

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Pomalidomid (IMNOVID<sup>®</sup>)*

Celgene GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 29.09.2015

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	24

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Patientengruppen A und B (Datenstand 01.09.2013, wenn nicht anders angegeben) .....	12
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	20
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	20
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	21
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ECOG PS	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EQ-5D	EuroQol 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HD-Dex	Hoch-dosiertes Dexamethason ( <i>High Dose Dexamethasone</i> )
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IMiD	immunmodulierende Substanz ( <i>Immunomodulatory Drug</i> )
IMWG	<i>International Myeloma Working Group</i>
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRAC	<i>Independent Response Adjudication Committee</i>
KI	Konfidenzintervall
Mio.	Millionen
MM	Multiplres Myelom
n. a.	nicht anwendbar
NK-Zelle	Natürliche Killerzelle
OR	<i>Odds Ratio</i>
p	p-Wert
PFS	Progressionsfreies Überleben ( <i>Progression-Free Survival</i> )
Pom+LD-Dex	Pomalidomid+niedrig-dosiertes Dexamethason ( <i>Pomalidomide+Low Dose Dexamethasone</i> )
QLQ-C30	<i>Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
QLQ-MY30	<i>Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20</i>
rrMM	rezidiertes/refraktäres Multiplres Myelom

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SGB	Sozialgesetzbuch
vs.	versus

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Celgene GmbH
<b>Anschrift:</b>	Joseph-Wild-Straße 20 81829 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Stéphanie Briswalter
<b>Position:</b>	Lead Benefit Assessment
<b>Adresse:</b>	Joseph-Wild-Straße 20 81829 München Deutschland
<b>Telefon:</b>	+49 (0) 89 4 51 51 9 - 234
<b>Fax:</b>	+49 (0) 89 4 51 51 9 - 019
<b>E-Mail:</b>	<a href="mailto:sbriswalter@celgene.com">sbriswalter@celgene.com</a>

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Celgene Europe Limited
<b>Anschrift:</b>	1 Longwalk Road Stockley Park Uxbridge UB11 1DB Vereinigtes Königreich



## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Pomalidomid
<b>Markenname:</b>	IMNOVID®
<b>ATC-Code:</b>	L04AX06

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Pomalidomid ist eine oral applizierte, immunmodulierende Substanz (IMiD®) mit multifaktoriellem Wirkmechanismus zur Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms (rrMM) nach Vorbehandlung mit Lenalidomid und Bortezomib. Der Wirkmechanismus beruht auf drei Hauptkomponenten:

- 1.) Direkte antitumorale Effekte: Pomalidomid reguliert Onkogene und Tumorsuppressorgene. Dadurch wird ein Wachstumsstopp in den malignen Plasmazellen induziert. Außerdem induziert es den programmierten Zelltod (Apoptose) der Tumorzellen.  
Diese Effekte werden durch die Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason synergistisch verstärkt.
- 2.) Hemmung der Interaktion des Myeloms mit dem Knochenmarkstroma: Pomalidomid stört die für Wachstum und Überleben des Tumors förderliche Wechselwirkung der Myelomzellen mit der stromalen Umgebung, hemmt die Osteoklastogenese und die Angiogenese.
- 3.) Immunmodulation: Pomalidomid stimuliert T- und natürliche Killerzellen (NK-Zellen), hemmt immunsuppressive regulatorische T-Zellen und verstärkt die Produktion antitumoraler sowie proinflammatorischer Zytokine. Hierdurch wird eine immunvermittelte Tumorkontrolle bzw. Tumorzellabtötung induziert.

Pomalidomid adressiert somit die Pathogenesemechanismen des MM. Weitere zur Behandlung des rrMM nach Vortherapie mit Lenalidomid und Bortezomib zugelassene Therapeutika sind Glukokortikoide, Alkylanzien, Anthrazykline, Vincristin, Interferon alfa-2b, Lenalidomid und Bortezomib. Keine dieser Substanzen weist die multifaktoriellen Mechanismen, die der therapeutischen Wirkung von Pomalidomid zugrunde liegen, auf.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
IMNOVID <sup>®</sup> ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidierten und refraktären Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.	05. August 2013	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	n. a.

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	rezidiertes/refraktäres Multiples Myelom	Patientengruppe A: patientenindividuelle zielgerichtete Therapie Patientengruppe B: Best Supportive Care

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt bestimmt:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für IMNOVID<sup>®</sup> [...] ist, in Abhängigkeit von den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie unter Beachtung der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel,

- **Patientengruppe A:** eine patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes
- **Patientengruppe B:** für Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind: Best Supportive Care

Als „Best Supportive Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Folgende Wirkstoffe kommen nach Ansicht des G-BA aufgrund einer Zulassung im Anwendungsgebiet für eine zielgerichtete Therapie infrage:

Dexamethason, Lenalidomid, Bortezomib, Carmustin, Cyclophosphamid, Doxorubicinhydrochlorid, Doxorubicin (liposomal), Interferon-alfa-2b, Melphalan, Prednison, Prednisolon und Vincristin.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die meisten der vom G-BA genannten Wirkstoffe zeigt sich im Anwendungsgebiet von Pomalidomid keine oder nur sehr begrenzte Evidenz. Dexamethason verfügt nach Pomalidomid über die beste Evidenz. Es finden sich auf Basis der Evidenzlage keine Anhaltspunkte, dass eine andere zielgerichtete Therapie besser geeignet wäre als Dexamethason. Somit ist Dexamethason mindestens gleichermaßen oder besser als zielgerichtete Therapie im Anwendungsgebiet geeignet als die anderen, vom G-BA genannten Wirkstoffe. Deshalb wurde Dexamethason-Monotherapie als für alle Patienten geeignete zielgerichtete Therapie gewählt, um den Zusatznutzen in Patientengruppe A zu zeigen.

Für Patientengruppe B ist zu beachten, dass diese im Versorgungsalltag vernachlässigbar gering ist (1,1-3,5 %).

### 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Pomalidomid in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason (Pom+LD-Dex) wurde in einer offen randomisierten, kontrollierten Studie der Phase III im Vergleich zur alleinigen Anwendung von hoch-dosiertem Dexamethason (HD-Dex) getestet (MM-003).

Tabelle 1-8: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Patientengruppen A und B (Datenstand 01.09.2013, wenn nicht anders angegeben)

	<b>Patientengruppe A</b>	<b>Patientengruppe B</b>
OS	07.09.2012: HR [95 %-KI]: 0,53 [0,37; 0,74]; p<0,001 Median: nicht erreicht vs. 34,0 Wochen 01.09.2013: HR [95 %-KI]: 0,72 [0,56; 0,92]; p<0,009 56,9 vs. 35,3 Wochen	größerer Vorteil als in Patientengruppe A: Patienten ohne Therapie leben im median 6 Monate ab Erstdiagnose, mit Pom+LD-Dex wird nach median 5 Vortherapien ein Gesamtüberleben von median 13,1 Monaten erzielt.
PFS	07.09.2012: HR [95 %-KI]: 0,45 [0,35; 0,59]; p<0,001 Median: 15,7 vs. 8,0 Wochen 01.09.2013: HR [95 %-KI]: 0,50 [0,41; 0,62]; p<0,001 Median: 17,3 vs. 8,4 Wochen	größerer Vorteil als in Patientengruppe A
TTP	HR [95 %-KI]: 0,49 [0,38; 0,61]; p<0,001	größerer Vorteil als in Patientengruppe A
ORR (IMWG)	OR [95 %-KI]: 3,79 [2,16; 6,62]; p<0,001 Häufigkeit: 32,1 vs. 11,1 %	größerer Vorteil als in Patientengruppe A
Verbesserung ECOG PS	OR [95 %-KI]: 1,98 [1,12; 3,48]; p=0,019 Häufigkeit: 20,9 vs. 11,8 %	keine Angabe möglich
Verbesserung Knochenschmerzen	OR [95 %-KI]: 1,58 [1,01; 2,45]; p=0,052 Häufigkeit: 33,4 vs. 24,2 %	keine Angabe möglich

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status;

HR: Hazard Ratio; OR: Odds Ratio; IMWG: International Myeloma Working Group; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Lebensqualität wurde anhand der standardisierten und validierten Instrumente EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-MY20 und EQ-5D untersucht. Die Adhärenz der Teilnehmer war im Verlauf für alle drei Instrumente hoch und unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Die Lebensqualität der Patienten verbesserte sich unter Pom+LD-Dex im Vergleich zum Kontrollarm (klinisch relevanter Vorteil in insgesamt sechs Skalen für Pom+LD-Dex vs. keiner Skala für HD-Dex).

Subgruppenanalysen ergaben keine Anzeichen für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in den Subgruppen.

Die einzigen unerwünschten Ereignisse der Schweregrade 3/4, die unter Pom+LD-Dex signifikant häufiger auftraten als unter HD-Dex, waren hämatologischer Art (Neutropenie (48,7 vs. 17,3 %), Leukopenie (9,0 vs. 3,3 %), hämatopoetische Leukopenie (56,0 vs. 18,7 %) und febrile Neutropenie (9,3 vs. 0,0 %)). Diese Nebenwirkungen sind mit Dosisreduktionen und/oder dem Einsatz von Wachstumsfaktoren im Allgemeinen gut handhabbar. Unter HD-Dex trat signifikant häufiger Muskelschwäche Grad 3/4 auf (0,7 vs. 3,3 %). Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der bestehenden Vorbelastung der Patienten durch multiple Rezidive und Vortherapien zeigte sich insgesamt eine gute Verträglichkeit von Pom+LD-Dex. Nur bei 8,7 % der Patienten im Interventionsarm wurde die Pomalidomid-Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen beendet (Kontrollarm: 10,7 %; der Unterschied war nicht signifikant). Laut eigener Patientenaussage (EORTC QLQ-MY20) litten die Patienten signifikant mehr unter den Nebenwirkungen der Behandlung im HD-Dex Arm als im Pom+LD-Dex Arm.

Da auch Best Supportive Care die Lebensqualität beeinträchtigen und unerwünschte Ereignisse hervorrufen kann, ist in Patientengruppe B zumindest von keinem erhöhten Schaden bzw. im Falle der Lebensqualität sogar von einer Verbesserung durch Pom+LD-Dex auszugehen, da dieses gegenüber HD-Dex vorteilhafte Effekte gezeigt hat.

*Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	rezidiertes / refraktäres Multiples Myelom	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Der Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens liegt die Studie MM-003 zugrunde. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie mit hoher Ergebnissicherheit und Evidenz, bei der sich keine Anhaltspunkte für ein Verzerrungspotenzial auf Studienebene finden. Die Studie MM-003 entspricht den Kriterien des IQWiGs für eine adäquate pivotale Studie zum Beleg eines Zusatznutzens. Für den primären Endpunkt Progressionsfreies Überleben (*Progression-Free Survival*, PFS) sowie die Endpunkte Zeit bis zur Progression (*Time to Progression*, TTP) sowie Ansprechen und Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) liegt eine hohe Ergebnissicherheit vor, für die Endpunkte Klinisches Ansprechen, Lebensqualität und Sicherheit liegt hingegen eine mäßige Ergebnissicherheit vor. Der Zusatznutzen ist aus Sicht von Celgene aufgrund der Evidenzkraft der zugrunde liegenden Studie sowie durch die Güte des Datenmaterials als **belegt** einzustufen.

Die Patienten (n=455) der Zulassungsstudie MM-003 litten an rezidiviertem, refraktärem Multiplem Myelom (median mehr als fünf Jahre seit Erstdiagnose) und hatten median fünf Vortherapien erhalten.

In der Patientengruppe A führte Pom+LD-Dex im Vergleich zur alleinigen Anwendung von HD-Dex zu einer patientenrelevanten Reduktion des Mortalitätsrisikos von beinahe 50 % (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,37; 0,74]; p<0,001). Dieser deutliche Überlebensvorteil blieb trotz wachsendem *cross-over* Anteil (56 % zum 01. September 2013) in der aktuellsten Analyse des Gesamtüberlebens erhalten. Diese Analyse bestätigte einen signifikanten Überlebensvorteil im Bereich von 5 Monaten zugunsten von Pom+LD-Dex (56,9 vs. 35,3 Wochen; HR [95 %-KI]: 0,72 [0,56; 0,92]; p=0,009). Für den Endpunkt *Gesamtüberleben* ist trotz *cross-over* von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen, da die Verzerrung zuungunsten des Pom+LD-Dex-Armes erfolgte und damit den Therapieeffekt des Kontrollarms überschätzt. *Cross-over*-adjustierte Analysen zeigen, dass der tatsächliche mediane Überlebensvorteil im Bereich von 7-8 Monaten liegt. Für die Nutzendimension *Mortalität* ist der Zusatznutzen damit insbesondere vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation (stark vortherapierte Patienten mit refraktärer, progredienter Erkrankung) **erheblich**.

Das Progressionsfreie Überleben (*Progression-Free Survival*, PFS) verdoppelt sich unter Pom+LD-Dex nahezu (15,7 vs. 8,0 Wochen). Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod wird durch eine Therapie mit Pom+LD-Dex im Vergleich zu HD-Dex um 55 % gesenkt (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,35; 0,59]; p<0,001).

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Gesamtansprechen gemäß IMWG-Kriterien war unter Pom+LD-Dex zum Auswertungszeitpunkt 01. September 2013 dreimal höher als im HD-Dex-Arm (OR [95 %-KI]: 3,79 [2,16; 6,62];  $p < 0,001$ ; Häufigkeit: 32,1 vs. 11,1 %).

Unter Pom+LD-Dex erfuhren signifikant mehr Patienten eine Verbesserung des *ECOG PS Scores* als unter HD-Dex.

Die Parameter *Progression* sowie *Ansprechen* wurden von einem *Independent Response Adjudication Committee* (IRAC) für den Auswertungszeitpunkt 07. September 2012 verblindet beurteilt. Somit ist für die Endpunkte *PFS* und *Ansprechen* von einer hohen Ergebnissicherheit auszugehen. Zusammengefasst ist der Zusatznutzen in der Nutzendimension *Morbidität* **erheblich**.

Die Lebensqualität der Patienten verbesserte sich unter Pom+LD-Dex im Vergleich zum Kontrollarm und es konnte gezeigt werden, dass das unter Pom+LD-Dex verbesserte Ansprechen sowie die signifikante Verzögerung der Progression zu einer Verbesserung der Lebensqualität bzw. einer Verringerung von Symptomen führen. Aufgrund des nicht-verblindeten Designs der Studie kann für die Nutzendimension *Lebensqualität* ein erhöhtes Verzerrungspotenzial nicht ausgeschlossen werden. Für die Nutzendimension *Lebensqualität* ist der Zusatznutzen **beträchtlich**.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben keine Anzeichen auf einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in den unterschiedlichen Subgruppen.

Vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der bestehenden Vorbelastung der Patienten durch multiple Rezidive und Vortherapien zeigt sich insgesamt eine gute Verträglichkeit von Pom+LD-Dex. Nur bei 8,7 % der Patienten im Interventionsarm wurde die Pomalidomid-Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen beendet (Kontrollarm: 10,7 %; der Unterschied war statistisch nicht signifikant). Es liegt somit ein **geringer** Zusatznutzen in der Nutzendimension *Sicherheit* vor.

Zusammengefasst ist in der **Patientengruppe A** für Pom+LD-Dex ein **erheblicher** Zusatznutzen **belegt**.

Auch in der **Patientengruppe B** zeigt Pom+LD-Dex aufgrund von klaren Vorteilen im Gesamtüberleben, beim progressionsfreien Überleben, der Zeit bis zur Progression sowie dem Ansprechen einen **erheblichen** Zusatznutzen. In den genannten Endpunkten muss Pom+LD-Dex vs. BSC einen größeren Effekt erzielen als gegen HD-Dex (Patientengruppe A), da nicht zu erwarten ist, dass BSC als rein symptomlindernde Maßnahme einen gleichen oder gar größeren Therapieeffekt erzielt als das zielgerichtet wirksame HD-Dex. Da weiterhin selbst BSC die Lebensqualität reduzieren und unerwünschte Ereignisse induzieren kann, ist ebenfalls nicht von einem erhöhten Schaden durch Pom+LD-Dex vs. BSC in Patientengruppe B auszugehen. Da keine vergleichende Studie vorliegt, die genannten Vorteile sich aus historischen Vergleichen, Literaturquellen sowie Ableitungen aus der MM-003-Studie ergeben, liegt kein Beleg, sondern ein **Anhaltspunkt** für den erheblichen Zusatznutzen vor.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Selbst ohne Ansehen des zuvor geführten medizinischen Nachweises eines erheblichen Zusatznutzens ergibt sich dieser bereits durch die Feststellungen der EMA über den erheblichen Nutzen bzw. klinisch relevanten Vorteil von Pomalidomid gegenüber bestehenden Therapien, die dem vorliegenden Verfahren zugrunde liegen und denen die Nutzenbewertung nicht widersprechen darf (§ 5 Abs. 3 Satz 2, § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV).

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Grundlage für die Charakterisierung der Zielpopulation stellen alle Patienten dar, die an einem Multiplen Myelom erkrankt sind. Die Zielpopulation für Pomalidomid beschränkt sich gemäß der Zulassung auf erwachsene Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

**Mortalität:** Auch wenn die Erkrankung auf eine Therapielinie anspricht, treten regelhaft Rezidive auf. Somit ist das MM als unheilbare Erkrankung einzustufen. Wurden die bislang verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten, insbesondere Lenalidomid und Bortezomib, ausgeschöpft, so ist die weitere Prognose schlecht.

Mit Pomalidomid kann für diese prognostisch schwierige Patientenpopulation eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens und eine Reduzierung des Mortalitätsrisikos um beinahe 50 % erreicht werden (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,37; 0,74];  $p < 0,001$ ).

**Morbidität:** Die Morbidität von MM-Patienten manifestiert sich u. a. in Osteolysen, Knochenmarksinsuffizienz mit Anämie, Leukopenie und Thrombozytopenie. Organschädigungen führen zu Niereninsuffizienz und Nierenversagen. Bakterielle Infekte aufgrund des myelombedingten Immundefekts sind häufig.

Pomalidomid+LD-Dex erzielt signifikant höhere Ansprechraten sowie eine signifikant längere Zeit bis zur Progression als HD-Dex und BSC und verringert dadurch die genannten Symptome/Morbiditäten. Unter Pom+LD-Dex erfahren mehr Patienten eine Verbesserung des gesundheitlichen Allgemeinzustandes (ECOG Performance Status) als unter HD-Dex. Die Toxizität ist auch in späten Therapielinien und bei stark vorbehandelten Patienten handhabbar.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Lebensqualität/Sicherheit:** Sowohl die durch die Erkrankung verursachten Symptome als auch die in vielen Fällen dauerhaft bestehenden Nebenwirkungen der Vortherapien führen zu erheblicher Beeinträchtigung der Lebensqualität der Patienten.

Pom+LD-Dex verbessert die Lebensqualität der Patienten, wozu auch das überwiegend hämatologische und handhabbare Nebenwirkungsprofil beiträgt.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	rezidiertes / refraktäres Multiples Myelom	obere Grenze:	2.289
		untere Grenze:	803

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3).*

Nachdem gezeigt wurde, dass die Behandlung mit Pomalidomid bei erwachsenen Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplem Myelom, die mindestens zwei Vortherapien, darunter Bortezomib und Lenalidomid, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben, zu einer statistisch signifikanten Verlängerung des progressionsfreien sowie des Gesamtüberlebens führt, liegt – insbesondere auch aufgrund des beschriebenen Sicherheitsprofils – ein erheblicher Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation vor.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	rezidiertes / refraktäres Multiples Myelom	Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiples Myelom die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.	erheblicher Zusatznutzen	obere Grenze: 2.289 untere Grenze: 803
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (803-2.289 Patienten)
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	rezidiertes/refraktäres Multiples Myelom	128.178,59	102.927.407,77-293.400.792,51

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.*

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
102.927.407,77 – 293.400.792,51

*Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (803-2.289 Patienten)
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	rezidiertes/refraktäres Multiples Myelom	Erwachsene Patienten mit rezidiertem und refraktärem Multiplen Myelom, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.	128.178,59	102.927.407,77-293.400.792,51
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
102.927.407,77 – 293.400.792,51

In Bezug auf oben genannte Angaben sei auf die reale Versorgungssituation hingewiesen, der zufolge die tatsächlichen GKV-Kosten deutlich unter den hier angegebenen Kosten liegen dürften. Unter Berücksichtigung eines Marktanteils von 60 % relativ zur Zielpopulation von Pomalidomid als maximal erreichbaren Anteil mit Pomalidomid behandelter Patienten (Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie eines Anteils ambulant behandelter Patienten von 96,6 %, ergibt sich eine Spanne von 466-1.326 mit Pomalidomid behandelten Patienten. Der geschätzte, maximale Marktanteil von 60 % entspricht hierbei dem Marktanteil von Lenalidomid relativ zu der geschätzten Zielpopulation von Lenalidomid gemäß Berechnungen aus dem ersten Nutzendossier (Beschlussfassung vom 20.02.2014). Aufgrund oben genannter Erwägungen kann von einer maximalen Anzahl von 1.326 mit Pomalidomid behandelten Patienten mehrere Jahre nach Markteinführung ausgegangen werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die durchschnittliche Behandlungsdauer mit Pomalidomid beträgt in der realen Versorgungssituation gegenüber einer standardisierten Jahreskostenschätzung zudem nicht 13,0, sondern nur ca. 5,0 Behandlungszyklen à 28 Tage. Hieraus ergeben sich geschätzte GKV-Kosten in Höhe von 22.981.628,44 € (bei einer Behandlung von 466 Patienten) bis 65.394.075,78 € (bei einer Behandlung von 1.326 Patienten). Die durchschnittlichen Therapiekosten pro Patient reduzieren sich aufgrund der kürzeren Behandlungsdauer von 128.178,59 € (standardisierte Jahrestherapiekosten je Patient) auf 49.316,80 € (tatsächlich erwartete Kosten je Patient).

*Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

Nachfolgend sind in Tabelle 1-16 die Kosten aller laut Definition des G-BA für Patientengruppe A möglichen zielgerichteten Therapien bzw. Therapiekombinationen, sowohl als Jahrestherapiekosten pro Patient, als auch als Jahrestherapiekosten der GKV insgesamt als Spanne aufgeführt. Jahrestherapiekosten für Best Supportive Care (Patientengruppe B) sind patientenindividuell unterschiedlich und somit nicht quantifizierbar.

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (803-2.289 Patienten)
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Dexamethason als Monotherapie	Palliative Therapie maligner Tumoren	813,87	653.537,61-1.862.948,43
A	Lenalidomid+Dexamethason	Behandlung des Multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben	97.570,12	78.348.806,36-223.338.004,68
A	Bortezomib als Monotherapie	Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, Multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.	61.133,20	49.089.959,60-139.933.894,80

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (803-2.289 Patienten)
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Bortezomib+Dexamethason	Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, Multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.	49.139,23	39.458.801,69-112.479.697,47
A	Bortezomib+pegyliertes liposomales Doxorubicin	Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, Multiplem Myelom, die mindestens 1 vorangegangene Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.	145.328,48	116.698.769,44-332.656.890,72
A	Doxorubicinhydrochlorid als Monotherapie (60 mg/m <sup>2</sup> )	Fortgeschrittenes Multiples Myelom	2.842,55	2.282.567,65-6.506.596,95
A	Doxorubicinhydrochlorid als Monotherapie (75 mg/m <sup>2</sup> )	Fortgeschrittenes Multiples Myelom	3.262,51	2.619.715,23-7.467.656,49
A	Vincristin als Monotherapie	Behandlung von Multiplem Myelom	3.277,04	2.631.463,12-7.501.144,56
A	Cyclophosphamid+Prednison	Remissionsinduktion bei Plasmozytomen (auch in Kombination mit Prednison)	1.951,56	1.567.102,68-4.467.120,84
A	Melphalan+Prednison (6-wöchiger Zyklus)	Multiples Myelom	1.249,06	1.002.995,18-2.859.098,34
A	Melphalan+Prednison (4-wöchiger Zyklus)	Multiples Myelom	1.733,73	1.392.185,19-3.968.507,97
A	Interferon alfa-2b	Als Erhaltungstherapie bei Patienten, die nach einer initialen Induktionschemotherapie eine objektive Remission erreichten (mehr als 50 %-ige Reduktion des Myelom-Proteins).	11.453,07	9.196.815,21-26.216.077,23
A	Best Supportive Care	Diejenige Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.	patientenindividuell unterschiedlich und damit nicht quantifizierbar	
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung				



## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

Celgene gewährleistet, dass ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem vorhanden ist, welches gemäß den Verpflichtungen, die sich aus dem Pharmakovigilanzplan ergeben, eine fortlaufende Überwachung und Kontrolle des Arzneimittels sicherstellt. Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Folgende Punkte sind zu beachten:

- Einhalten aller Bedingungen/Durchführung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms
- Abgabe von Informationsmaterialien an die Angehörigen der Heilberufe; die finalen Texte/Inhalte sind mit den zuständigen Behörden abzustimmen
- Implementierung eines national kontrollierten Distributionssystems
- Einleitung und Überwachung der Therapie unter Aufsicht von Ärzten, die in der Behandlung des Multiplen Myeloms erfahren sind
- Aufklärung der Patienten über das teratogene Risiko und die erforderlichen Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen
- Aufklärung der Patienten,
  - Pomalidomid niemals an andere Personen weiterzugeben und nicht verbrauchte Kapseln am Ende der Therapie an ihren Apotheker zurückzugeben
  - während und sieben Tage nach Beendigung der Therapie kein Blut, keinen Samen bzw. Sperma zu spenden.
- Absetzen bei Fortschreiten der Erkrankung
- Verschreibung auf Sonderrezept (T-Rezept) und Einhaltung der hierfür vorgeschriebenen Modalitäten
- Dokumentation von Erwerb und Abgabe in Apotheken
- Kein Inverkehrbringen durch Versandhandel

### Gegenanzeigen

- Schwangerschaft
- Gebärfähige Frauen (Ausnahme: Einhaltung des Schwangerschaftsverhütungsprogramms)
- Männliche Patienten, die die erforderlichen Empfängnisverhütungsmaßnahmen nicht einhalten können oder wollen
- Überempfindlichkeit gegen Pomalidomid oder einen der sonstigen Bestandteile
- Schwerwiegende allergische Reaktionen in Zusammenhang mit der Gabe von Thalidomid oder Lenalidomid

### Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

- Entscheidung über Unterbrechung des Stillens oder der Arzneimittelgabe unter Berücksichtigung der Bedeutung des Arzneimittels
- Überwachung der Patienten
  - mit eingeschränkter Nierenfunktion oder eingeschränkter Leberfunktion
  - auf hämatologische Nebenwirkungen; Erstellung des kompletten Blutbildes zu Therapiebeginn, in den ersten acht Wochen wöchentlich und im Anschluss monatlich; gegebenenfalls unterstützende Gabe von Blutprodukten und/oder Wachstumsfaktoren
  - mit Risikofaktoren für Thromboembolien; Minimierung aller beeinflussbarer Risikofaktoren. Eine Therapie mit Antikoagulantien wird empfohlen. Erythropoetische Mittel sollten mit Vorsicht angewendet werden
  - mit hoher Tumorlast vor Therapiebeginn (Tumorlyse-Syndrom)
- Vorsicht bei Behandlung von Patienten mit vorbestehender peripherer Neuropathie  $\geq$  Grad 2 oder signifikanter kardialer Dysfunktion
- Untersuchung der Patienten vor und während der Therapie mit Pomalidomid auf sekundäre Primärmalignome; gegebenenfalls Einleitung einer Therapie

### Wechselwirkungen

- Engmaschige Überwachung der Patienten auf Nebenwirkungen bei gleichzeitiger Gabe starker CYP1A2-Inhibitoren
- Engmaschige Überwachung der Warfarinkonzentration

### Dosisanpassungen

- Gegebenenfalls sind bei Auftreten unerwünschter Ereignisse Dosisanpassungen von Pomalidomid oder Dexamethason vorzunehmen

### Weitere Hinweise

- Einnahme unzerteilt, jeden Tag etwa zur gleichen Zeit; vergessene Dosen sind nicht nachzuholen
- Vermeiden von Situationen, in denen Schwindel oder Verwirrtheit problematisch sein könnten