurz über die Annahme gesprochen – haben wir natürlich auch durch verschiedene Sensitivitätsanalysen im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme gewährleistet. Wir haben nachgewiesen, dass der Effekt vom PVd, wenn man dieses Gesamtüberleben, das durch die Folgetherapie verlängert wurde, adjustiert, in allen Analysen ohne Ausnahme konsistent ist. Deswegen ist unser Fazit: Das Modell ist aus unserer Sicht ein valides Modell, um eine valide Aussage zu dem tatsächlichen Gesamtüberlebenseffekt in dem jetzigen Zeitpunkt treffen zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja, aber es ist doch trotzdem so, dass man eben dadurch, dass man die Folgetherapien herausrechnet, quasi den Pomalidomid-Arm bevorteilt, weil der natürlich länger unter Behandlung und länger unter Risiko steht und dadurch auch mehr Überlebenszeit eingeht als im Vergleichsarm, und zwar dadurch, dass ich an der einen Stelle quasi mehr Therapiezeit mit effektiven Therapien herausnehme als an der anderen. Also, es erschließt sich mir immer noch nicht. Es ist doch dann trotzdem eine Bevorteilung des Pomalidomids. Das ist doch nicht anders möglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** Letztendlich geht es insgesamt darum, dass dann, wenn Patienten eine Progression haben und eine Folgetherapie benötigen, die Prognose für diese Patienten schlechter wird. Das sehen wir bei allen onkologischen Indikationen: Je mehr Progression vorliegen, je mehr Folgetherapien nötig sind, desto schlechter geht es dem Patienten, desto schlechter ist auch die Prognose. Das ist letztendlich das, was wir bei der ITT-Analyse auch schon sehen. Wir sehen da durchaus den Unterschied von zehn Monaten im medianen Überleben.

Die Analyse soll Folgendes bezwecken: Wenn man eben nicht bis zu einem starren Zeitpunkt guckt, der zweiten Interimsanalyse, dem zweiten Datenschnitt, sondern den Patienten wirklich nachverfolgt bis zum Tod – auch die finale Analyse ist natürlich nur ein Zwischenschritt –, so werden sich aber immerhin die Anteile der Patienten mit Folgetherapie angleichen. Wenn man sich das anschaut, dann will man eben nicht Pomalidomid bevorzugen; das sehe ich hier in der Tat überhaupt nicht. Es geht darum: Patienten haben eine schlechtere Prognose, je öfter ein Progress passiert. Das heißt, je weiter man den Progress hinausschieben kann, umso besser.

Ich habe auch von den Medizinern gelernt, dass in diesem Fall das Ansprechen auf die PVd so tief ist, dass die Folgetherapie eben nicht direkt angrenzend erfolgen muss, so wie es im Vd-Arm passiert, sondern man dem Patienten vielmehr eine Therapiepause gönnen kann. Das sehen wir eben auch in den Daten, in den Zahlen. Das heißt, die Patienten starten auch später mit der Folgetherapie; trotzdem haben sie noch den Überlebensvorteil in der ITT-Population. Die Analyse, die wir gemacht haben, ist genau dafür gedacht, um auf die finale Analyse zu projizieren. Dann werden die meisten Patienten auch im PVd-Arm schon die Möglichkeit gehabt haben, irgendeine Folgetherapie zu bekommen. Die Frage ist: Wie wird dann höchstwahrscheinlich oder mit ziemlicher Sicherheit das Ergebnis für das Gesamtüberleben aussehen? Deswegen machen wir die Adjustierung, um zu schauen: Haben wir eine Chance, noch Überleben zeigen zu können? Wenn wir uns das anschauen, dann kommen wir zu dem Ergebnis: Ja, die Chance ist sehr hoch. So ist die Studie ja auch gewertet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe jetzt noch drei Fragen, von Herrn Eyding, Frau Müller und Frau Holtkamp. Mich würde nur noch Folgendes interessieren, weil wir ja jetzt mehrfach über die finale Analyse gesprochen haben: Die EMA hat hierzu bis zum 30. September 2021 um Datenvorlage bei 379 Ereignissen gebeten. Wie sieht es hier mit der Zeitplanung aus? Liegen wir da in dieser Range, oder gibt es da irgendwelche Abweichungen? Das frage ich aber nur so am Rande. – Herr Eyding als Erster.

**Herr Eyding:** Ich habe noch eine methodische Rückfrage, ebenfalls zu der Adjustierung. Wenn ich es richtig verstanden habe, gehen in diesem Modell nur die gestorbenen Patienten ein, die eine Adjustierung bewirken; ansonsten könnte ich ja gar nicht adjustieren. Es geht hier um die Verschiebung der Überlebenszeit. Ist das richtig?

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** Prinzipiell gehen alle Patienten ein, aber man schaut sich natürlich diejenigen an, die verstorben sind, und schaut sich da an, wie der Effekt der Folgetherapie ist.

**Herr Eyding:** Das heißt, die Adjustierung beruht ausschließlich auf den gestorbenen Patienten. – Vielleicht können Sie noch sagen, wie viele von diesen gestorbenen Patienten keine Folgetherapie hatten und in welcher Weise dies in den beiden Armen unterschiedlich ist. Ich würde davon ausgehen, dass fast alle Patienten, die gestorben sind, auch eine Folgetherapie bekommen haben, weil sie einen Progress erlitten haben und dann irgendwann eben trotz der Folgetherapie verstorben sind. Aber man lässt sie ja nicht unbehandelt. Ist das richtig?

(Zustimmung von Herrn Dr. Schwenke [Celgene])

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer beantwortet? Nicken können wir nicht protokollieren.

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** Genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Fragen werden zwar kurz, knapp und präzise gestellt, aber sie sollten schon verbalisiert beantwortet sein.

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** Das mache ich doch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gerne.

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** Alle Patienten, die noch eine Folgetherapie bekommen konnten, haben eine bekommen, in der Tat. Aber es gibt natürlich auch Ereignisse, wo für das progressionsfreie Überleben das Ereignis eben nicht Progression ist, sondern Tod. Auch solche Patienten gab es.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Noch eine Rückfrage. Die Frage war: Wie viele von den gestorbenen Patienten, die tatsächlich zur Adjustierung beigetragen haben, hatten keine Folgetherapie? Ich schätze, dass es sehr wenige sind.

Unabhängig davon, dass ich diese Adjustierung auch insgesamt vom Ansatz her für völlig falsch halte, da etwas zu machen: Wenn man die Adjustierung macht, muss man das auch richtig machen. Eine Voraussetzung ist auch das No Unmeasured Confounding, das man hier ansetzen muss. Das ist für mich schon dadurch fragwürdig, dass Sie tatsächlich bei den progredienten Patienten im Pomalidomid-Arm etwas weniger Folgetherapien haben; aus irgendwelchen Gründen bekommen sie später etwas, vielleicht, weil sie sich von Toxizitäten erholen müssen oder was auch immer. Dieses Confounding können Sie in der Analyse überhaupt nicht kontrollieren. Der Ansatz, die Folgetherapien noch herauszurechnen, die möglicherweise in den beiden Armen irgendwie in einer ähnlichen Frequenz erfolgt sind, ist dann irgendwie völlig überflüssig. Aber der Punkt ist eben: Das hängt ein bisschen daran, wie viele Patienten von denen, die gestorben sind, eigentlich gar keine Folgetherapie hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hofmann-Xu.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Zu Ihrer ersten Frage, wie viele verstorbene Patienten trotz Progression keine Folgetherapie bekommen haben: Wir haben in unserem Dossier und auch in der Stellungnahme mit der größten Transparenz die Zahlen belegt. Es gibt in beiden Therapiearmen über 80 Prozent der Patienten, die aufgrund von Progression Folgetherapie

bekommen haben. Das beantwortet vielleicht Ihre Frage nicht direkt, aber man kann schon umgekehrt rechnen, wie viele Patienten das sind.

Zu Ihrem zweiten Punkt bezüglich der Annahme: Uns ist bewusst, dass es diese Annahme gibt; dies ist eine sehr wichtige Annahme für das Two-Stage-Modell. Diese Annahme kann man in der klinischen Studie oder, besser gesagt, in der klinischen Praxis sehr schwer überprüfen. Dies hat die EMA auch in einem Diskussionspapier zu den statistischen Estimates in der klinischen Studie ganz konkret diskutiert, weil die Entscheidung zu dem Startpunkt, zu dem Ausgangszeitpunkt und natürlich auch zu Art und Kombination der Folgetherapie sehr subjektiv durch den behandelnden Arzt erfolgte. Eben deswegen, weil man das schwer überprüfen kann, haben wir diese Annahme nicht so konkret überprüft. Nichtsdestotrotz haben wir die Qualität dieses Two-Stage-Modells mit verschiedenen Sensitivitätsanalysen überprüft. Wie ich vorher schon aufgeführt habe, zeigen alle Sensitivitätsanalysen ohne Ausnahme große, starke Effekte. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Müller und Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Müller:** Herr Schwenke, ich habe heute teilweise Probleme, Ihnen zu folgen. Sie haben eben ausgeführt, dass Sie unter anderem oder primär deshalb hätten adjustieren müssen, da eine frühere Folgetherapie ein Nachteil für die Patienten im Outcome wäre. So haben Sie das ja begründet, wenn ich das richtig verstanden habe. Jetzt ist meine Frage: Wenn das so ist, dann müsste man doch aus meiner Sicht gar nicht mehr adjustieren, weil genau das die Frage ist. Der frühere Einsatz von Pomalidomid müsste ja dann einen Benefit zeigen, weil die Patienten einen späteren Progress haben und deshalb die Folgetherapie später bekommen. Also, ich kann im Moment nicht so ganz folgen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das, was Sie gerade gesagt haben, Frau Müller, macht meines Erachtens das Verständnisproblem bei vielen aus. Aber Herr Schwenke wird uns das jetzt nochmals erklären.

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** Ich versuche es zumindest.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wobei wir es schon dreimal probiert haben. Also, beim vierten Mal sollten wir dann aufhören.

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** Ja, ich versuche einfach einen anderen Ansatz, okay?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, probieren Sie es mal.

**Herr Dr. Schwenke (Celgene):** In der Tat, bei der Adjustierung schauen wir uns nicht an, wann die Folgetherapie stattfindet. Wir schauen uns nicht an, welche Folgetherapie es ist. Wir schauen uns nur an: Hat der Patient Folgetherapien gehabt, ja oder nein? Das ist für uns die zentrale Frage. Es geht also wirklich nicht darum, ob er direkt eine Folgetherapie bekommen hat oder nicht, sondern darum, ob er schon die Chance hatte, im Rahmen der Beobachtungszeit eine Folgetherapie zu bekommen.

Wie wir schon diskutiert haben, gibt es deutlich mehr Patienten im Kontrollarm, die schon eine Folgetherapie bekommen konnten und bekommen haben, ganz einfach deshalb, weil sie relativ früh einen Progress hatten und die Folgetherapie dann auch relativ zeitig danach

beginnt. Im PVd-Arm sind die Patienten relativ lange progressionsfrei, und sie müssen dann auch – da muss ich Ihnen widersprechen, Herr Eyding – nicht aufgrund der Toxizitäten, sondern weil das Ansprechen so tief ist, die Folgetherapie nicht direkt danach bekommen. Vielmehr kann man eine gewisse Therapiepause machen.

Insgesamt haben die Patienten zum zweiten Datenschnitt – dies ist meines Erachtens wichtig – eben nicht so häufig eine Folgetherapie bekommen wie diejenigen in der Kontrollgruppe. Sie werden aber diese Therapien mit höchster Sicherheit bekommen, wenn man nämlich länger nachbeobachtet. Das heißt, die Patienten profitieren immer noch vom PVd. Man sieht das nur in der ITT-Analyse noch nicht. Wenn man die Kaplan-Meier-Plots des ersten und des zweiten Datenschnitts nebeneinander legt, dann sieht man allerdings, dass der Effekt nunmehr langsam kommt. Das heißt, im zweiten Datenschnitt sieht man schon die Auftrennung der Kaplan-Meier-Kurven. Im ersten Datenschnitt sieht man das nicht, weil es da einfach noch sehr, sehr früh war. Da sieht man auch nach der Adjustierung eben noch nichts, weil da auch im Kontrollarm relativ wenige Patienten schon eine Folgetherapie hatten. Das heißt, auch diese Adjustierung hat da keinen großen Effekt.

Wir sehen Folgendes, und vielleicht darf ich da die Aufmerksamkeit nochmals auf die Sensitivitätsanalysen des Two-Stage-Modells lenken. Wir haben uns auch angeschaut, dass wir nur für diejenigen Patienten adjustieren, die relativ zeitnah nach der Progression eine Folgetherapie bekommen, um zu schauen, wie es da aussieht. Wir finden insgesamt in sämtlichen Sensitivitätsanalysen – sie schließen auch Prüfungen von Annahmen für das Modell insgesamt ein –, dass wir überall sehr konsistente Ergebnisse sehen, egal, wie wir uns das Ganze anschauen, wie wir das Ganze drehen und wenden: Wenn wir uns die Adjustierung angucken, liegen wir mit dem Hazard Ratio immer in einem Bereich von 0,59 bis 0,66, also in einem Bereich, den wir auch für die finale Analyse grob erwarten.

Im Moment liegen wir für die finale Analyse, wie Herr Vervölgyi auch schon erwähnt hat, bei 0,9 im Hazard Ratio. Man sieht aber auch, dass der Effekt von Pomalidomid relativ spät eintritt, und das sieht man eben an der Kaplan-Meier-Kurve. Deswegen gehen wir davon aus, dass hier eine Wirksamkeit vorliegt. Wir sehen Vorteile beim PFS von vier Monaten, wir sehen auch beim PFS 2 – dies hatten wir als ergänzende Analyse im Modul 4 stehen – fünf Monate Vorteil. Wir sehen die Zeit bis zur Folgetherapie mit deutlichen Vorteilen für PVd. Wir sehen auch bei den Responderraten deutliche Unterschiede, 82 Prozent gegen 50 Prozent. Wir sehen, vielleicht auch beim Response noch ganz wichtig, in den Kategorien von mindestens sehr gutem Ansprechen – Very Good Partial Response heißt es im Englischen – und komplettem Response und auch darüber hinaus: Knapp jeder Zweite profitiert im PVd-Arm, während im Vd-Arm nur jeder Sechste profitiert. Das heißt, das Ansprechen ist sehr stark, sehr groß durch die Therapie mit PVd. Das ist eben etwas, wozu wir sagen: Das ist wirklich Wirksamkeit in dieser Indikation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Wann kommt der finale Datenschnitt? Diese Frage ist noch nicht beantwortet worden.

**Frau Briswalter (Celgene):** Der finale Datenschnitt ist etwas, was man nicht genau beziffern kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, aber man kann es ein bisschen eingrenzen.

**Frau Briswalter (Celgene):** Wir sehen auf Clinical Trial, dass Completion Date Annahme im April 2022 vorgesehen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** 2022?

**Frau Briswalter (Celgene):** April 2022.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** 2022. Das heißt, die EMA-Frist würde auch nicht gehalten werden können; denn Sie gingen davon aus, dass die Ereigniszahl irgendwann 2021 eintreten würde, oder?

**Frau Briswalter (Celgene):** Das sind Annahmen. Wir wissen nicht, wann die Ereignisse eintreten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ja, gut. Das ist klar. Also haben die EMA und Sie dies gemeinsam falsch prognostiziert. Okay. – Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Herr Professor Einsele und Herr Professor Wörmann, habe ich Sie richtig verstanden, dass Sie hier durchaus auch deutliche Ländereffekte und vielleicht sogar Zentrumseffekte sehen, aber dies – das ist jetzt meine Interpretation – ein rein empirischer Eindruck ist? Oder kennen Sie da noch irgendwelche anderen Daten, die darauf hindeuten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich hatte das im Hinblick auf die Nebenwirkungen gesagt, was die thrombembolischen Ereignisse angeht. Nein, ich habe keine Evidenz dafür.

**Frau Dr. Holtkamp:** Dann noch eine zweite Frage. Es geht hier um Lenalidomid-Refraktäre und Lenalidomid-Vorbehandelte. Habe ich Sie richtig verstanden, dass Sie also in der Praxis den Stellenwert vor allen Dingen bei den refraktären Patienten sehen, und wenn ja, kann man hier auch noch einmal in den Daten Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen sehen? Das waren zwar 70 Prozent, aber eben nicht alle. Ich meine jetzt die Refraktären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Einsele.

**Herr Prof. Dr. Einsele (UKW/DSMM):** 100 Prozent waren Lenalidomid-exponiert, 70 Prozent Lenalidomid-refraktär, und in beiden Gruppen hat man jeweils einen Vorteil für PVd versus Vd gesehen.

Noch einmal kurz zu Ihrer ersten Frage: Es ist sicher, wir haben keine Informationen darüber, in welchen Ländern mehr Probleme oder weniger Probleme aufgetreten sind. Das ist meines Erachtens auch nicht Gegenstand der hier geführten Diskussion. Wir wissen von anderen Studien und auch von anderen Substanzen, dass eine gewisse Erfahrung mit einer Substanzgruppe sicherlich dazu führt, dass die entsprechende Substanz mit weniger Nebenwirkungen appliziert wird.

Wir hatten in Deutschland bereits seit 2013 die Möglichkeit, mit Pomalidomid zu behandeln. Von daher gehe ich davon aus, dass wir in Deutschland sehr viele Erfahrung im Umgang mit Neutropenie haben, die durch Pomalidomid ausgelöst wird, mit Pomalidomid-Dosisanpassung, mit G-CSF-Gaben, sowohl mit Infektionsprophylaxe als auch mit

thromboembolischer Prophylaxe. Es gibt andere Studien, bei denen das also sehr offensichtlich war.

Ich erinnere mich immer an die PANORAMA-Studie mit Panobinostad und Velcade®, bei der es ganz klar so war, dass zum Beispiel in Südamerika erhebliche Probleme entstanden, weil die Kollegen dort eben im Umgang mit Velcade® einfach Probleme hatten: Sie kannten die gastrointestinale Toxizität nicht, sie kannten nicht die Kombination mit Panobinostad/Velcade® in der Einschätzung der potenziellen Interaktion. Da hatten wir in Deutschland immer den Eindruck, die Kombination sei gut managebar; aber aus der Gesamtstudie kam immer die Rückmeldung, das Regime sei sozusagen schwer steuerbar. Das war für mich ein gewisser Hinweis, dass möglicherweise doch regionale Differenzen eine Rolle spielen, inwieweit man mit den Nebenwirkungen klarkommt. Da wir in Deutschland einfach eine sehr lange Erfahrung mit Pomalidomid haben und das eine sehr breit eingesetzte Substanz ist, sehe ich eigentlich wenig Probleme, die Nebenwirkungen, die wir jetzt hier mehrfach diskutiert haben, zumindest in Deutschland mit der vorhandenen Erfahrung in den Griff zu bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe noch eine Rückfrage zu meiner zweiten Frage. Also sehen Sie auch in der Praxis einen unterschiedlichen Stellenwert zwischen den Vorbehandelten und den Refraktären, oder würden Sie das gleich sehen?

**Herr Prof. Dr. Einsele (UKW/DSMM):** Sicherlich werden wir zunehmend Patienten sehen, die Lenalidomid-refraktär sind. Ich habe am Anfang versucht darzustellen, dass es bei den älteren Patienten so sein wird, dass sie unter einer Lenalidomid-Therapie progredient sind, die jüngeren unter Lenalidomid-Erhaltung. Meines Erachtens werden wir immer mehr Patienten sehen, die Lenalidomid-refraktär sind, und für diese Patienten brauchen wir neue Regime. Da ist Pvd sicherlich ein potenziell sehr wirksames Regime.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp, immer noch nicht beantwortet?

**Frau Dr. Holtkamp:** Nein. Jetzt noch einmal die Frage an den pU: Gibt es denn Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen? Können Sie da in den Daten irgendetwas ablesen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hofmann-Xu.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Unter dem Unterschied verstehe ich jetzt, ob es einen Subgruppeneffekt gibt.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, genau, ob sie also sozusagen nur vorbehandelt sind oder ob sie refraktär sind, weil dies ja sicherlich die Patienten mit dem größeren Medical Need sind.

**Frau Hofmann-Xu (Celgene):** Ja. Es gibt ein Subgruppenmerkmal namens Len-refraktär, ja/nein. Die Subgruppenanalysen haben keine Effektmodifikationen diesbezüglich gezeigt. Das hat das IQWiG auch bestimmt.

**Frau Dr. Holtkamp:** Okay, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – So, dann sind wir durch. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die letzten einunddreiviertel Stunden zusammenzufassen, wobei Sie nicht alles wiederholen müssen, was jetzt gesagt worden ist, weil wir ja Wortprotokoll haben. – Frau Briswalter.

**Frau Briswalter (Celgene):** Danke für diese Gelegenheit, Herr Professor Hecken. Das möchte ich gerne tun. – Meines Erachtens haben wir kontrovers diskutiert. Ich danke Ihnen allen für die Vielzahl Ihrer Fragen und den guten Austausch.

Wir haben über die Verträglichkeit gesprochen – das ist selbstverständlich ein wichtiges Thema –, und es wurde gesagt, dass wir mit PVd eine Dreifachkombination mit einer Zweifachkombination aus Vd vergleichen. Da ist natürlich mit zusätzlichen Nebenwirkungen zu rechnen. Aber insgesamt kann man sagen, dass die Kombination mit Pomalidomid gut verträglich ist. Die Nebenwirkungen sind im Alltag, wie wir von den Klinikern gehört haben, gut zu handhaben, und die Lebensqualität der Patienten ist trotz der Zunahme der dritten Substanz vergleichbar.

Wichtig war aus meiner Sicht auch die Diskussion über das nach Folgetherapien adjustierte Überleben. Wir sind der Meinung, dass in dieser Therapiesituation eine Adjustierung notwendig ist, um den Einfluss der nach dem Progress gegebenen Therapien abzuschätzen und damit den wahren Effekt von PVd zu ermitteln. Die Daten zeigen, dass Patienten unter Berücksichtigung der Folgetherapien mit PVd von einem signifikant um zwanzig Monate verlängerten Gesamtüberleben und einem reduzierten Sterberisiko von 34 Prozent profitieren, was aus unserer Sicht eine deutliche Verbesserung gegenüber der zVT darstellt.

Die heutige Diskussion hat meines Erachtens zudem gezeigt, dass für Lenalidomid-vorbehandelte bzw. -refraktäre Patienten nach wie vor ein hoher therapeutischer Bedarf besteht. Wir meinen, dass PVd eine wichtige Ergänzung in diesem Behandlungsspektrum darstellt, gerade weil in dieser frühen Behandlungsphase eine hohe Ansprechrate und eine lange progressionsfreie Zeit von großer Bedeutung für den Patienten sind.

Wir hoffen, dass der G-BA im weiteren Verfahrensablauf die vorgelegten Ergebnisse im Hinblick auf den therapeutischen Bedarf angemessen berücksichtigt und eine versorgungsorientierte Bewertung vornehmen wird. – Herzlichen Dank an Sie alle für den offenen Dialog. Das war's von unserer Seite. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns jetzt hier so lange Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich in unsere Bewertung einfließen lassen. Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 12:43 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: 2017-B-290 Pomalidomid**

Stand: Februar 2018

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

### Pomalidomid

in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason zur Behandlung des rezidierten oder refraktären Multiplen Myeloms nach mindestens einer Vortherapie darunter Lenalidomid

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

*Nicht angezeigt.*

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Panobinostat – Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Pomalidomid – Beschluss vom 17. März 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Elotuzumab – Beschluss vom 1. Dezember 2016 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Ixazomib – Beschluss vom 6. Juli 2017 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Carfilzomib – Beschluss vom 15. Februar 2018 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
- Daratumumab – Beschluss vom 15. Februar 2018 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*Siehe systematische Literaturrecherche.*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Pomalidomid	<u>Zugelassenens Anwendungsgebiet:</u> Imnovid ist in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.
<b>Chemotherapien</b>	
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®	Multiplres 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: [...] Multiplres 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
<b>Weitere antineoplastische Arzneimittel</b>	
Lenalidomid L04AX04 Revlimid®	<p><u>Multiples Myelom</u></p> <p>Revlimid als Monotherapie ist indiziert für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom nach einer autologen Stammzelltransplantation.</p> <p>Revlimid als Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind.</p> <p>Revlimid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.</p> <p>[...]</p>
Bortezomib L01XX32 Velcade®	<p>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.</p> <p>VELCADE ist in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.</p> <p>VELCADE ist in Kombination mit Dexamethason oder mit Dexamethason und Thalidomid für die Induktionsbehandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation geeignet sind.</p> <p>[...]</p>
Carfilzomib L01XX45 Kyprolis®	Kyprolis ist in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplem Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).
Elotuzumab L01XC23 Empliciti®	Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).
Ixazomib L01XX50 Ninlaro®	NINLARO ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.
Daratumumab L01XC24 Darzalex®	DARZALEX ist indiziert: als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.

	in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.
<b>Glucocorticoide</b>	
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.
<b>Immunstimulanzien</b>	
Interferon alfa-2b L03A B05 IntronA®	<u>Multiples 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 (zVT):

## Inhalt

Systematische Recherche:.....	6
Indikation:.....	6
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	8
Systematische Reviews.....	12
Leitlinien.....	24
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	36
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	40
Literatur:.....	42

## 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 20.06.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 563 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 21 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

## Indikation:

zur Behandlung des rezidierten oder refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben.

Abkürzungen:

AE	Adverse effects
ASCT	Autologous stem cell transplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
CR	Complete Response
DAHTA	Datenbank der Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
ECOG-PS	Eastern cooperative oncology group (performance status)
EFS	Event free survival
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MM	Multiple myeloma
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OS	Overall Survival
ORR	Objective response rate
PD	Progressive disease
PFS	Progression free survival
PLD	Pegylated liposomal doxorubicin
PR	Partial response
RCT	Randomized controlled trial
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TTP	Time to progression
TTR	Time to response
QoL	Quality of Life
WHO	World Health Organization

## IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p><b>G-BA, 2016 [7].</b></p> <p>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 – Panobinostat vom 17. März 2016.</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28.08.2015):</b> Panobinostat (Farydak®) ist 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.</p> <p>Panobinostat 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 gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 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 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.</p> <p><b>Ausmaß des Zusatznutzens:</b> nicht quantifizierbar</p>
<p><b>G-BA, 2018 [9].</b></p> <p>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 – Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) vom 15. Februar 2018.</p>	<p><b>I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Die Angaben zu Daratumumab in der Fassung des Beschlusses vom 1. Dezember 2016 (BAnz AT 12.12.2016 B2) werden aufgehoben.</li> <li>2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Daratumumab wie folgt ergänzt:</li> </ol> <p><b>Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 28. April 2017):</b> Darzalex ist indiziert in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</p> <p><b>Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Mai 2016):</b> Darzalex ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.</p> <p>a) <u>Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason oder Bortezomib und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplem Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</p>

	<p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason oder Bortezomib in Kombination mit Dexamethason:</b> Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>b) <u>Daratumumab als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiviertem und refraktärem multiplen Myelom, die bereits mit einem Proteasom-Inhibitor und einem Immunmodulator behandelt wurden, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression zeigten.</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Eine patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes, insbesondere in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p><b>G-BA, 2016 [5].</b></p> <p>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</p>	<p><b>I. Anlage XII wird wie folgt geändert:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Die Angaben zu Pomalidomid in der Fassung des Beschlusses vom 20. Februar 2014 (BAnz AT 12.03.2014 B2) werden aufgehoben.</li> <li>Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Pomalidomid wie folgt ergänzt:</li> </ol> <p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</b></p> <p>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.</p> <p>Pomalidomid ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden.</p> <p>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</p>

	<p>einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt.</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> 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.</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes:</b> 1) <i>Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt:</i> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p> <p>2) <i>Patienten, für die Dexamethason (hochdosiert) nicht die patientenindividuelle Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt:</i> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p><b>G-BA, 2016 [6].</b></p> <p>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 – Elotuzumab vom 1. Dezember 2016.</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 11.05.2016):</b> Empliciti ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen indiziert, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1 der Fachinformation).</p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Empliciti in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason zur Behandlung des Multiplen Myeloms bei Erwachsenen, welche mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben, ist: – Bortezomib als Monotherapie oder – Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder – Bortezomib in Kombination mit Dexamethason oder – Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason:</b> Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</p>
<p><b>G-BA, 2018 [8].</b></p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel- Richtlinie (AM -RL): Anlage XII – Beschlüsse über die</p>	<p><b>I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:</b></p> <p>1. Die Angaben zu Carfilzomib in der Fassung der Beschlüsse vom 2. Juni 2016 (BANz AT 28.06.2016 B3) und vom 19. Januar 2017 (BANz AT 08.03.2017 B2) werden aufgehoben.</p> <p>2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Carfilzomib wie folgt ergänzt:</p> <p><b>Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 29. Juni 2016):</b> „Kyprolis ist in Kombination mit entweder Lenalidomid und Dexamethason oder</p>

<p>Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Carfilzomib (Neubewertung eines Orphan – Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) vom 15. Februar 2018.</p>	<p>Dexamethason allein zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit multiplen Myelom indiziert, die mindestens eine vorangegangene Therapie erhalten haben.“</p> <p>a) <u>Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>  Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin  oder  Bortezomib in Kombination mit Dexamethason  oder  Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason  oder  Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason:</b> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen</p> <p>b) <u>Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung erwachsener Patienten mit multiplen Myelom, die bereits mindestens eine Therapie erhalten haben.</u></p> <p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>  Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin  oder  Bortezomib in Kombination mit Dexamethason  oder  Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason  oder  Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason</p> <p><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Bortezomib in Kombination mit Dexamethason:</b> Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>
<p><b>G-BA 2017 [4].</b></p> <p>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 – Ixazomib vom 6. Juli 2017.</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. November 2016):</b> NINLARO ist in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten indiziert, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.</p> <p>Ixazomib 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 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 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 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.</p> <p><b>Ausmaß des Zusatznutzens:</b> nicht quantifizierbar</p>

## Systematische Reviews

<p><b>Sun Z et al, 2017 [19].</b></p> <p>Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To compare the efficacy and safety of triplet versus doublet combination therapies in RRMM.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> patients with previously treated RRMM</p> <p><b>Intervention:</b> triplet combination therapy</p> <p><b>Komperator:</b> doublet combination therapy</p> <p><b>Endpunkte:</b> OS, PFS, ORR, CR, Very good partial response (VGPR) and safety</p> <p><b>Recherche:</b> Embase, Medline, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and the Cochrane Database of Systematic Reviews up to May 2016</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 5 RCTs</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> 5-item Jadad score including randomization, blinding, withdrawals</p>
	<p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Included studies: 5 Phase III studies</i></p> <p><b>Hinweis:</b> Nur gepoolte Ergebnisse mit gemischter Population (siehe Studiencharakteristika unten), keine separaten Analysen nach Linie/Vorthapien</p> <p>Moreau et al., 2016 (TOURMALINE; N=722)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervention: <b>Ixazomib</b> 4mg + lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg</li> <li>• Control: Placebo + lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg</li> </ul> <p>Stewart et al., 2015 (ASPIPE, N=792)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervention: <b>Carfilzomib</b> 20mg/m<sup>2</sup> + lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg</li> <li>• Control: Lenalidomide 25mg + dexamethasone 40mg</li> </ul> <p>Lonial et al., 2015 (ELOQUENT-2; N=646)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervention: <b>Elotuzumab</b> 10 mg/kg + lenalidomide 25 mg + dexamethasone 40 mg</li> <li>• Control: Lenalidomide 25 mg + dexamethasone 40 mg</li> </ul> <p>San-Miguel et al., 2014 (PANORAMA1, N=768)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervention: <b>Panobinostat</b> 20mg + bortezomib 1.3mg/m<sup>2</sup> + dexamethasone 20mg</li> <li>• Control: Placebo + bortezomib 1.3mg/m<sup>2</sup> + dexamethasone 20mg</li> </ul> <p>Garderet et al., 2012 (MMVAR, N=269)</p>

- Intervention: Bortezomib 1.3mg/m<sup>2</sup> + thalidomide 200mg + dexamethasone 40mg
- Control: Thalidomide 200mg + dexamethasone 40mg

Patient characteristics (prior therapies):

Author/year	Treatment group	Disease status			Prior therapy agents		No. of prior therapies			
		Relapsed	refractory	Others			1	2	3 or more	
Moreau et al. (2016) (TOURMALINE)	Experimental	276 (77%)	42 (12%)	24 (7%)	Bortezomib (69%), Carfilzomib (<1%)	224 (62%)	97 (27%)	39 (11%)		
	Control	280 (77%)	40 (11%)	22 (6%)	Bortezomib (69%), Carfilzomib (1%)	217 (60%)	111 (31%)	34 (9%)		
Stewart et al. (2015) (ASPIPE)	Experimental	NR	NR	NR	Bortezomib (65.9%), lenalidomide (19.9%)	184 (46.5%)	211 (53.3%)			
	Control	NR	NR	NR	Bortezomib (65.7%), Lenalidomide (19.7%)	157 (39.6%)	238 (60.4%)			
Lonial et al. (2015) (ELOQUENT-2)	Experimental	113 (35.2%)	112 (34.9%)	96 (29.9%)	Bortezomib (68%), Melphalan (69%), lenalidomide (5%), thalidomide (48%)	151 (47%)	118 (37%)	52 (16%)		
	Control	114 (35.1%)	128 (39.4%)	83 (25.5%)	Bortezomib (71%), Melphalan (61%), lenalidomide (6%), thalidomide (48%)	159 (49%)	114 (35%)	52 (16%)		
San-Miguel et al. (2014) (PANORAMA1)	Experimental	134 (35%)	247 (64%)	6 (2%)	Bortezomib (44%), lenalidomide (19%), thalidomide (53%)	197 (51%)	124 (32%)	64 (17%)		
	Control	141 (37%)	235 (62%)	5 (1%)	Bortezomib (42%), lenalidomide (22%), Thalidomide (49%)	198 (52%)	108 (28%)	75 (20%)		
Garderet et al. (2012) (MMVAR)	Experimental	NR	NR	NR	Bortezomib (20%) and thalidomide (10%)	NR	NR	NR	NR	
	Control	NR	NR	NR	Bortezomib (21%) and thalidomide (6%)	NR	NR	NR	NR	

Abbreviations: NR, not reported.

Study quality:

- Moreau et al., 2016 (TOURMALINE) + San-Miguel et al., 2014 (PANORAMA1): Jadad-Score=5
- Alle anderen: Jadad-Score=3

*Results*

Efficacy

**Ixazomib**+ lenalidomide + dexamethasone vs. Placebo + lenalidomide + dexamethasone (Moreau et al., 2016 [TOURMALINE] N=722)

- OS: not reported
  - PFS: HR 0,74 (95%CI 0,586; 0,934)
  - ORR: n.s.
  - VGRP: n.s
  - CR: n.s.
- ➔ Vorteil Ixazomib nur für PFS gezeigt

**Carfilzomib** + lenalidomide + dexamethasone vs. Lenalidomide + dexamethasone (Stewart et al.,2015 [ASPIPE], N=792)

- OS: HR 0,79 (95%CI 0,63; 0,99)
  - PFS: HR 0,69 (95%CI 0,57; 0,83)
  - ORR: RR 1,31 (95%CI 1,21; 1,42)
  - VGRP: RR 1,73 (95%CI 1,51; 1,98)
  - CR: RR 3,41 (95% 2,43; 4,78)
- ➔ Vorteil Carfilzomib

**Elotuzumab** + lenalidomide + dexamethasone vs. Lenalidomide + dexamethasone (Lonial et al., 2015 [ELOQUENT-2]; N=646)

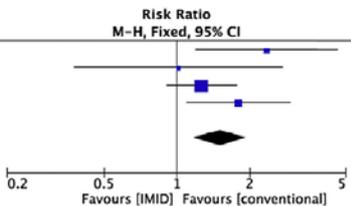
- OS: not reported
  - PFS: HR 0,70 (95%CI 0,57; 0,86)
  - ORR: RR 1,20 (95%CI 1,10; 1,32)
  - VGRP: n.s.
  - CR: n.s
- ➔ Vorteil Elotuzumab für PFS und ORR gezeigt

**Panobinostat** + bortezomib + dexamethasone vs Placebo + bortezomib + dexamethasone (San-Miguel et al., 2014 [PANORAMA1], N=768)

- OS: n.s.
  - PFS: HR 0,63 (95%CI 0,52; 0,76)
  - ORR: n.s
  - VGRP: RR 1,76 (95%CI 1,32; 2,33)
  - CR: RR 1,88 (95% 1,14; 3,10)
- ➔ Vorteil Panobinostat für PFS, VGRP, CR

**Triplet vs. doublet** therapies - Pooled analyses of 5 studies

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• OS: HR 0.83 (95%CI: 0.71–0.94) (data from 3 studies)</li> <li>• PFS: HR (0.68, 95%CI: 0.62–0.74)</li> <li>• ORR: (1.19 (95%CI:1.10–1.27)</li> <li>• Very good partial response (VGPR) 1.44 (95%CI: 1.18–1.77),</li> <li>• and complete response (CR) 1.76 (95%CI: 1.04–2.97),</li> </ul> <p><u>Safety (pooled analyses)</u></p> <table border="1" data-bbox="421 472 1326 719"> <thead> <tr> <th>Grade 3 or 4 toxicities</th> <th>No. of trials</th> <th>RR, 95%CI</th> <th>P value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall</td> <td>5</td> <td>1.11 (1.05–1.18)</td> <td>0.001</td> </tr> <tr> <td>Infections</td> <td>4</td> <td>1.33 (0.97–1.83)</td> <td>0.079</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia</td> <td>5</td> <td>1.64 (1.13–2.38)</td> <td>0.009</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>5</td> <td>1.13 (0.71–1.81)</td> <td>0.60</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>5</td> <td>0.92 (0.78–1.08)</td> <td>0.29</td> </tr> <tr> <td>Fatal</td> <td>4</td> <td>1.00 (0.74–1.36)</td> <td>0.99</td> </tr> </tbody> </table> <p>➔ Nachteil der Triplet-Therapien bzgl. Gesamt-AE Grad ≥ 3 und Thrombozytopenie Grad ≥ 3</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Meta-analysis demonstrates that triplet regimens result in improved OS, PFS, ORR, VGPR, and CR compared to doublets, though the risk of grade 3 and 4 adverse events are higher with triplets. The pooled estimates of response and survival strongly favor triplets in the RRMM patients. More high-quality of phase III trials are needed to confirm our findings.</p> <p>5. <i>Kommentar zu Review</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inclusion of 2<sup>nd</sup> und 3<sup>rd</sup> line therapies</li> <li>• Safety data of individual trials not reported</li> </ul>	Grade 3 or 4 toxicities	No. of trials	RR, 95%CI	P value	Overall	5	1.11 (1.05–1.18)	0.001	Infections	4	1.33 (0.97–1.83)	0.079	Thrombocytopenia	5	1.64 (1.13–2.38)	0.009	Neutropenia	5	1.13 (0.71–1.81)	0.60	Anemia	5	0.92 (0.78–1.08)	0.29	Fatal	4	1.00 (0.74–1.36)	0.99
Grade 3 or 4 toxicities	No. of trials	RR, 95%CI	P value																										
Overall	5	1.11 (1.05–1.18)	0.001																										
Infections	4	1.33 (0.97–1.83)	0.079																										
Thrombocytopenia	5	1.64 (1.13–2.38)	0.009																										
Neutropenia	5	1.13 (0.71–1.81)	0.60																										
Anemia	5	0.92 (0.78–1.08)	0.29																										
Fatal	4	1.00 (0.74–1.36)	0.99																										
<p><b>Teh BW et al., 2016 [20].</b></p> <p>Infection risk with immuno-modulatory and proteasome inhibitor-based therapies across treatment phases for multiple myeloma: A systematic review and</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To determine the impact of immunomodulatory drugs (IMiDs) and proteasome inhibitor (PI)based therapy on infection risk in patients with MM 3 treatment periods:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• induction,</li> <li>• maintenance therapy and</li> <li>• relapse/refractory disease (RRMM).</li> </ul> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> Patienten, mit MM →Hier Population der RRMM relevant mit folgenden Interventionen:</p> <p><b>Intervention:</b> IMiD or PI-based treatment regimens (single or multi agent combination)</p> <p><b>Komparator:</b> high-dose corticosteroids</p> <p><b>Endpunkt:</b> severe infection, febrile neutropaenia, pneumonia and deaths from infection</p> <p><b>Recherche/Suchzeitraum</b> bis 2015</p>																												

meta-analysis.	<p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 30, davon 5 RCT in RRMM</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> Cochrane risk of bias; GRADE for assessing overall quality of evidence</p>																																																																														
	<p>3. Ergebnisse</p> <p><i>Included studies for the treatment of relapsed and refractory myeloma</i></p> <p><u>Hinweis:</u> Keine separaten Analysen nach Linie/Vortherapien</p> <p>Bortezomib vs. Dexamethasone</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Richardson et al, 2005:</li> </ul> <p>Lenalidomide+ dexamethasone vs. dexamethasone</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dimopoulos et al., 2007</li> <li>Weber et al. 2007</li> </ul> <p>Pomalidomide dexamethasone vs. dexamethasone</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>San Migueal et al., 2013</li> </ul> <p>Thalidomide</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kropf et al. 2012</li> </ul> <p><i>Results</i></p> <p><u>IMiD-based therapy versus conventional therapy for relapsing and refractory myeloma</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>All grade 3/4 infection: (Kropff et al. 2012 nicht relevant)</li> </ul> <p><b>d</b></p> <table border="1" data-bbox="427 1160 1002 1361"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study or Subgroup</th> <th colspan="2">IMiD</th> <th colspan="2">Conventional</th> <th rowspan="2">Weight</th> <th colspan="2">Risk Ratio</th> </tr> <tr> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>Events</th> <th>Total</th> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> <th>M-H, Fixed, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dimopoulos et al 2007</td> <td>26</td> <td>176</td> <td>11</td> <td>175</td> <td>12.6%</td> <td>2.35</td> <td>[1.20, 4.61]</td> </tr> <tr> <td>Kropff et al 2012</td> <td>15</td> <td>373</td> <td>5</td> <td>126</td> <td>8.5%</td> <td>1.01</td> <td>[0.38, 2.73]</td> </tr> <tr> <td>San Migueal et al 2013</td> <td>91</td> <td>300</td> <td>36</td> <td>150</td> <td>54.8%</td> <td>1.26</td> <td>[0.91, 1.76]</td> </tr> <tr> <td>Weber et al 2007</td> <td>38</td> <td>177</td> <td>21</td> <td>176</td> <td>24.0%</td> <td>1.80</td> <td>[1.10, 2.94]</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td><b>1026</b></td> <td></td> <td><b>627</b></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>1.51</b></td> <td><b>[1.18, 1.93]</b></td> </tr> <tr> <td>Total events</td> <td colspan="2">170</td> <td colspan="2">73</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="8">Heterogeneity: Chi<sup>2</sup> = 3.87, df = 3 (P = 0.28); I<sup>2</sup> = 22%</td> </tr> <tr> <td colspan="8">Test for overall effect: Z = 3.28 (P = 0.001)</td> </tr> </tbody> </table>  <p>(Moderate quality of evidence)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>febrile neutropaenia (gleiche RCT wie bei all grade3 /4 infection): RR 13.57 (95% CI: 3.30- 55.72; p &lt; 0.01), no significant heterogeneity; low quality of evidence</li> <li>pneumonia (2 Studien: Weber, San Migueal) RR 1.63 (95% CI: 1.04-2.55; p &lt;0.03) with no significant heterogeneity; moderate quality of evidence</li> </ul> <p><u>Subgroup: Lenalidomide versus conventional</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>All grade 3/4 infection (2 RCT: Dimopoulos, Weber): RR 1.99 (1.34 -2.96) &lt;0.01, moderate quality of evidence</li> </ol>	Study or Subgroup	IMiD		Conventional		Weight	Risk Ratio		Events	Total	Events	Total	M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI	Dimopoulos et al 2007	26	176	11	175	12.6%	2.35	[1.20, 4.61]	Kropff et al 2012	15	373	5	126	8.5%	1.01	[0.38, 2.73]	San Migueal et al 2013	91	300	36	150	54.8%	1.26	[0.91, 1.76]	Weber et al 2007	38	177	21	176	24.0%	1.80	[1.10, 2.94]	<b>Total (95% CI)</b>		<b>1026</b>		<b>627</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.51</b>	<b>[1.18, 1.93]</b>	Total events	170		73					Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 3.87, df = 3 (P = 0.28); I <sup>2</sup> = 22%								Test for overall effect: Z = 3.28 (P = 0.001)							
Study or Subgroup	IMiD		Conventional		Weight	Risk Ratio																																																																									
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI	M-H, Fixed, 95% CI																																																																								
Dimopoulos et al 2007	26	176	11	175	12.6%	2.35	[1.20, 4.61]																																																																								
Kropff et al 2012	15	373	5	126	8.5%	1.01	[0.38, 2.73]																																																																								
San Migueal et al 2013	91	300	36	150	54.8%	1.26	[0.91, 1.76]																																																																								
Weber et al 2007	38	177	21	176	24.0%	1.80	[1.10, 2.94]																																																																								
<b>Total (95% CI)</b>		<b>1026</b>		<b>627</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.51</b>	<b>[1.18, 1.93]</b>																																																																								
Total events	170		73																																																																												
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 3.87, df = 3 (P = 0.28); I <sup>2</sup> = 22%																																																																															
Test for overall effect: Z = 3.28 (P = 0.001)																																																																															
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>The addition of IMiDs to corticosteroids for relapse and refractory MM is associated with higher risk of severe infection.</p> <p>5. Hinweise zum Review</p>																																																																														

	<p>This study was supported by a grant from the Fight Cancer Foundation. The foundation had no input into the design, conduct or design of this study.</p>																																																																																					
<p><b>Qiao SK et al., 2015 [18].</b> Efficacy and Safety of Lenalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized controlled Trials</p>	<p>1. Fragestellung To assess the efficacy and safety of lenalidomide in the treatment of patients with MM and specifically to elucidate whether lenalidomide-containing regimens offer a survival advantage over nonlenalidomide-containing regimens.</p> <hr/> <p>2. Methodik <b>Population:</b> Patients with newly diagnosed or previously treated MM <b>Intervention:</b> Lenalidomide-containing regimens <b>Komparator:</b> non-lenalidomide-containing regimens <b>Endpunkte:</b> overall response (OR), complete response (CR), PFS, OS, and Grade 3 or 4 toxicities <b>Recherche/Suchzeitraum:</b> bis Mai 2013 <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 7 RCTs (→ davon 2 relapsed or refractory MM <b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> modified Jadad quality score including the presence of randomization, allocation concealment, blinding, and withdrawal/dropout → A general quality score was assigned to each study as follows: Non-RCTs (0), low quality studies (1–3), and high quality studies (4–7).</p>																																																																																					
	<p>3. Ergebnisse (für das hier relevante AWG) <b>Relapsed or refractory multiple myeloma</b></p> <p><b>Table 1: Characteristics of included studies in the meta-analysis</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study, year</th> <th>Study design</th> <th>Patient details</th> <th>Intervention</th> <th>Number of patients</th> <th>Ages (years)</th> <th>Outcomes</th> <th>Jadad score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Dimopoulos <i>et al.</i> 2007</td> <td rowspan="2">RCT</td> <td rowspan="2">Relapsed or refractory</td> <td>Experiment: L-DEX</td> <td>176</td> <td>63 (33–84)</td> <td rowspan="2">OS, PFS, AEs</td> <td rowspan="2">5</td> </tr> <tr> <td>Control: P-DEX</td> <td>175</td> <td>64 (40–82)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Weber <i>et al.</i> 2007</td> <td rowspan="2">RCT</td> <td rowspan="2">Relapsed</td> <td>Experiment: L-DEX</td> <td>177</td> <td>64 (36–86)</td> <td rowspan="2">OS, PFS, AEs</td> <td rowspan="2">6</td> </tr> <tr> <td>Control: P-DEX</td> <td>176</td> <td>62 (37–85)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Zonder <i>et al.</i> 2010</td> <td rowspan="2">RCT</td> <td rowspan="2">Newly diagnosed</td> <td>Experiment: R-DEX</td> <td>97</td> <td>48</td> <td rowspan="2">OS, PFS, AEs</td> <td rowspan="2">6</td> </tr> <tr> <td>Control: P-DEX</td> <td>95</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Kumar <i>et al.</i> 2012</td> <td rowspan="2">RCT</td> <td rowspan="2">Previously untreated</td> <td>Experiment: VDCR</td> <td>48</td> <td>61.5 (41–81)</td> <td rowspan="2">OS, PFS, AEs</td> <td rowspan="2">5</td> </tr> <tr> <td>Control: VDC</td> <td>33</td> <td>62 (40–75)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Palumbo <i>et al.</i> 2012</td> <td rowspan="2">RCT</td> <td rowspan="2">Newly diagnosed</td> <td>Experiment: MPR + R</td> <td>152</td> <td>71 (65–87)</td> <td rowspan="2">OS, PFS, AEs</td> <td rowspan="2">6</td> </tr> <tr> <td>Control: MP + P</td> <td>154</td> <td>72 (65–91)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Attal <i>et al.</i> 2012</td> <td rowspan="2">RCT</td> <td rowspan="2">ASCT</td> <td>Experiment: L</td> <td>307</td> <td>55 (22–67)</td> <td rowspan="2">OS, PFS, AEs</td> <td rowspan="2">6</td> </tr> <tr> <td>Control: P</td> <td>307</td> <td>55 (32–66)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">McCarthy <i>et al.</i> 2012</td> <td rowspan="2">RCT</td> <td rowspan="2">ASCT</td> <td>Experiment: L</td> <td>231</td> <td>59 (29–71)</td> <td rowspan="2">OS, PFS, AEs</td> <td rowspan="2">6</td> </tr> <tr> <td>Control: P</td> <td>229</td> <td>58 (40–71)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>RCT: Randomized clinical trial; ASCT: Autologous stem cell transplantation; OS: Overall survival; PFS: Progression-free survival; AEs: Adverse events.</small></p> <p><b>Hinweis:</b> Keine separaten Analysen nach Linie/Vortherapien</p> <p><i>Included studies</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 RCTs (comparing lenalidomide+dexamethasone vs placebo+dexamethasone) reported on 704 patients with relapsed or refractory MM, who had received at least 1 previous antimyeloma treatment <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dimopoulos 2007</li> <li>○ Weber 2007</li> </ul> </li> </ul>	Study, year	Study design	Patient details	Intervention	Number of patients	Ages (years)	Outcomes	Jadad score	Dimopoulos <i>et al.</i> 2007	RCT	Relapsed or refractory	Experiment: L-DEX	176	63 (33–84)	OS, PFS, AEs	5	Control: P-DEX	175	64 (40–82)	Weber <i>et al.</i> 2007	RCT	Relapsed	Experiment: L-DEX	177	64 (36–86)	OS, PFS, AEs	6	Control: P-DEX	176	62 (37–85)	Zonder <i>et al.</i> 2010	RCT	Newly diagnosed	Experiment: R-DEX	97	48	OS, PFS, AEs	6	Control: P-DEX	95	45	Kumar <i>et al.</i> 2012	RCT	Previously untreated	Experiment: VDCR	48	61.5 (41–81)	OS, PFS, AEs	5	Control: VDC	33	62 (40–75)	Palumbo <i>et al.</i> 2012	RCT	Newly diagnosed	Experiment: MPR + R	152	71 (65–87)	OS, PFS, AEs	6	Control: MP + P	154	72 (65–91)	Attal <i>et al.</i> 2012	RCT	ASCT	Experiment: L	307	55 (22–67)	OS, PFS, AEs	6	Control: P	307	55 (32–66)	McCarthy <i>et al.</i> 2012	RCT	ASCT	Experiment: L	231	59 (29–71)	OS, PFS, AEs	6	Control: P	229	58 (40–71)
Study, year	Study design	Patient details	Intervention	Number of patients	Ages (years)	Outcomes	Jadad score																																																																															
Dimopoulos <i>et al.</i> 2007	RCT	Relapsed or refractory	Experiment: L-DEX	176	63 (33–84)	OS, PFS, AEs	5																																																																															
			Control: P-DEX	175	64 (40–82)																																																																																	
Weber <i>et al.</i> 2007	RCT	Relapsed	Experiment: L-DEX	177	64 (36–86)	OS, PFS, AEs	6																																																																															
			Control: P-DEX	176	62 (37–85)																																																																																	
Zonder <i>et al.</i> 2010	RCT	Newly diagnosed	Experiment: R-DEX	97	48	OS, PFS, AEs	6																																																																															
			Control: P-DEX	95	45																																																																																	
Kumar <i>et al.</i> 2012	RCT	Previously untreated	Experiment: VDCR	48	61.5 (41–81)	OS, PFS, AEs	5																																																																															
			Control: VDC	33	62 (40–75)																																																																																	
Palumbo <i>et al.</i> 2012	RCT	Newly diagnosed	Experiment: MPR + R	152	71 (65–87)	OS, PFS, AEs	6																																																																															
			Control: MP + P	154	72 (65–91)																																																																																	
Attal <i>et al.</i> 2012	RCT	ASCT	Experiment: L	307	55 (22–67)	OS, PFS, AEs	6																																																																															
			Control: P	307	55 (32–66)																																																																																	
McCarthy <i>et al.</i> 2012	RCT	ASCT	Experiment: L	231	59 (29–71)	OS, PFS, AEs	6																																																																															
			Control: P	229	58 (40–71)																																																																																	

Study, year	Study design	Patient details	Intervention	Number of patients	Ages (years)	Outcomes	Jadad score
Dimopoulos <i>et al.</i> 2007	RCT	Relapsed or refractory	Experiment: L-DEX Control: P-DEX	176	63 (33–84)	OS, PFS, AEs	5
Weber <i>et al.</i> 2007	RCT	Relapsed	Experiment: L-DEX Control: P-DEX	177	64 (36–86)	OS, PFS, AEs	6

**Results for Len+Dex vs. Placebo+Dex:**

- statistically significant higher OR rates (pooled RR: 2.76; 95% CI: 2.23–3.42;  $P < 0.00001$ ; incidence, 60.6% vs. 21.9%) and CR rates (pooled RR: 8.61; 95% CI: 1.59–46.60;  $P = 0.01$ ; incidence, 15.0% vs. 2.0%)
- Heterogenität:  $I^2=62\%$  für komplettes Ansprechen

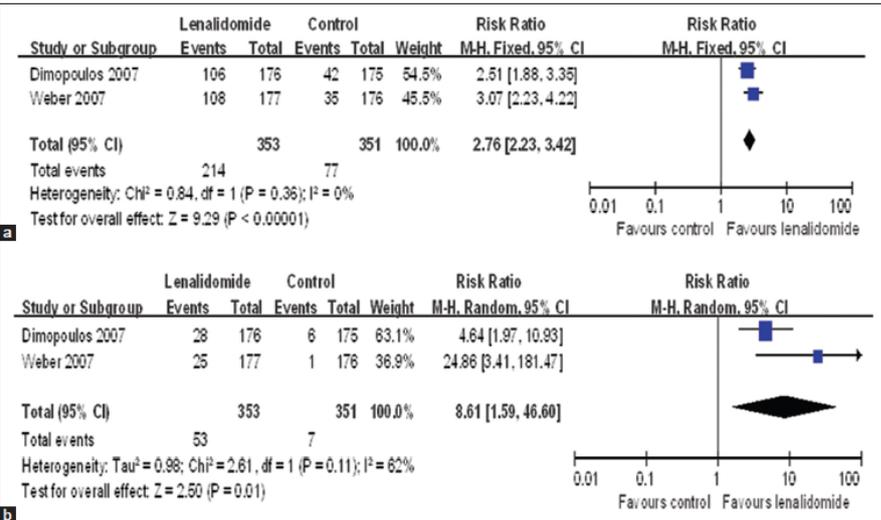


Figure 3: Forest plots of response rate comparing lenalidomide with control for relapsed or refractory multiple myeloma. (a) Overall response; (b) Complete response.

- PFS: Len+Dex significantly longer 3-year PFS than Placebo+Dex (pooled RR: 1.48; 95% CI: 1.24–1.75;  $P < 0.00001$ )
- OS: 3-year OS (pooled RR: 1.12; 95% CI: 1.01–1.24;  $P = 0.03$ ) in favour for Len+Dex

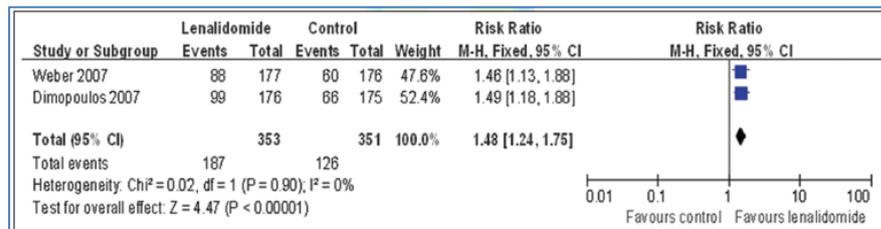


Figure 4: Forest plot of 3-year progression-free survival rate comparing lenalidomide with control for relapsed or refractory multiple myeloma.

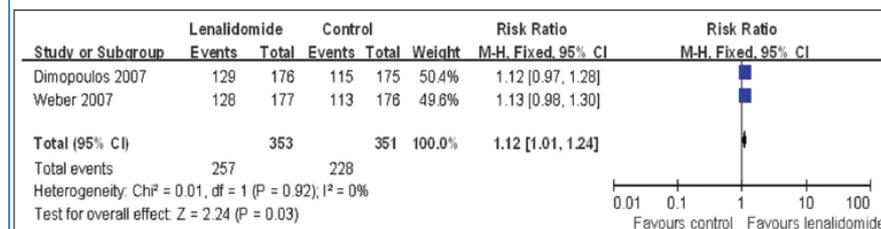


Figure 5: Forest plot of 3-year overall survival rate comparing lenalidomide with control for relapsed or refractory multiple myeloma.

**4. Fazit der Autoren**

Lenalidomide+dex vs. Placebo+Dex: significantly increased OR, CR and showed statistically better PFS and OS.

	<p>5. Hinweise zum Review</p> <p>Bezüglich der 2 relevanten Studien (Dimopoulos 2007, Weber 2007) werden Ergebnisse zur Sicherheit im SR von Yang et al. 2013 [21] analysiert</p>																																																		
<p><b>Yang B et al., 2013 [21].</b></p> <p>Lenalidomide treatment for multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.</p>	<p>1. Fragestellung To gain a better, more complete understanding of the efficacy and safety of lenalidomide, we performed a meta-analysis of randomized controlled trials in which patients with MM received lenalidomide as initial or maintenance therapy.</p> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> Patienten, mit MM</p> <p><b>Intervention:</b> Lenalidomid (hier nur Darstellung von Lenalidomid als 2nd line)</p> <p><b>Komparator:</b> Placebo</p> <p><b>Endpunkt:</b> OS, PFS, AE</p> <p><b>Recherche:</b> bis Nov 2012</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 7, davon 2 (n=353) Studien mit Lenalidomid als 2nd-line</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> "risk of bias" method recommended by the Cochrane Collaboration:</p> <p>3. Ergebnisse</p> <p><b>Table 1.</b> Characteristics of studies fulfilling inclusion criteria in the meta-analysis.</p> <table border="1" data-bbox="422 1064 1364 1579"> <thead> <tr> <th>Author [Year]</th> <th>Inclusion criteria</th> <th>No. of patients (% of male)</th> <th>Age, mean (range)</th> <th>Intervention</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5"><b>Initial treatment</b></td> </tr> <tr> <td>Palumbo [2012]</td> <td>Patients with MM ineligible for transplantation</td> <td>MPR-R: 152/MPR: 153/MP: 154</td> <td>MPR-R: 71 (65–87)/MPR: 71 (65–86)/MP: 72 (65–91)</td> <td>MPR-R: L maintenance, 10 mg on day 1–21 of each 28-d cycle/MPR: P during induction and maintenance</td> </tr> <tr> <td>Rajkumar [2010]</td> <td>Untreated symptomatic MM</td> <td>L+ high D: 223 /L+ low D: 222</td> <td>L+ high D: 66 (36–87)/L+ low D: 65 (35–85)</td> <td>L+ high D: L 25 mg on day 1–21+ D 40 mg on d 1–4, 9–12, and 17–20 of a 28-d cycle/L+ low D: L 25 mg on day 1–21+ D 40 mg on d 1, 8, 15, and 22 of a 28-d cycle</td> </tr> <tr> <td>Zonder [2010]</td> <td>Newly diagnosed MM</td> <td>L: 97 (55)/P: 95 (58)</td> <td>Age &gt;65y.o L: 49%/P: 47%</td> <td>35-day induction cycle with D 40 mg/d on day 1–4, 9–12, and 17–20+ L 25 mg/d for 28 days. Maintenance with D 40 mg/d on day 1–4 and 15–18+ L 25 mg/d for 21 days</td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Second-line therapy</b></td> </tr> <tr> <td>Attal [2012]</td> <td>Nonprogressive MM after first-line transplantation</td> <td>L: 307 (55)/P: 307 (59)</td> <td>L: 55 (22–67) /P: 55(32–66)</td> <td>Consolidation therapy with L 25 mg/d, on day 1–21 of each 28-day cycle x 2 cycles, followed by L 10 mg/d for the first 3 months, increased to 15mg if tolerated</td> </tr> <tr> <td>Dimopoulos [2007]</td> <td>Relapsed or refractory MM, at least one previous antineoplastic therapy</td> <td>L: 176 (59.1)/P: 175 (58.9)</td> <td>L: 63 (33–84) /P: 64(40–82)</td> <td>L 25 mg, on day 1 to 21 of a 28-day cycle + D 40 mg/d on day 1–4, 9–12, and 17–20 for the first 4 cycles, after the 4<sup>th</sup> cycle, only on day 1–4</td> </tr> <tr> <td>McCarthy [2012]</td> <td>Patients with MM after stem-cell transplantation</td> <td>L: 231 (52.4)/P: 229 (56.3)</td> <td>L: 59 (29–71)/P: 58 (40–71)</td> <td>L 10 mg/d, 100 days after stem-cell transplantation</td> </tr> <tr> <td>Weber [2007]</td> <td>Patients who had received at least one previous therapy for MM</td> <td>L: 177 (59.9)/P: 176 (59.1)</td> <td>L: 64 (36–86) /P: 62(37–85)</td> <td>L 25 mg on day 1–21 of a 28-d cycle + D 40 mg/d on day 1–4, 9–12, and 17–20 for the first 4 cycles, after the 4<sup>th</sup> cycle, only on day 1–4</td> </tr> </tbody> </table> <p>D: dexamethasone; L: lenalidomide; MM: multiple myeloma; P: placebo; MPR (melphalan-prednisone-lenalidomide): nine 28-d cycles of melphalan (at a dose of 0.18 mg/kg of body weight on day 1–4), prednisone (2 mg/kg on day 1–4), and lenalidomide (10 mg on days 1–21). doi:10.1371/journal.pone.0064354.t001</p> <p><b>Lenalidomid vs Placebo als 2nd line</b> (insg. 2 Studien: Dimopoulos 2007 und Weber 2007)</p> <p>Beide Studien: doppelblind, adequate ITT, unklar ob verdeckte Zuteilung, keine Angaben zu Studienabbruchern, Randomisierungsmethode unklar bei Dimopoulos 2007, computergestützte Randomisierung bei Weber 2007</p> <p>Dosierung von Lenalidomid und Dexamethason war gleich in beiden Studien: L 25 mg, on day 1 to 21 of a 28-day cycle + D 40 mg/d on day 1–4, 9–12, and 17–20 for the first 4 cycles, after the 4th cycle, only on day 1–4</p>	Author [Year]	Inclusion criteria	No. of patients (% of male)	Age, mean (range)	Intervention	<b>Initial treatment</b>					Palumbo [2012]	Patients with MM ineligible for transplantation	MPR-R: 152/MPR: 153/MP: 154	MPR-R: 71 (65–87)/MPR: 71 (65–86)/MP: 72 (65–91)	MPR-R: L maintenance, 10 mg on day 1–21 of each 28-d cycle/MPR: P during induction and maintenance	Rajkumar [2010]	Untreated symptomatic MM	L+ high D: 223 /L+ low D: 222	L+ high D: 66 (36–87)/L+ low D: 65 (35–85)	L+ high D: L 25 mg on day 1–21+ D 40 mg on d 1–4, 9–12, and 17–20 of a 28-d cycle/L+ low D: L 25 mg on day 1–21+ D 40 mg on d 1, 8, 15, and 22 of a 28-d cycle	Zonder [2010]	Newly diagnosed MM	L: 97 (55)/P: 95 (58)	Age >65y.o L: 49%/P: 47%	35-day induction cycle with D 40 mg/d on day 1–4, 9–12, and 17–20+ L 25 mg/d for 28 days. Maintenance with D 40 mg/d on day 1–4 and 15–18+ L 25 mg/d for 21 days	<b>Second-line therapy</b>					Attal [2012]	Nonprogressive MM after first-line transplantation	L: 307 (55)/P: 307 (59)	L: 55 (22–67) /P: 55(32–66)	Consolidation therapy with L 25 mg/d, on day 1–21 of each 28-day cycle x 2 cycles, followed by L 10 mg/d for the first 3 months, increased to 15mg if tolerated	Dimopoulos [2007]	Relapsed or refractory MM, at least one previous antineoplastic therapy	L: 176 (59.1)/P: 175 (58.9)	L: 63 (33–84) /P: 64(40–82)	L 25 mg, on day 1 to 21 of a 28-day cycle + D 40 mg/d on day 1–4, 9–12, and 17–20 for the first 4 cycles, after the 4 <sup>th</sup> cycle, only on day 1–4	McCarthy [2012]	Patients with MM after stem-cell transplantation	L: 231 (52.4)/P: 229 (56.3)	L: 59 (29–71)/P: 58 (40–71)	L 10 mg/d, 100 days after stem-cell transplantation	Weber [2007]	Patients who had received at least one previous therapy for MM	L: 177 (59.9)/P: 176 (59.1)	L: 64 (36–86) /P: 62(37–85)	L 25 mg on day 1–21 of a 28-d cycle + D 40 mg/d on day 1–4, 9–12, and 17–20 for the first 4 cycles, after the 4 <sup>th</sup> cycle, only on day 1–4
Author [Year]	Inclusion criteria	No. of patients (% of male)	Age, mean (range)	Intervention																																															
<b>Initial treatment</b>																																																			
Palumbo [2012]	Patients with MM ineligible for transplantation	MPR-R: 152/MPR: 153/MP: 154	MPR-R: 71 (65–87)/MPR: 71 (65–86)/MP: 72 (65–91)	MPR-R: L maintenance, 10 mg on day 1–21 of each 28-d cycle/MPR: P during induction and maintenance																																															
Rajkumar [2010]	Untreated symptomatic MM	L+ high D: 223 /L+ low D: 222	L+ high D: 66 (36–87)/L+ low D: 65 (35–85)	L+ high D: L 25 mg on day 1–21+ D 40 mg on d 1–4, 9–12, and 17–20 of a 28-d cycle/L+ low D: L 25 mg on day 1–21+ D 40 mg on d 1, 8, 15, and 22 of a 28-d cycle																																															
Zonder [2010]	Newly diagnosed MM	L: 97 (55)/P: 95 (58)	Age >65y.o L: 49%/P: 47%	35-day induction cycle with D 40 mg/d on day 1–4, 9–12, and 17–20+ L 25 mg/d for 28 days. Maintenance with D 40 mg/d on day 1–4 and 15–18+ L 25 mg/d for 21 days																																															
<b>Second-line therapy</b>																																																			
Attal [2012]	Nonprogressive MM after first-line transplantation	L: 307 (55)/P: 307 (59)	L: 55 (22–67) /P: 55(32–66)	Consolidation therapy with L 25 mg/d, on day 1–21 of each 28-day cycle x 2 cycles, followed by L 10 mg/d for the first 3 months, increased to 15mg if tolerated																																															
Dimopoulos [2007]	Relapsed or refractory MM, at least one previous antineoplastic therapy	L: 176 (59.1)/P: 175 (58.9)	L: 63 (33–84) /P: 64(40–82)	L 25 mg, on day 1 to 21 of a 28-day cycle + D 40 mg/d on day 1–4, 9–12, and 17–20 for the first 4 cycles, after the 4 <sup>th</sup> cycle, only on day 1–4																																															
McCarthy [2012]	Patients with MM after stem-cell transplantation	L: 231 (52.4)/P: 229 (56.3)	L: 59 (29–71)/P: 58 (40–71)	L 10 mg/d, 100 days after stem-cell transplantation																																															
Weber [2007]	Patients who had received at least one previous therapy for MM	L: 177 (59.9)/P: 176 (59.1)	L: 64 (36–86) /P: 62(37–85)	L 25 mg on day 1–21 of a 28-d cycle + D 40 mg/d on day 1–4, 9–12, and 17–20 for the first 4 cycles, after the 4 <sup>th</sup> cycle, only on day 1–4																																															

	<p><i>Dimopoulos M et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2007;357(21):2123-2132.:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relapsed or refractory MM, at least one previous antimyeloma therapy</li> <li>• Intervention: Lenalidomid+Dexamethason (n=176)</li> <li>• Kontrolle: Placebo+Dexamethason (n=175)</li> <li>• OS: HR=0.66 (95% CI 0.45-0.97)</li> <li>• Time to progression: Len+Dex=11.3 Monate vs. Placebo+Dex=4,7 Monate, p&lt;0.0001</li> <li>• Neutropenie: HR=12,93 (4,78-34,97)</li> </ul> <p><i>Weber DM et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007;357(21): 2133-2142.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients who had received at least one previous therapy for MM</li> <li>• Intervention: Lenalidomid+Dexamethason (n=177)</li> <li>• Kontrolle: Placebo+Dexamethason (n=176)</li> <li>• OS: HR=0,44 (95% CI 0,30-0,65)</li> <li>• PFS: HR=0.35 (95% CI 0,27-0,45)</li> <li>• Neutropenie: HR=9,02 (4,48-18,16)</li> <li>• Anämie: HR=2,14 (1,12-4,11)</li> <li>• Tiefe Venenthrombose: HR=3,46 (1,43-8,37)</li> <li>• Infektionen: HR=1,79 (1,10-2,92)</li> </ul> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Lenalidomide is an effective treatment for MM; however, treatment-related adverse events must be considered and appropriate adjustments and/or prophylactic treatment should be initiated where possible.</p> <p>5. Hinweise zum Review</p> <p>Die dargestellten Studien sind mit den relevanten Studien im SR von Qiao 2015 [18] identisch.</p>
<p><b>Lopuch S et al., 2015 [13].</b></p> <p>Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>We performed a systematic review with meta-analysis to assess the balance between benefits and harms resulting from monotherapy and combined therapy in patients with relapsed or refractory MM treated with targeted agents approved in this indication by the FDA and/or the EMA.</p> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> patients with relapsed or refractory MM</p> <p><b>Intervention:</b> targeted agents alone (monotherapy)</p> <p><b>Komperator:</b> combinations of targeted agents with other types of agents (combined therapy)</p> <p><b>Endpunkt:</b> ORR, CR, PR, progressive disease (PD), PFS, event-free survival (EFS), time to progression (TTP), time to response (TTR) or OS, incidents of death (overall and caused by AEs), and discontinuation of the intervention from any cause, any AEs, any SAEs, grade 3/4 AEs, AEs leading to death or incidents of discontinuation the intervention due to AEs.</p>

**Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):** bis Mai 2013

**Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):** 4 (n=997), davon 1 relevant Studie in der 2. Therapielinie, 1 relevante Studie in der 3. Therapielinie

**Qualitätsbewertung der Studien:** Jadad scale

### 3. Ergebnisse

Relevante eingeschlossene Vergleiche:

- pomalidomide vs. pomalidomide plus dexamethasone,
- bortezomib vs. bortezomib plus PLD

References	Type of study	Treatment regimen	Population	Trial endpoints	Median follow-up
NCT00833833 <sup>31</sup>	RCT, open	Pomalidomide vs. pomalidomide plus dexamethasone 4 mg pomalidomide was given once per day on days 1-21 of each 28-day cycle, dexamethasone was given on days 1, 8, 15, and 2 of each 28-day cycle (20 mg dexamethasone for participants who were $\geq 75$ years and 40 mg dexamethasone for participants who were $\leq 75$ years)	Patients with relapsed or refractory multiple myeloma who received prior treatment that includes lenalidomide and bortezomib, N = 221	Primary: PFS; secondary: AEs, CR, PR, MR, SD, PD, DR, TTR, OS	70 weeks
Orlowski (2007) <sup>32</sup>	RCT, open	Bortezomib vs. bortezomib plus PLD 1.3 mg/m <sup>2</sup> bortezomib was given on days 1, 4, 8, and 11 of each 21-day cycle, 30 mg/m <sup>2</sup> PLD was given on day 4 of each 21-day cycle	Patients with multiple myeloma who progressed after a response to $\geq 1$ line of therapy or refractory to initial therapy (lenalidomide or thalidomide), N = 646	Primary: TTP; secondary: PFS, OS, CR, PR, AEs	7.2 months

AEs, adverse events; CR, complete response; DB, double blind; EFS, event-free survival; INFa, interferon alfa; DR, duration of response; MIU, million international units; MR, minimal response; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PLD, pegylated liposomal doxorubicin; PR, partial response; RCT, randomised controlled trial; SD, stable disease; TTP, time to progression; TTR, time to response; VGPR, very good partial response.

Methodological quality of studies: moderate (Jadad:2)

*Orlowski RZ et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. J Clin Oncol 2007;25(25):3892-3901.*

- Phase III: RCT, open
- Patients with MM who progressed after a response to  $\geq 1$  line of therapy or refractory to initial therapy (lenalidomide or thalidomide), N= 646
- Bortezomib vs. bortezomib plus pegylated liposomal doxorubicin (PLD); 1.3 mg/m<sup>2</sup> bortezomib was given on days 1, 4, 8, and 11 of each 21-day cycle, 30 mg/m<sup>2</sup> PLD was given on day 4 of each 21-day cycle)
- Results: Bortezomib vs. bortezomib plus PDL
  - OS: HR=1,41, (95% CI 1.002–1.97) P=0.0476 zugunsten der Kombitherapie
  - PFS: significantly longer in combined therapy group compared with monotherapy group; HR=1,69 [1.32–2.16], P = 0.0003
  - TTP: significantly prolonged when compared to monotherapy group; HR=1,82 (95% CI 1,41-2,35) (P = 0.000004).
  - the risk of grade 3-4 AEs was significantly smaller (P < 0.05) in the monotherapy group than in combined therapy group (RR 0,81 [CI 0,73;0,89])
  - SAE: kein stat. sign. Unterschied

	<p>NCT00833833 (2013) MTD, safety, and efficacy of pomalidomide (CC-4047) alone or with low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Phase III-Studie</li> <li>• Patients with relapsed or refractory multiple myeloma who received <u>prior treatment that includes lenalidomide and bortezomib</u>, N =221</li> <li>• Results: pomalidomide vs. pomalidomide plus dexamethasone <ul style="list-style-type: none"> <li>○ combined therapy significantly prolonged PFS (HR 0,73 [95%CI 0,54; 0,99]), significantly more patients achieved PR, significantly less patients experienced PD.</li> <li>○ No other significant differences were demonstrated (OS, TTR, and DR)</li> <li>○ AE Grad 3-4: kein stat. sign. Unterschied</li> <li>○ Risk of SAE was significantly smaller (P &lt; 0.05) in the monotherapy group than in combined therapy group</li> </ul> </li> </ul> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bortezomib and PLD compared to bortezomib monotherapy seems to be the most effective in terms of significantly prolonged TTP, PFS, DR, and even OS</li> <li>• In general, combined therapy is superior to monotherapy only in some end points and it is less tolerated in patients with relapsed/refractory MM.</li> </ul> <p>5. Hinweise zum Review</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The manuscript was self-financed by the authors.</li> </ul>
<p><b>Kouroukis TC et al., 2014 [12].</b></p> <p>Bortezomib in multiple myeloma: systematic review and clinical considerations</p>	<p>Fragestellung</p> <p>The systematic review addresses these questions:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In patients with MM, what is the efficacy of bortezomib alone or in combination, as measured by survival, quality of life (QOL), disease control [for example, time to progression (TTP)], response duration, or response rate?</li> <li>• What is the toxicity associated with the use of bortezomib?</li> <li>• Which patients are more or less likely to benefit from treatment with bortezomib?</li> </ul> <p>Methodik</p> <p><b>Population:</b> adult patients with mm and evaluating bortezomib as a single agent or in combination with other regimens</p> <p><b>Intervention:</b> bortezomib as a single agent or in combination with other regimens</p> <p><b>Komperator:</b> any agent, any combination of agents, or placebo</p> <p><b>Endpunkt:</b> efficacy as measured by survival, quality of life (qol), disease control [for example, time to progression (ttp)], response duration, or response rate</p> <p><b>Recherche:</b> to August 2012</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 19 RCTs, 1 Network meta analysis, 6 Systematic Reviews; davon 2 Primärstudien relevant</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> For the evaluation of the quality of included rcts, discrete parameters such as reporting of the sample-size calculation for the</p>

	<p>study, the randomization method, allocation concealment, blinding, intention-to-treat analysis, final analysis, early termination, losses to follow-up, and ethics approval were considered.</p>
	<p>Ergebnisse</p> <p>7 RCTs beschäftigen sich mit refraktärem oder rezidiviertem MM, davon 2 RCT mit relevanten Interventionen:</p> <p><i>Bortezomib vs. bortezomib plus PLD</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 open label RCT in patients with MM who progressed after response <u>to <math>\geq 1</math> line of therapy or refractory to initial therapy</u>, N=646 ; (Orlowski RZ et al. J Clin Oncol 2007;25(25):3892-3901.)</li> <li>• Results: →siehe auch SR von Lopuch 2015 <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PFS: sign. improved in combined therapy group compared with monotherapy group; HR=1,69, P = 0.0003</li> <li>○ TTP: significantly prolonged in combination group (HR=1,82,P=0.000004).</li> <li>○ OS: 65% vs. 76%, p = 0.03 zugunsten der Kombitherapie</li> <li>○ Response Rate: no difference</li> <li>○ AE gesamt kein stat. sign. Unterschied</li> <li>○ increased incidence of neutropenia, diarrhea, and nausea in a bortezomib–pld group than in a bortezomib-alone group (7% vs. 4%, p = 0.034, and 2% vs. &lt;1%, p = 0.0241, respectively).</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Bortezomib (n=333) vs. Hochdosis-Dexamethason (n=336)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 RCT in patients with relapsed MM <u>with 1-3 prior therapies</u> (=APEX): Richardson PG et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2005;352(24):2487-2498.</li> <li>• <u>&gt; 60% der Studienpopulation mit mehr als 1 Vortherapie</u></li> <li>• Results <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Time to progression: HR=0.55; P&lt;0.001 zugunsten von Bortezomib</li> <li>○ OS after one year: bortezomib had a higher rate of overall survival (80%) than those who received dexamethasone (66%, P=0.003): HR=0.57; P=0.001 zugunsten von Bortezomib</li> <li>○ higher incidence of hematologic events and peripheral neuropathy</li> <li>○ significantly higher incidence of diarrhea and nausea (7% vs. 2% and 2% vs. 0% respectively, p &lt; 0.01), in patients who received bortezomib than in those who received dexamethasone</li> </ul> </li> </ul>
	<p>Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In relapsed and refractory mm, bortezomib monotherapy and combination therapy with pld are both effective approaches. However, compared with bortezomib alone, the combination with pld improves ttp, pfs, and os significantly</li> <li>• In patients with relapsed or refractory mm, the combination of pld plus bortezomib is a more effective treatment option than is bortezomib alone.</li> <li>• For individuals who cannot access or tolerate this therapy, treatment with bortezomib alone is recommended. Consideration should be given to the use of antiviral prophylaxis against herpes zoster (shingles), because that</li> </ul>

	condition is now recognized to occur more frequently during bortezomib therapy
--	--

**Leitlinien**

<p><b>NICE, 2016 [14].</b></p> <p>Myeloma: diagnosis and management. NICE Guideline 35.</p> <p>Full guideline</p> <p>February 2016</p>	<p>Fragestellung: Diagnostik und Management von MM</p>
	<p>Methodik:</p> <p><b>Grundlage der Leitlinie:</b></p> <p>The development of this guideline was based upon methods outlined in the 'NICE guidelines manual' (NICE 2012).</p> <p>A team of health professionals, lay representatives and technical experts known as the Guideline Committee (GC) with support from the NCC-C staff, undertook the development of this clinical guideline.</p> <p>Following basic steps were taken:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• using the remit, define the scope which sets the inclusion/exclusion criteria of the guideline</li> <li>• forming the GC</li> <li>• developing clinical questions (PICO-format)</li> <li>• identifying the health economic priorities</li> <li>• developing the review protocols explaining how the review was to be carried out, developing a plan of how to review the evidence and limiting the introduction of bias</li> <li>• systematically searching for the evidence: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ key words and terms were agreed within GC; use of search filters, no language restriction</li> <li>○ Databases: The Cochrane Library, Medline and Premedline, Excerpta Medica (Embase), Web of Science, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), PsycINFO, Amed</li> </ul> </li> <li>• critically appraising the evidence: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ title and abstract screening by one researcher,</li> <li>○ extracting information in evidence tables: GRADE for interventional questions,</li> <li>○ Quality elements of GRADE: limitations, inconsistency, indirectness, imprecision, publication bias</li> </ul> </li> <li>• incorporating health economic evidence</li> <li>• distilling + synthesising the evidence; writing recommendations</li> <li>• agreeing the recommendations: For each clinical question the GC were presented with a summary of the clinical evidence, and, where appropriate, economic evidence, derived from the studies reviewed and appraised. The GC derived their guideline recommendations from this information. Recommendations are based on the trade-off between the benefits and harms of an intervention, whilst taking into account the quality of the underpinning evidence.</li> <li>• structuring and writing the guideline</li> <li>• consultation and validation</li> </ul> <p><b>Suchzeitraum:</b> re-run 6–8 weeks before the guideline was submitted to, literature published before 8<sup>th</sup> June 2015 considered</p> <p><b>LoE und GoR:</b></p>

	<p>For each outcome, an overall assessment of both the quality of the evidence as a whole (very low, low, moderate or high) as well as an estimate of the size of effect is given.</p> <p>GoR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ‘Offer’ – for the vast majority of patients, an intervention will do more good than harm</li> <li>• ‘Do not offer’ – the intervention will not be of benefit for most patients</li> <li>• ‘Consider’ – the benefit is less certain, and an intervention will do more good than harm for most patients. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient’s values and preferences than for an ‘offer’ recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.</li> </ul>
	<p>Ergebnisse:</p> <p><b>11 Managing relapsed myeloma</b></p> <p><b>11.1 first relapse</b></p> <p>Bortezomib monotherapy is recommended as an option for the treatment of progressive multiple myeloma in people who are <u>at first relapse having received one prior therapy and who have undergone, or are unsuitable for, bone marrow transplantation</u>, under the following circumstances:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• the response to bortezomib is measured using serum M protein after a maximum of four cycles of treatment, and treatment is continued only in people who have a complete or partial response (that is, reduction in serum M protein of 50% or more or, where serum M protein is not measurable, an appropriate alternative biochemical measure of response) [...]</li> </ul> <p>Evidence: see TA 129 Bortezomib, NICE 2007 [16] based on APEX trial: <i>Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2005;352(24):2487-2498.</i></p> <p><b>11.2 second autologous stem cell transplant</b> (keine relevante Therapieoption im Anwendungsgebiet)</p> <p><b>11.3 Subsequent therapy</b></p> <p>Lenalidomide in combination with dexamethasone is recommended, within its licensed indication, as an option for the treatment of multiple myeloma only in <u>people who have received two or more prior therapies</u></p> <p>Evidence: see TA 171 Lenalidomid, NICE 2009 [17] <i>Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. N Engl J Med 2007;357(21):2123-2132.</i></p> <p><i>Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. N Engl J Med 2007;357(21):2133-2142.</i></p> <p>Pomalidomide, in combination with dexamethasone, <u>is not recommended</u> within its marketing authorisation for treating relapsed and refractory multiple myeloma in <u>adults who have had at least 2 previous treatments, including</u></p>

	<p><u>lenalidomide and bortezomib</u>, and whose disease has progressed on the last therapy.</p> <p>Based on NICE TA 338</p> <p><i>Hinweis: TA338 nicht mehr aktuell, wurde ersetzt durch TA427</i></p>
<p><b>NCCN, 2017 [15].</b></p> <p>Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 03.2017</p>	<p>Guideline of National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</p> <p>Methodik:</p> <p><b>Grundlage der Leitlinie:</b> syst. Literaturrecherche (Update-Recherche) der PubMed-Datenbank</p> <p><b>Suchzeitraum des Updates:</b> bis 04/2016</p> <p><b>LoE &amp; GoR:</b></p> <div data-bbox="475 734 1082 1059" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p><b>NCCN Categories of Evidence and Consensus</b></p> <p><b>Category 1:</b> Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2A:</b> Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2B:</b> Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 3:</b> Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p><b>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</b></p> </div> <p>Empfehlungen sind mit Literatur verknüpft</p> <p><i>Hinweise zur LL: Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt. Es fehlen Darstellungen zur Literaturrecherche, GoR und Konsensusfindung</i></p> <p>Empfehlungen</p>

## MYELOMA THERAPY<sup>1-4, 11</sup>

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.

Therapy for Previously Treated Multiple Myeloma	
<p><b>Preferred Regimens:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Repeat primary induction therapy (if relapse at &gt;6 mo)</li> <li>• Bortezomib/dexamethasone (category 1)<sup>6</sup></li> <li>• Bortezomib/cyclophosphamide/dexamethasone</li> <li>• Bortezomib/lenalidomide/dexamethasone</li> <li>• Carfilzomib<sup>10</sup>/dexamethasone (category 1)<sup>6</sup>,</li> <li>• Carfilzomib<sup>10</sup>/lenalidomide/dexamethasone (category 1)<sup>12</sup></li> <li>• Daratumumab<sup>13,14</sup></li> <li>• Daratumumab<sup>14</sup>/bortezomib/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Daratumumab<sup>14</sup>/lenalidomide/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Elotuzumab<sup>15</sup>/lenalidomide/dexamethasone (category 1)<sup>12</sup></li> <li>• Ixazomib<sup>16</sup>/lenalidomide/dexamethasone (category 1)<sup>12</sup></li> <li>• Lenalidomide/dexamethasone<sup>17</sup> (category 1)<sup>6</sup></li> <li>• Pomalidomide<sup>18</sup>/dexamethasone<sup>17</sup> (category 1)<sup>6</sup></li> <li>• Pomalidomide<sup>18</sup>/bortezomib/dexamethasone</li> <li>• Pomalidomide<sup>18</sup>/carfilzomib<sup>10</sup>/dexamethasone</li> </ul>	<p><b>Other Regimens:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bendamustine</li> <li>• Bendamustine/bortezomib/dexamethasone</li> <li>• Bendamustine/lenalidomide/dexamethasone</li> <li>• Bortezomib/liposomal doxorubicin (category 1)<sup>6</sup></li> <li>• Cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone</li> <li>• Dexamethasone/cyclophosphamide/etoposide/cisplatin (DCEP)<sup>19</sup></li> <li>• Dexamethasone/thalidomide/cisplatin/doxorubicin/cyclophosphamide/etoposide (DT-PACE) ± bortezomib (VTD-PACE)<sup>19</sup></li> <li>• Elotuzumab/bortezomib/dexamethasone</li> <li>• High-dose cyclophosphamide</li> <li>• Ixazomib<sup>16</sup>/dexamethasone<sup>6</sup></li> <li>• Panobinostat<sup>20</sup>/bortezomib/dexamethasone (category 1)</li> <li>• Panobinostat<sup>20</sup>/carfilzomib<sup>6,10</sup></li> <li>• Pomalidomide<sup>18</sup>/cyclophosphamide/dexamethasone</li> </ul>
<p><b>Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.</b></p>	

<sup>1</sup>Selected, but not inclusive of all regimens.  
<sup>2</sup>Recommend herpes zoster prophylaxis for patients treated with proteasome inhibitors.  
<sup>3</sup>Subcutaneous bortezomib is the preferred method of administration for patients with pre-existing or high-risk peripheral neuropathy.  
<sup>4</sup>Full-dose aspirin recommended with immunomodulator-based therapy. Therapeutic anticoagulation recommended for those at high risk for thrombosis.  
<sup>6</sup>Triple regimens should be used as the standard therapy for patients with multiple myeloma; however, elderly or frail patients may be treated with doublet regimens.  
<sup>11</sup>Consideration for appropriate regimen is based on the context of clinical relapse.  
<sup>10</sup>Can potentially cause cardiac and pulmonary toxicity, especially in elderly patients.  
<sup>12</sup>Clinical trials with these regimens primarily included patients who were lenalidomide-naïve or with lenalidomide-sensitive multiple myeloma.  
<sup>13</sup>Indicated for the treatment of patients who have received at least three prior therapies, including a proteasome inhibitor (PI) and an immunomodulatory agent or who are double refractory to a PI and immunomodulatory agent.  
<sup>14</sup>May interfere with serological testing and cause false-positive indirect Coombs test.  
<sup>15</sup>Indicated in combination with lenalidomide and dexamethasone for the treatment of patients who have received one to three prior therapies.  
<sup>16</sup>Indicated for the treatment of patients who have received at least one prior therapy.  
<sup>17</sup>Consider single-agent lenalidomide or pomalidomide for steroid-intolerant individuals.  
<sup>18</sup>Indicated for the treatment of patients who have received at least two prior therapies including an immunomodulatory agent and a proteasome inhibitor and who have demonstrated disease progression on or within 60 days of completion of the last therapy.  
<sup>19</sup>Generally reserved for the treatment of aggressive multiple myeloma.  
<sup>20</sup>Indicated for the treatment of patients who have received at least two prior regimens, including bortezomib and an immunomodulatory agent.

<p><b>Kouroukis CT et al., 2013 [11]</b></p> <p>Bortezomib in Multiple Myeloma and Lymphoma</p> <p>Siehe auch <b>Kouroukis CT et al., 2014 [10]</b></p>	<p>Fragestellung</p> <p>The purpose of this guideline is to provide recommendations for the use of <b>bortezomib alone or in combination with other agents in patients with multiple myeloma</b>, or lymphoma, including Waldenström's macroglobulinemia.</p> <p><b>Fragen:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>I. In patients with <b>multiple myeloma (MM)</b>, or lymphoma, including Waldenström's macroglobulinemia (WM), what is the <b>efficacy of bortezomib alone or in combination</b> as measured by survival, quality of life, disease control (e.g., time-to-progression (TTP)), response duration, or response rate?</li> <li>II. What is the toxicity associated with the use of bortezomib?</li> </ol> <p>Which patients are more or less likely to benefit from treatment with bortezomib?</p>
	<p>Methodik:</p> <p>Grundlage der Leitlinie: syst. Literaturrecherche</p> <p>Suchzeitraum: Update-Recherche (2004 through August 2012)</p> <p>LoE &amp; GoR: keine allgemeinen Kategorien</p> <p>Qualität der Studien: quality of included RCTs, following parameters were considered:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reporting of the sample-size calculation for the study,</li> <li>• randomization method,</li> <li>• allocation concealment,</li> <li>• blinding,</li> <li>• intention-to-treat (ITT) analysis, final analysis,</li> <li>• early termination,</li> <li>• losses to follow-up, and</li> <li>• ethical approval.</li> </ul> <p>Tabellen zur Qualitätsbewertung in der Langversion der LL einsehbar.</p> <p>Empfehlungen sind mit Literatur verknüpft</p> <p><i>Hinweis zur LL: Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt. Es fehlen Angaben/Kriterien zum GoR und Konsensusfindung.</i></p>
	<p>Ergebnisse</p> <p><b><u>Efficacy of bortezomib</u></b></p> <p><b>Relapsed or refractory patients:</b></p> <p>The combination of <u>bortezomib and pegylated liposomal doxorubicin (PLD)</u> is <u>a recommended treatment option for patients with MM</u> that has relapsed or is refractory to previous treatment who are candidates for further chemotherapy; who have no clinically significant cardiac disease; who have received less than 240 mg/m<sup>2</sup>, or the equivalent cumulative dose of doxorubicin; who have</p>

a left ventricular ejection fraction in the normal range; and who would be expected to tolerate the myelosuppression of combination therapy.

The recommended dose and schedule of bortezomib is 1.3 mg/m<sup>2</sup> given as a rapid intravenous bolus over three to five seconds on days 1, 4, 8, and 11 of an every-21-days cycle. PLD 30 mg/m<sup>2</sup> is administered as a one-hour infusion on day 4 of each cycle. Treatment should be continued for eight cycles unless disease progression or unacceptable treatment-related toxicity occurs. Patients who are still responding and who are tolerating therapy well may continue until the criteria of progressive myeloma are met, i.e., at least a 25% increase in the serum monoclonal protein level (which must be an absolute minimum increase of 5 g/L). The treatment can be discontinued two to four cycles after the achievement of complete remission (CR) (as determined by negative electrophoresis and immunofixation).

*Key Evidence*

*One RCT compared bortezomib plus PLD (n=324) to bortezomib alone (n=322) in patients with relapsed or refractory MM (23) and reported that overall survival at 15 months was superior for the combination compared to bortezomib monotherapy (76% vs. 65%; p=0.03). The median time-to-progression was also significantly higher in the PLD plus bortezomib arm (9.3 months vs. 6.5 months, respectively; HR, 1.82; 95% confidence interval [CI], 1.41 to 2.35; p=0.000004). The Hematology Disease Site Group (DSG) opinion is that the treatment can be discontinued two to four cycles after the achievement of CR*

*Ref. 23: Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. J Clin Oncol 2007;25:3892e3901.*

**Relapsed or refractory Patients not suitable for Bortezomib + PLD:**

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.

The recommended dose and schedule of bortezomib is 1.3 mg/m<sup>2</sup>, given as a rapid intravenous bolus over three to five seconds on days 1, 4, 8, and 11 for eight three-week cycles, and then on days 1, 8, 15, and 22 for three five-week maintenance cycles.

*Key Evidence*

*One RCT compared bortezomib monotherapy (n=333) to dexamethasone (n=336) in patients with relapsed or refractory MM (21, 22) and reported that the median overall survival was significantly higher for patients who received bortezomib (29.8 months vs. 23.7 months; HR, 0.77; p=0.027). The median time-to-progression was also significantly higher in the bortezomib arm (HR, 0.55; p<0.001). Of note, grade 3 adverse events were more common in the bortezomib arm (61% vs. 44%; p<0.01).*

*Ref. 21 und 22:*

*Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. N Engl J Med 2005;352:2487e2498.*

Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M, et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 2007;110:3557e3560.

**Toxicity:**

*Key evidence:*

*Multiple myeloma: In all patients, bortezomib drug combinations were associated with an increased incidence of peripheral neuropathy and hematologic events, as well as nausea and diarrhea, in contrast to non-bortezomib-containing regimens (8, 15, 16, 21, 23). The subcutaneous route has been shown to be as effective as the intravenous route [30]. The HDSG opinion is that blood count, blood chemistries and creatinine levels should be monitored on days 1 and 8 of each cycle.*

*References:*

[8] San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 2008;359:906e917.

[15] Harousseau J-L, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4621e4629.

[16] Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet* 2010;376:2075e2085.

[21] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487e2498.

[23] Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. *J Clin Oncol* 2007;25:3892e3901.

**Patient subgroups that are more or less likely to benefit from the use of bortezomib.**

Treatment with bortezomib combinations (i.e. bortezomib with melphalan and prednisone for newly diagnosed patients or either bortezomib and dexamethasone or bortezomib and PLD for those with relapsed or refractory disease) is recommended for all patient subgroups (i.e. patients who are older, patients with impaired renal function, patients with a high risk cytogenetic profile, patients exposed to multiple previous lines of therapy and ASCT and patients with an elevated level of b2-microglobulin).

*Key evidence:*

*In refractory multiple myeloma patients, bortezomib and dexamethasone has been shown to be superior to dexamethasone alone in patients 65 years or older (response rate  $P = 0.0004$ ; TTP  $P = 0.002$ ) and patients with International Staging System stage II and III disease (response rate  $P < 0.0004$ ; TTP  $P = 0.0002$ ) and patients refractory to the most recent therapy or patients who have previously received greater than one previous line of therapy (response rate  $P < 0.0001$  and TTP  $P < 0.0001$  for both subgroups) [31], as well as in patients with renal impairment [32]. Bortezomib plus PLD*

	<p><u>was also more efficacious than bortezomib alone in most subgroups analysed [23,33]. An advantage of bortezomib and PLD compared with bortezomib alone was observed in patients with cytogenetic abnormalities, except for deletion 13q [23].</u></p> <p>References:</p> <p>[23] Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P, et al. Randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib compared with bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. <i>J Clin Oncol</i> 2007;25:3892e3901.</p> <p>[31] Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Safety and efficacy of bortezomib in high-risk and elderly patients with relapsed multiple myeloma. <i>Br J Haematol</i> 2007;137:429e435.</p> <p>[32] San-Miguel JF, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Efficacy and safety of bortezomib in patients with renal impairment: results from the APEX phase 3 study. <i>Leukemia</i> 2008;22:842e849.</p> <p>[33] Sonneveld P, Hajek R, Nagler A, et al. Combined pegylated liposomal doxorubicin and bortezomib is highly effective in patients with recurrent or refractory multiple myeloma who received prior thalidomide/lenalidomide therapy. <i>Cancer</i> 2008;112:1529e1537.</p> <hr/> <p>Hinweise zur LL</p> <p>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>
<p><b>Barosi G et al., 2012 [1]</b></p> <p>SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma</p>	<p>Fragestellung</p> <p>In this project, we produced drug-specific recommendations targeting the use of new agents for multiple myeloma (MM).</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p><b>Grundlage der Leitlinie:</b> systematische Literaturrecherche innerhalb eines strukturierten Konsensusprozess (conceptual framework elements of the NIH Consensus Development Program)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bildung eines Advisory Council (AC)</li> <li>• Systematischer Literaturreview</li> <li>• Grading the evidence (GRADE)</li> <li>• Evidence tables, with short comments on all the predefined dimensions of quality (i.e., study design, quality, consistency, and directness); quantitative summaries of effect for each outcome</li> <li>• The panel members received the material by mail, and they were asked to individually drafting recommendation by agreeing on benefit/risk ratio profile for each intervention.</li> <li>• Using a modified Delphi process [8], the list of produced statements was circulated electronically to all participants through two iterations. Participants voted on which statements they felt warranted discussion at the meeting, and provided comments on the wording of the statements which were progressively finalized.</li> <li>• Final adjudication of the recommendation(s) was made through three face-to-face meetings</li> </ul>

- The nominal group technique was used to solve any residual disagreement on the selected items.
- Recommendations were both classified into four mutually exclusive categories — do it, probably do it, probably don't do it, don't do it — according to GRADE suggestions, and were provided in more detailed form with suggestions and comments derived from consensus of the panel.

**Recherche:** English-language publications edited after 2005 until 15.12.2011

**Datenbanken:** PubMed, the Cochrane Register of Systematic Reviews, the Cochrane Central Register of Controlled Trials, and ISI Web of Knowledge, EMBASE, Conference proceedings

**LoE/GoR:** GRADE

Ergebnisse

**Is the use of new agents recommended in patients refractory to or relapsing after first line therapy?**

Recommendation:

The Panel claimed that from the evidence so far obtained, both bortezomib in combination with pegylated liposomal doxorubicin and lenalidomide dexamethasone combination should be recommended in patients with refractory or relapsing MM. The decision on what is the best treatment in refractory or relapsed patients according their previous therapy and time from end of therapy to progression cannot be taken on the basis of the available evidence. The Panel consensually recommended that patients who have a late relapse (relapsing after 12 months from the end of therapy) after a bortezomib-containing regimen should be re-challenged with bortezomib. Early relapsing or refractory to bortezomib should receive lenalidomide with dexamethasone.

**Fazit:** Use it, weak positive for bortezomib/ pegylated liposomal doxorubicin combination and lenalidomide/dex combination

Evidence:

Thalidomide single agent: no RCT available

Bortezomib single agent: APEX-trial: The quality of evidence was judged weak for the low generalizability and weak directness of the results. The panel judged the benefit of single agent bortezomib overcome the risk (weak positive).

References:

52. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al (2005) Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) Investigators Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 352:2487–2498

53. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster M et al (2007) Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. *Blood* 110:3557–3560

Bortezomib–pegylated liposomal doxorubicin (PLD) combination therapy Orlosky et al. randomized MM patients with progressive disease after response to one or more lines of therapy or refractory to initial treatment to bortezomib and PLD or bortezomib monotherapy (DOXIL-MMY-3001): The

	<p>panel judged the benefit of bortezomib/PLD combination therapy overcome the risks. The strength of the evidence was judged weak for poor generalizability of the results.</p> <p><i>Referenz: 55. Orlowski RZ, Nagler A, Sonneveld P et al (2007) Randomized phase III study of pegylated liposomal Doxorubicin plus Bortezomib compared with Bortezomib alone in relapsed or refractory multiple myeloma: combination therapy improves time to progression. J Clin Oncol 28:3892–3901</i></p> <p><u>Lenalidomide–dexamethasone (len/dex) combination:</u> comparison with with high-dose dexamethasone in two RCTs of identical design but different locations. The quality of evidence was judged high.</p> <p>References:</p> <p>57. Weber D, Chen C, Niesvizky R et al (2007) Lenalidomide plus Dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. <i>N Engl J Med</i> 357:2133–2142</p> <p>58. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al (2007) Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. <i>N Engl J Med</i> 357:2123–2132</p> <p>59. Dimopoulos MA, Chen C, Spencer A et al (2009) Long-term followup 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. <i>Leukemia</i> 23:2147–2152</p>
<p><b>Chen C et al., 2012 [3].</b></p> <p>Lenalidomide in Multiple Myeloma: Guideline Recommendations</p> <p>Report Date: May 30, 2012</p> <p>Siehe auch <b>Chen C et al., 2013 [2]</b></p>	<p>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 <b>or relapsed/refractory multiple myeloma</b>.</p> <p><b>Fragen:</b></p> <p>a) 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?</p> <p>b) Which multiple myeloma patients, both in the previously untreated and relapsed or refractory groups, are more or less likely to benefit from treatment with lenalidomide?</p> <hr/> <p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• syst. Literaturrecherche in medline, embase, and the Cochrane Library, meeting proceedings and relevant websites</li> <li>• Suchzeitraum: Januar 2000 bis Feb.2012</li> <li>• Study selection criteria defined</li> <li>• Selelction of studies; screened independently by the methodologist and by two clinician members of the Working Group</li> <li>• Hematology dsg developed draft recommendations based both on consensus and on evidence from the systematic review</li> <li>• Internal and External Review</li> </ul> <p>LoE &amp; GoR: keine allgemeinen Kategorien; Bewertung und Empfehlungen werden narrativ vorgenommen</p>

	<p>Empfehlungen sind mit Literatur verknüpft</p> <p><i>Sonstige methodische Hinweise:</i></p> <p>Status der Leitlinie = „im Review“ → This document will be reviewed in 3 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 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 &amp; 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> <p><i>Hinweis zur LL: Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt. Es fehlen es fehlen Angaben/Kriterien zum LoE und Konsensusfindung.</i></p>
	<p>Ergebnisse</p> <p><b><u>Relapsed or refractory multiple myeloma.</u></b></p> <p><b>Recommendations</b></p> <p><u>Single-Agent Lenalidomide:</u> Lenalidomide alone <u>cannot be recommended</u> for standard use in the relapsed or refractory setting.</p> <p><u>Lenalidomide and Dexamethasone:</u> The combination of lenalidomide and dexamethasone <u>is recommended</u> for myeloma patients who have received at least 1 prior line of therapy.</p> <p>The recommended dosing is lenalidomide 25 mg daily on days 1–21, plus dexamethasone (either low-dose 40 mg daily on days 1,8,15, and 22, or high-dose 40 mg daily on days 1–4, 9–12, and 17–20) in a 28-day cycle.</p> <p><u>Other Lenalidomide Combinations:</u> No other combinations can be recommended.</p> <p><i>Key Evidence:</i></p> <p>Two seminal studies (1,2): ttp for lenalidomide plus dexamethasone compared with dexamethasone plus placebo.</p> <p>Meta-analysis of those two studies: compared with a non-lenalidomide regimen, lenalidomide improved ttp [hazard ratio (hr): 0.35; 95% confidence interval (ci): 0.29 to 0.42; p &lt; 0.00001], os (hr: 0.54; 95% ci: 0.36 to 0.80; p &lt; 0.002), and overall response (hr: 0.50; 95% ci: 0.44 to 0.58; p &lt; 0.00001). low-dose weekly dexamethasone with lenalidomide appears less toxic [than high dose] when used in the first line (10). From a safety perspective, the Hematology dsg considers low-dose dexamethasone a reasonable option for the relapsed or refractory setting.</p>

No rcts of lenalidomide in combination with other agents in this setting were identified.

*References:*

1. Weber DM et al. on behalf of the Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med* 2007;357:2133–42.
2. Dimopoulos et al. on behalf of the Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357:2123–32.
10. Rajkumar et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus lowdose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010;11:29–37.

**Subgroups most likely to benefit from treatment with lenalidomide**

**Recommendation:**

For patients with relapsed/refractory multiple myeloma, lenalidomide plus dexamethasone is a reasonable treatment option for the following patient subgroups:

- **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.
- Patients who have received prior thalidomide or autologous stem cell transplantation (ASCT).
- **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.
- **Patients with mild-to-moderate renal failure (creatinine clearance  $\geq 30$  mL/min and  $\leq 60$  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.
- Patients with IgA subtype, pre-existing peripheral neuropathy, and different levels of Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status.

*Key Evidence:*

The subgroup analyses of data are derived primarily from the Rajkumar study<sup>10</sup> in the first-line setting and from pooled data from the Weber and Dimopoulos studies<sup>1,2,10,18,34,35,39</sup> in the relapsed or refractory setting. These data have been integrated with the clinical expertise of the Hematology dsg to provide support for the recommendations. Evidence to recommend lenalidomide in specific subgroups of previously untreated patients is limited. All subgroup analyses upon which the recommendations are based are retrospective post hoc analyses. In isolation, they represent a weak evidence base and therefore have been integrated with the expert opinion and clinical experience of the Hematology dsg.

*References:*

	<p>1. Weber DM et al. on behalf of the Multiple Myeloma (009) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. <i>N Engl J Med</i> 2007;357:2133–42.</p> <p>2. Dimopoulos M et al. on behalf of the Multiple Myeloma (010) Study Investigators. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. <i>N Engl J Med</i> 2007;357:2123–32.</p> <p>10. Rajkumar SV et al. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus lowdose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. <i>Lancet Oncol</i> 2010;11:29–37.</p> <p>18. Dimopoulos M et al. The efficacy and safety of lenalidomide plus dexamethasone in relapsed and/or refractory multiple myeloma patients with impaired renal function. <i>Cancer</i> 2010;116:3807–14.</p> <p>34. Lonial S et al. Effect of len/ dex in mm in different age groups [abstract]. <i>Hematologica</i> 2007;92(suppl 2);171.</p> <p>35. Chanan-Khan A et al. Lenalidomide (l) in combination with dexamethasone (d) improves survival and time to progression in elderly patients (pts) with relapsed or refractory (rel/ref) multiple myeloma (mm) [abstract 3553]. <i>Blood</i> 2006;108:1014</p> <p>39. Stadtmayer EA et al. Lenalidomide in combination with dexamethasone at first relapse in comparison with its use as later salvage therapy in relapsed or refractory multiple myeloma. <i>Eur J Haematol</i> 2009;82:426–32.</p>
--	---

### Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>NICE, 2007 [16].</b></p> <p>Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma</p> <p>NICE technology appraisal guidance; Band 129</p>	<p>Bortezomib monotherapy is recommended as an option for the treatment of progressive multiple myeloma in people who are at first relapse having received one prior therapy and who have undergone, or are unsuitable for, bone marrow transplantation, under the following circumstances:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• the response to bortezomib is measured using serum M protein after a maximum of four cycles of treatment, and treatment is continued only in people who have a complete or partial response (that is, reduction in serum M protein of 50% or more or, where serum M protein is not measurable, an appropriate alternative biochemical measure of response) and</li> <li>• the manufacturer rebates the full cost of bortezomib for people who, after a maximum of four cycles of treatment, have less than a partial response (as defined above).</li> </ul> <p><b>The manufacturer's submission</b></p> <p>The manufacturer's submission approached the decision problem by comparing the clinical effectiveness of <u>bortezomib with that of high-dose dexamethasone (HDD)</u>, based on the results of the <u>APEX (Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions) randomised controlled trial (RCT)</u>. The population considered was people with multiple myeloma at first or subsequent relapse; however, the manufacturer's submission placed emphasis on patients at first relapse.</p>
--	---

	<p>In an interim analysis of the APEX trial (median follow-up of 8.3 months), it was found that people receiving bortezomib had a statistically significantly longer median time to disease progression compared with people receiving HDD (6.2 months compared with 3.5 months, hazard ratio 0.55, 95% confidence interval 0.44 to 0.69; <math>p &lt; 0.001</math>). They also had a significantly improved overall survival (hazard ratio 0.57, 95% confidence interval 0.40 to 0.81; <math>p = 0.001</math>) and a significantly higher overall (complete or partial) response rate (38% compared with 18%; <math>p &lt; 0.001</math>). Updated analyses were performed at 15.8 months and 22 months of follow-up. At 22 months follow-up, the median overall length of survival in the intention to treat population was 29.8 months in the bortezomib arm compared with 23.7 months in the HDD arm.</p> <p><b>Consideration of the evidence</b></p> <p>The Committee understood that bortezomib has a novel mechanism of action and that the APEX trial has established bortezomib as an evidence based treatment for relapsed multiple myeloma. It concluded that <u>bortezomib is considered a clinically important treatment</u> for patients with multiple myeloma at both first and subsequent relapse.</p> <p><b>Clinical effectiveness</b></p> <p>The Committee discussed the methods and results of the APEX study and considered the issues raised about the study in the ERG report. Taking all issues into account, the Committee concluded that the APEX study constitutes <u>clear evidence that bortezomib monotherapy is more clinically effective than HDD monotherapy</u> for the treatment of relapsed multiple myeloma.</p>
<p><b>NICE, 2009 [17].</b></p> <p>Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy</p> <p>NICE technology appraisal guidance; Band 171</p>	<p>Lenalidomide in combination with dexamethasone is recommended, within its licensed indication, as an option for the treatment of multiple myeloma only in people who have received two or more prior therapies, with the following condition:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The drug cost of lenalidomide (excluding any related costs) for people who remain on treatment for more than 26 cycles (each of 28 days; normally a period of 2 years) will be met by the manufacturer.</li> </ul> <p><b>The manufacturer's submission</b></p> <p>The manufacturer produced an analysis of the clinical and cost effectiveness of lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who had received at least one prior therapy. This included people at first and subsequent relapse and people who had progressive disease after two or more cycles of antimyeloma treatment.</p> <p>Two randomised controlled trials (RCTs), of identical design but differing in their locations (MM-009 and MM-010), compared treatment with lenalidomide plus dexamethasone (len/dex) with dexamethasone alone for patients with multiple myeloma who had received at least one prior therapy. The trials enrolled 353 and 351 patients, respectively (<math>n = 704</math>).</p> <p><u>For the pooled trials, the subgroup of patients who had received one prior therapy had a median survival of 169.1 weeks in the len/dex arm compared with 145.4 weeks in the dexamethasone arm.</u></p> <p><u>Indirect comparison: Bortezomib vs. Lenalidomid and Dexamethason:</u> An indirect comparison was undertaken to compare len/dex with bortezomib monotherapy because there were no head-to-head trials. The results of the</p>

trials for len/dex were compared with the results of the Assessment of Proteasome Inhibition for Extending Remissions (APEX) RCT. The APEX study compared bortezomib with high-dose dexamethasone. For median TTP, len/dex had a 34-week advantage over bortezomib for people who had received one prior therapy only, and there were no statistically significant differences for the secondary outcomes of complete response, partial response and progressive disease. However, this analysis is limited by the small number of data points. In addition, the common comparator (high-dose dexamethasone) was an active treatment and was not used in the same dose across the trials, and the definition of response differed between the trials.

**Consideration of the evidence:**

The Committee heard from clinical specialists and patient experts that lenalidomide is an important advance in the treatment of multiple myeloma and could be considered as an alternative to bortezomib (currently recommended as a treatment option in NICE technology appraisal guidance 129) at first relapse. The Committee noted the importance that patients, their carers and physicians placed on having effective options to treat multiple myeloma at presentation and at subsequent relapses. However, it understood that the optimal sequence of agents to use is as yet unclear and depends on several factors, including a person's treatment history, comorbidities and disease characteristics.

The Committee concluded that the len/dex combination improved outcomes in people with relapsed multiple myeloma when compared with dexamethasone. This included people who had received either one or two or more prior therapies, and when prior therapies included the use of thalidomide.

The Committee next discussed the relative effectiveness of len/dex compared with bortezomib. It noted that the evidence for the effectiveness of len/dex compared with bortezomib monotherapy was derived from an indirect comparison via the common comparator of high-dose dexamethasone. It considered that there was uncertainty in the results of the indirect comparison because of heterogeneity between the studies, such as differences in the regimen of dexamethasone and the definition of response. The Committee noted that there was additional uncertainty in interpreting the context of current practice, as it understood that bortezomib is usually used in combination with dexamethasone in clinical practice.

The Committee discussed the adverse effects associated with lenalidomide. It noted that from the patients' viewpoint lenalidomide is associated with a more favourable adverse effect profile than most other regimens and agents used in the management of relapsed multiple myeloma. It heard from clinical specialists and patient experts that lenalidomide might be particularly useful for people with pre-existing peripheral neuropathy, in whom the use of bortezomib at first relapse is restricted. However, the Committee noted that lenalidomide is associated with a statistically significant increased risk of venous thrombosis and embolism. It heard from clinical specialists that this risk is usually managed with prophylaxis in the form of low-dose aspirin in people with multiple myeloma. However, in people with a history of venous thromboembolism or other relevant risk factors, the use of warfarin or low-molecular-weight heparin would be considered. The Committee heard that with such prophylaxis the risk would return to baseline levels.

	<p><u>Hinweis</u> Die Empfehlung von Lenalidomid + Dexamethason nach zwei vorangegangenen Therapien fußt teils auf ökonomischen Aspekten. Hier ist vorrangig die Evidenz für die Anwendung von Lenalidomid + Dexamethason nach einer vorangegangenen Therapie dargestellt.</p>
--	--

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

### Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 20.06.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Multiple Myeloma] explode all trees
2	multiple or (plasma cell) or plasma-cell:ti,ab,kw
3	myeloma or myelomas:ti,ab,kw
4	#2 next #3
5	"Kahler Disease*" or Myelomatosis or Myelomatoses:ti,ab,kw
6	#1 or #4 or #5
7	#6 Publication Year from 2012 to 2017

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 20.06.2017

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mh]
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	(#6) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((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	((#7) AND ("2012/06/01"[PDAT] : "2017/06/30"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))
9	(#8) NOT retracted publication[ptyp]

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 20.06.2017

#	Suchfrage
1	Multiple Myeloma[mh]

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	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])
8	((#7) AND ("2012/06/01"[PDAT] : "2017/06/30"[PDAT])) NOT ((comment[Publication Type] OR letter[Publication Type])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))

## Literatur:

1. **Barosi G, Merlini G, Billio A, Boccadoro M, Corradini P, Marchetti M, et al.** SIE, SIES, GITMO evidence-based guidelines on novel agents (thalidomide, bortezomib, and lenalidomide) in the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol* 2012;91(6):875-888.
2. **Chen C, Baldassarre F, Kanjeekal S, Herst J, Hicks L, Cheung M.** Lenalidomide in multiple myeloma-a practice guideline. *Curr Oncol* 2013;20(2):e136-149.
3. **Chen C, Baldassarre FG, Kanjeekal S, Herst J, Hicks L, Cheung M.** Lenalidomide in Multiple Myeloma [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2012. [Zugriff: 20.06.2017]. (Program in Evidence-based Care, Evidence-Based Series; Band 6-5 Version 2). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=137819>.
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 – Ixazomib vom 6. Juli 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 11.07.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/275/>.
5. **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 17. März 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/77/>.
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 – Elotuzumab vom 01. Dezember 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/2774/>.
7. **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 – Panobinostat vom 17. März 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/193/>.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Carfilzomib (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) vom 15. Februar 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 19.02.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3220/>.
9. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Daratumumab (neues Anwendungsgebiet; Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 50 Mio. Euro Grenze) vom 15. Februar 2018 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 19.02.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3222/>.

10. **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):110-119.
11. **Kouroukis CT, Cheung M, Reece D, Baldassarre FG, Haynes AE, Imrie K.** Bortezomib in Multiple Myeloma and Lymphoma [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2012. [Zugriff: 20.06.2017]. (Program in Evidence-Based Care, Evidence-Based Series; Band 6-18 Version 2 in review). URL: <https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=34323>.
12. **Kouroukis TC, Baldassarre FG, Haynes AE, Imrie K, Reece DE, Cheung MC.** Bortezomib in multiple myeloma: systematic review and clinical considerations. *Curr Oncol* 2014;21(4):e573-603.
13. **Lopuch S, Kawalec P, Wisniewska N.** Effectiveness of targeted therapy as monotherapy or combined therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. *Hematology* 2015;20(1):1-10.
14. **National Collaborating Centre for Cancer.** Myeloma: diagnosis and management [online]. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence; 2016. [Zugriff: 20.06.2017]. (NICE Guideline; Band 35). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng35/evidence/full-guideline-2306487277>.
15. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Multiple Myeloma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 03.2017 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2017. [Zugriff: 20.06.2017]. URL: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf).
16. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Bortezomib monotherapy for relapsed multiple myeloma; last update 12.2012 [online]. London (GBR): NICE; 2007. [Zugriff: 20.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 129). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta129/resources/bortezomib-mono-therapy-for-relapsed-multiple-myeloma-82598141743045>.
17. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy; last update 04/2014 [online]. London (GBR): NICE; 2009. [Zugriff: 20.06.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 171). URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta171/resources/lenalidomide-for-the-treatment-of-multiple-myeloma-in-people-who-have-received-at-least-one-prior-therapy-82598430636997>.
18. **Qiao SK, Guo XN, Ren JH, Ren HY.** Efficacy and Safety of Lenalidomide in the Treatment of Multiple Myeloma: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Chin Med J (Engl)* 2015;128(9):1215-1222.
19. **Sun Z, Zheng F, Wu S, Liu Y, Guo H, Liu Y.** Triplet versus doublet combination regimens for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;113:249-255.
20. **Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, Thursky KA, Slavin MA.** Infection risk with immunomodulatory and proteasome inhibitor-based therapies across treatment phases for multiple myeloma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2016;67:21-37.

21. **Yang B, Yu RL, Chi XH, Lu XC.** Lenalidomide treatment for multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013;8(5):e64354.