

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pomalidomid (IMNOVID®)

Celgene GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 06.06.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	28
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	32

Tabellenverzeichnis

	Seite
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	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-9: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene.....	18
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	28
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	28
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	29
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	30

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der Kurve (Area under the Curve)
bzw.	Beziehungsweise
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP1A	Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A
DRd	Daratumumab+Lenalidomid+Dexamethason
DVd	Daratumumab+Bortezomib+Dexamethason
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ERd	Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life
IL	Interleukin
IMiD®	Immunmodulierende Substanz (Immunomodulatory Drug)
IMWG	International Myeloma Working Group
inkl.	Inklusive
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRAC	Independent Response Adjudication Committee
ITT	Intention-to-Treat
Kd	Carfilzomib+Dexamethason
KI	Konfidenzintervall
KRd	Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason
MCID	Minimal Clinically Important Difference
n. b.	Nicht berechenbar
n. e.	Nicht erreicht

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ORR	Gesamtansprechen (Overall Response Rate)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
PVd	Pomalidomid+Bortezomib+Dexamethason
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire Core 30
QLQ-MY20	Quality of Life Questionnaire Multiple Myeloma Module 20
Rd	Lenalidomid+Dexamethason
RR	Relatives Risiko (Risk Ratio)
sCR	Stringentes komplettes Ansprechen (stringent Complete Response)
SGB	Sozialgesetzbuch
SPM	Sekundäres Primärmalignom
TTNT	Zeit bis zur nachfolgenden Myelom-Therapie (Time-to-Next-Treatment)
u. a.	Unter anderem
Vd	Bortezomib+Dexamethason
VDoxo	Bortezomib+pegyliertes, liposomales Doxorubicin
VGPR	Sehr gutes partielles Ansprechen (Very Good Partial Response)
vs.	Versus
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Name:	Esther MacDonald
Position:	Senior Manager Market Access
Adresse:	Joseph-Wild-Straße 20 81829 München Deutschland
Telefon:	+49 (0) 89 451519249
Fax:	+49 (0) 89 451519019
E-Mail:	emacdonald@celgene.com Bitte eine Kopie senden an: sbriswalter@celgene.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Celgene Europe B.V.
Anschrift:	Winthontlaan 6 N 3526 KV Utrecht Niederlande

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

Wirkstoff:	Pomalidomid
Handelsname:	IMNOVID®
ATC-Code:	L04AX06
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 einzunehmende, immunmodulierende Substanz (IMiD®) zur Behandlung des Multiplen Myeloms nach Vorbehandlung mit Lenalidomid bzw. mit Lenalidomid und Bortezomib. Der vielfältige Wirkmechanismus von Pomalidomid beruht dabei maßgeblich auf der direkten tumoriziden Wirkung gegen die Myelomzellen, der Hemmung der durch die Stromazellen vermittelten Unterstützung des Tumorzellwachstums sowie der immunmodulierenden Wirkung.

Die direkte tumorizide Wirkung von Pomalidomid entsteht durch die Regulation verschiedener Onkogene und Tumorsuppressorgene, die zum Wachstumsstopp und zur Apoptose der malignen Plasmazellen führen. Zudem hemmt Pomalidomid die für Wachstum und Überleben des Tumors förderliche Wechselwirkung der Myelomzellen mit der Stromazellen Umgebung sowie die Osteoklastogenese und die Angiogenese. Die immunmodulierende Wirkung erfolgt über verschiedene Mechanismen, wobei das Protein Cereblon eine wichtige Rolle spielt. So stimuliert Pomalidomid u. a. T-Zellen, natürliche Killerzellen und dendritische Zellen, hemmt immunsuppressive regulatorische T-Zellen und verstärkt die Produktion antitumorale sowie proinflammatorischer Zytokine.

Der Wirkmechanismus von Pomalidomid unterscheidet sich maßgeblich von den anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffklassen, wie Proteasominhibitoren oder monoklonalen Antikörpern. Proteasominhibitoren wie Bortezomib haben zwar auch eine antitumorale Wirkung, die Erhöhung der Immunzell-vermittelten Tumortoxizität sowie die Förderung von Immunzellaktivierung und -proliferation bei gleichzeitiger Steigerung der Produktion von immunologischen Effektormolekülen (z. B. Interferon- γ , Interleukin (IL)-2) ist als Wirkmechanismus in dieser Form jedoch nur den IMiDs® zu eigen.

Das Wirkprofil von Pomalidomid unterscheidet sich zudem von den IMiDs[®] Thalidomid und Lenalidomid. Im Vergleich zu Lenalidomid weist Pomalidomid eine andersartige Bindungskinetik für Cereblon auf, die mit einer verstärkten Degradation der Transkriptionsfaktoren Ikaros und Aiolos, einer schnelleren Herabregulation von c-Myc und Interferon Regulatory Factor-4 und einer stärker ausgeprägten Zytotoxizität einhergeht. Die immunmodulierende Wirkung von Pomalidomid und Lenalidomid unterscheidet sich ebenfalls: Zum einen inhibiert Pomalidomid IL-6 stärker als Lenalidomid, zum anderen induziert es IL-2, -5, -10 und Interferon- γ deutlich effektiver.

Angesichts des zunehmenden Einsatzes von Lenalidomid in frühen Therapielinien des Multiplen Myeloms ist hervorzuheben, dass die beschriebenen Wirkmechanismen von Pomalidomid trotz der strukturellen Verwandtschaft zu Lenalidomid auch direkt nach der Therapie mit Lenalidomid und im Kontext einer Lenalidomid-Refraktärität effektiv sind.

Die pivotale Studie MM-007 ist die erste Phase III-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit einer Dreifach-Kombinationstherapie aus IMiD[®], Proteasominhibitor und Dexamethason umfangreich in Patienten mit einer Lenalidomid-Vorbehandlung bzw. -Refraktärität untersuchte und bestätigte. Durch die Kombination von Pomalidomid mit Bortezomib und Dexamethason im neuen Anwendungsgebiet wurden sowohl die Wirkung von Pomalidomid bei Lenalidomid-Refraktärität sowie die synergistischen, sich potenzierenden tumoriziden Effekte aus einem IMiD[®] und Proteasominhibitor in dieser Dreifach-Kombinationstherapie ausgenutzt, um so eine möglichst optimale tumorizide Wirkung zu erzielen.

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 ^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.	13.05.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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
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.	05.08.2013
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie, darunter Lenalidomid	Bortezomib+pegyliertes, liposomales Doxorubicin (VDoxo) oder Bortezomib+Dexamethason (Vd)^b oder Lenalidomid+Dexamethason (Rd) oder Elotuzumab+Lenalidomid+Dexamethason (ERd) oder Carfilzomib+Lenalidomid+Dexamethason (KRd) oder Carfilzomib+Dexamethason (Kd) oder Daratumumab+Lenalidomid+Dexamethason (DRd) oder Daratumumab+Bortezomib+Dexamethason (DVd)
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogene zVT. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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

Zum neuen Anwendungsgebiet von Pomalidomid in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (PVd) fand am 26.02.2018 unter der Vorgangsnummer 2017-B-290 ein Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In dem Beratungsgespräch vom 26.02.2018 hat der G-BA folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das neue Anwendungsgebiet von Pomalidomid festgelegt:

- Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin (VDoxo)
oder
- Bortezomib in Kombination mit Dexamethason (Vd)
oder
- Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason (Rd)
oder
- Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (ERd)
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (KRd)
oder
- Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason (Kd)
oder
- Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason (DRd)
oder
- Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason (DVd)

Der zVT-Festlegung des G-BA wird im vorliegenden Dossier gefolgt. Wenn mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig sind, kann der Zusatznutzen gemäß § 6 Absatz 2a der AM-NutzenV gegenüber jeder dieser Therapien nachgewiesen werden. Die in der relevanten Zulassungsstudie MM-007 verwendete Vergleichstherapie, Bortezomib in Kombination mit Dexamethason, welche im vorliegenden Dossier zur Ableitung des medizinischen Zusatznutzens verwendet wird, ist eine der gleichermaßen zweckmäßigen Alternativen der vom G-BA benannten zVT im neuen Anwendungsgebiet von Pomalidomid. Durch die herangezogene Studie MM-007 wird somit die festgelegte zVT adäquat abgebildet.

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)

Für die Aussagen zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet wurde die randomisierte, kontrollierte, offene Phase III-Studie MM-007 herangezogen, die die Dreifach-Kombinationstherapie aus Pomalidomid, Bortezomib und Dexamethason (PVd) mit der Zweifach-Kombinationstherapie aus Bortezomib und Dexamethason (Vd) vergleicht. Das Design der Studie MM-007 war speziell auf Lenalidomid-vorbehandelte bzw. -refraktäre Myelom-Patienten ausgerichtet. Dies ist eine wachsende Patientenpopulation, die in den aktuellen klinischen Phase III-Studien zum frühen Rezidiv des Multiplen Myeloms aufgrund der raschen Entwicklung der Therapielandschaft nicht in einem dem jetzigen klinischen Alltag entsprechenden Umfang repräsentiert war. Folglich steht für diese Patienten kein ausreichend geprüftes Therapieregime zur Verfügung, welches deren therapeutischen Bedarf adäquat adressiert. Um diesen therapeutischen Bedarf zu adressieren, wurden in die Studie MM-007 ausschließlich Patienten eingeschlossen, die bereits eine Behandlung mit einem Lenalidomid-haltigen Therapieregime erhalten hatten. Insgesamt wiesen 69,9 % der Studienteilnehmer eine Lenalidomid-Refraktärität auf (PVd vs. Vd: 71,2 vs. 68,7 %).

Für die Studie MM-007 lagen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung der präspezifizierte 1. Datenschnitt vom 26.10.2017 und der im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte 2. Datenschnitt vom 15.09.2018 vor. Bei Verfügbarkeit beider Datenschnitte erfolgte die Bewertung des Zusatznutzens von Pomalidomid anhand des Datenschnitts mit dem geringeren Verzerrungspotenzial für den jeweiligen Endpunkt.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein numerischer Vorteil von PVd im Hazard Ratio (HR [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,91 [0,70; 1,18]; p-Wert = 0,894) mit einem absoluten Vorteil im medianen Gesamtüberleben von 10 Monaten (PVd vs. Vd: 40,5 vs. 30,5 Monate) in der Hauptanalyse der ITT-(Intention-to-Treat)-Population zum 2. Datenschnitt. Dieser Vorteil von PVd gegenüber Vd ergab sich ebenfalls in den Überlebensraten (12-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 75,9 vs. 75,2 %; 24-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 60,8 vs. 57,7 %; 36-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 52,2 vs. 42,0 %). Da die der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapien das Ergebnis verzerrten, erfolgte in der explorativen Analyse eine Adjustierung mithilfe des Two-Stage-Modells nach dem Ansatz von Latimer.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Studienteilnehmer des Vd-Arms wurden zum 2. Datenschnitt nicht nur häufiger mit mindestens einer der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapie behandelt, die Behandlung erfolgte auch früher als im PVd-Arm (Time-To-Next-Treatment, TTNT - PVd vs. Vd: 19,1 vs. 8,5 Monate; HR [95 %-KI]: 0,47 [0,37; 0,58]; p-Wert < 0,001). Nach Adjustierung war für das Gesamtüberleben mit einem HR von 0,66 und einem mehr als doppelt so langen medianen Gesamtüberleben (PVd vs. Vd: 34,4 vs. 15,0 Monate) ein statistisch signifikanter Vorteil von PVd gegenüber Vd feststellbar (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,51; 0,86]; p-Wert = 0,002). Der Vorteil von PVd gegenüber Vd zeichnete sich ebenfalls in den Überlebensraten ab (12-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 71,8 vs. 54,7 %; 24-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 56,0 vs. 44,1 %; 36-Monats-Überlebensrate [PVd vs. Vd]: 49,1 vs. 39,7 %).

Das mediane Progressionsfreie Überleben betrug auf Basis der IRAC (Independent Response Adjudication Committee)-Bewertung gemäß IMWG (International Myeloma Working Group)-Kriterien 11,2 Monate im PVd-Arm und 7,1 Monate im Vd-Arm in der Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt. Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod wurde durch eine Therapie mit PVd im Vergleich zu Vd statistisch signifikant um 39 % gesenkt (HR [95 %-KI]: 0,61 [0,49; 0,77]; p-Wert < 0,0001). Der signifikante Vorteil von PVd beim Progressionsfreien Überleben äußerte sich zudem in einem längeren Progressionsfreien Überleben bis zur zweiten objektiven Progression oder Tod zum 1. Datenschnitt (Progression-free Survival 2, PFS2 - PVd vs. Vd: 22,4 vs. 17,0 Monate; HR [95 %-KI]: 0,76 [0,59; 0,99]; p-Wert < 0,041) und zeigte sich trotz der Verzerrung, die durch die nachfolgenden Myelom-Therapien hervorgerufen wurde. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen zum Progressionsfreien Überleben sind konsistent zur Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt.

Die mediane Zeit bis zur Progression auf Basis der IRAC-Bewertung gemäß IMWG-Kriterien war mit 13,1 Monaten im PVd-Arm gegenüber 7,8 Monaten im Vd-Arm in der Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt verlängert. Die Risikoreduktion für das Eintreten einer Progression betrug 43 % und war statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,45; 0,72]; p-Wert < 0,001). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse sind konsistent zur Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt.

Das Gesamtansprechen auf Basis der IRAC-Bewertung gemäß IMWG-Kriterien war im PVd-Arm mit 82,2 % der Studienteilnehmer signifikant höher als im Vd-Arm mit 50,0 % der Studienteilnehmer (Relatives Risiko (RR) [95 %-KI]: 1,57 [1,39; 1,77]; p-Wert < 0,001) in der Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt. Die Studienteilnehmer im PVd-Arm sprachen zudem statistisch signifikant schneller auf die Therapie an als diejenigen im Vd-Arm (PVd vs. Vd: 0,9 vs. 1,4 Monate; p-Wert < 0,001). Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 13,7 Monate im PVd-Arm gegenüber 10,9 Monaten im Vd-Arm. Es zeigte sich eine numerische Verlängerung der Dauer des Ansprechens durch die Behandlung mit PVd (HR [95 %-KI]: 0,76 [0,56; 1,02]; p-Wert = 0,064). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind konsistent zur Hauptanalyse zum 1. Datenschnitt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Hauptanalyse der Symptomatik anhand der Symptomskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 (European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life Questionnaire Core 30 und -Multiple Myeloma Module 20) zeigte mit einer klinischen Relevanzschwelle (MCID, Minimal Clinically Important Difference) von zehn Punkten zum 1. Datenschnitt bei keiner der elf Symptomskalen einen statistisch signifikanten Unterschied, mit der Ausnahme Obstipation, wobei es sich um einen geringfügigen Nachteil gemäß den Methoden des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) handelt. Die Ergebnisse der ergänzenden Area under the Curve-Analysen (AUC-Analysen) sind konsistent zur Hauptanalyse.

Die Hauptanalyse der Funktionsskalen der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und -MY20 zeigte zum 1. Datenschnitt bei einer MCID von zehn Punkten in der Studie MM-007 zwischen den beiden Studienarmen in keiner der acht Skalen einen statistisch signifikanten Unterschied für die Zeit bis zur Verschlechterung der einzelnen Kategorien. In der ergänzenden AUC-Analyse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen, mit Ausnahme der Skala Emotionale Funktion. Für die Skala Emotionale Funktion trat ein Unterschied zwischen den Studienarmen zuungunsten von PVd auf (Standardisierte mittlere Differenz [95 %-KI]: -0,20 [-0,39; -0,01]; p-Wert = 0,039). Die klinische Relevanz kann jedoch ausgeschlossen werden, da das 95 %-KI der standardisierten mittleren Differenz nach Hedges' g den Schwellenwert von -0,2 nicht vollständig überschreitet.

In Anbetracht der Tatsache, dass es sich um einen Vergleich einer Dreifach-Kombinationstherapie mit einer Zweifach-Kombinationstherapie handelt, ist eine vergleichbare Symptomatik sowie Lebensqualität als positiv hervorzuheben.

In der Nutzendimension Nebenwirkungen zeigte sich in der Hauptanalyse, der expositionszeit-adjustierten Inzidenzrate, zum 2. Datenschnitt zwischen PVd und Vd kein statistisch signifikanter Unterschied bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, den sekundären Primärmalignomen sowie bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch oder Tod führten. Für die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse wurde für Thrombozytopenie ein statistisch signifikanter Vorteil von PVd gegenüber Vd festgestellt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von PVd zeigte sich für Neutropenien, venöse thromboembolische Ereignisse und Katarakt. Bei dem Vergleich der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE \geq Grad 3 (Common Terminology Criteria for Adverse Events \geq Grad 3) zeigte sich zwar ein Unterschied zuungunsten von PVd, jedoch sowohl Vor- als auch Nachteile auf Preferred Term (PT)-Ebene für Ereignisse, die mindestens in einem der Studienarme mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % auftraten. Für Thrombozytopenie und Anämie wurde ein statistisch signifikanter Vorteil von PVd gegenüber Vd festgestellt. Zwischen den Behandlungsgruppen wurde auf PT-Ebene ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von PVd für Neutropenien beobachtet, die allerdings mit entsprechenden Maßnahmen gut handhabbar sind. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die mindestens in einem der Studienarme mit einer Häufigkeit von mindestens 2 % auftraten, wurde für die Allgemeine Gesundheitsverschlechterung ein statistisch signifikanter Vorteil von PVd gegenüber Vd nachgewiesen. Insgesamt waren die unerwünschten Ereignisse durch

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

geeignete Maßnahmen handhabbar und mit den bekannten Sicherheitsprofilen der Wirkstoffe weitestgehend übereinstimmend. Zudem ergab sich keine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität im PVd-Arm im Vergleich zum Vd-Arm. Bei der ergänzenden Time-to-Event-Analyse zeigte sich zum 2. Datenschnitt zusätzlich zur Hauptanalyse für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse und für Herzrhythmusstörung als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von PVd. Zudem ergab sich für das Ereignis Thrombozytopenie als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse, Thrombozytopenie und Anämie auf PT-Ebene für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE \geq Grad 3, die in mindestens einem der Studienarme mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % auftraten, sowie Allgemeine Gesundheitsverschlechterung auf PT-Ebene für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, die in mindestens einem der Studienarme mit einer Häufigkeit von mindestens 2 % auftraten, kein statistisch signifikanter Unterschied. Da die Time-to-Event-Analyse nur die Dauer bis zum Auftreten des ersten Ereignisses untersucht und die Tatsache vernachlässigt, dass das Ereignis auch im Verlauf der Studie wieder auftreten kann, sollte das Ergebnis der Analyse mit Vorsicht interpretiert werden. Daher werden die Ergebnisse nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben keine Anzeichen für einen unterschiedlichen Behandlungseffekt in den Subgruppen. Somit besteht der Zusatznutzen von PVd für die Gesamtpopulation ohne Einschränkung durch etwaige Effektmodifikatoren.

Geben Sie in Tabelle 1-8 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 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie, darunter Lenalidomid	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet für erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben, liegt die Studie MM-007 zugrunde. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie der Evidenzstufe Ib mit hoher Ergebnissicherheit, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde. Die Studie MM-007 entspricht den Kriterien für eine adäquate Studie zum Hinweis eines Zusatznutzens gemäß den Methoden des IQWiG.

Zusammengefasst bewirkt die Hinzunahme von Pomalidomid zur Kombination aus Bortezomib und Dexamethason bei Lenalidomid-vorbehandelten erwachsenen Myelom-Patienten gemäß den Ergebnissen der Studie MM-007:

- Ein signifikant verlängertes **Gesamtüberleben** – nach Adjustierung für der Studienmedikation nachfolgende Myelom-Therapien (Two-Stage-Modell: 34,4 vs. 15,0 Monate, HR [95 %-KI]: 0,66 [0,51; 0,86])
- Eine langanhaltende Krankheitsfreiheit gekennzeichnet durch ein signifikant verlängertes **Progressionsfreies Überleben** (11,2 vs. 7,1 Monate, HR [95 %-KI]: 0,61 [0,49; 0,77]) sowie eine signifikant verlängerte **Zeit bis zur Progression** (13,1 vs. 7,8 Monate, HR [95 %-KI]: 0,57 [0,45; 0,72])
- Eine signifikant höhere **Gesamtansprechrates** (ORR: 82,2 vs. 50,0 %, RR [95 %-KI]: 1,57 [1,39; 1,77])
- Eine zwischen den Behandlungsarmen vergleichbare **krankheitsbezogene Symptomatik**
- Eine zwischen den Behandlungsarmen vergleichbare **gesundheitsbezogene Lebensqualität**
- **Unerwünschte Ereignisse**, die durch geeignete Maßnahmen handhabbar sind sowie als mit den bekannten Sicherheitsprofilen der Wirkstoffe weitestgehend übereinstimmend eingestuft werden

Die Ableitung des medizinischen Zusatznutzens je herangezogenem patientenrelevanten Endpunkt sowie die zugrunde liegenden Studienergebnisse der Studie MM-007 sind in Tabelle 1-9 zusammengefasst.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunkt ^a	Anzahl Teilnehmer n ^b (%) / N ^c	Ergebnisse PVd vs. Vd	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatz- nutzens ^d
Mortalität			
Gesamtüberleben			
1. Datenschnitt ^e	PVd: 87 (31,0)/281 Vd: 89 (32,0)/278	Monate (Median): n. e. vs. 31,24 HR [95 %-KI]: 0,98 [0,73; 1,32] p-Wert = 0,894	Hinweis auf einen nicht quantifizier- baren Zusatznutzen
2. Datenschnitt ^e	PVd: 116 (41,3)/281 Vd: 126 (45,3)/278	Monate (Median): 40,54 vs. 30,46 HR [95 %-KI]: 0,91 [0,70; 1,18] p-Wert = 0,476	
Gesamtüberleben adjustiert mittels Two-Stage-Modell			
1. Datenschnitt ^e	PVd: 87 (31,0)/281 Vd: 89 (32,0)/278	Monate (Median): n. e. vs. 30,75 HR [95 %-KI]: 0,74 [0,54; 1,00] p-Wert = 0,050	
2. Datenschnitt ^e	PVd: 116 (41,3)/281 Vd: 126 (45,3)/278	Monate (Median): 34,44 vs. 14,96 HR [95 %-KI]: 0,66 [0,51; 0,86] p-Wert = 0,002	
Morbidität			
Progressionsfreies Überleben			
1. Datenschnitt ^e (IRAC-Bewertung, IMWG-Kriterien)	PVd: 154 (54,8)/281 Vd: 162 (58,3)/278	Monate (Median): 11,20 vs. 7,10 HR [95 %-KI]: 0,61 [0,49; 0,77] p-Wert < 0,0001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
2. Datenschnitt ^e (Prüfarzt-Bewertung, IMWG-Kriterien)	PVd: 188 (66,9)/281 Vd: 198 (71,2)/278	Monate (Median): 11,70 vs. 6,87 HR [95 %-KI]: 0,58 [0,47; 0,71] p-Wert < 0,001	
Zeit bis zur Progression			
1. Datenschnitt ^e (IRAC-Bewertung, IMWG-Kriterien)	PVd: 136 (48,4)/281 Vd: 150 (54,0)/278	Monate (Median): 13,14 vs. 7,79 HR [95 %-KI]: 0,57 [0,45; 0,72] p-Wert < 0,001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
2. Datenschnitt ^e (Prüfarzt-Bewertung, IMWG-Kriterien)	PVd: 167 (59,4)/281 Vd: 190 (68,3)/278	Monate (Median): 13,60 vs. 7,03 HR [95 %-KI]: 0,53 [0,43; 0,66] p-Wert < 0,001	
Gesamtansprechen^f			
1. Datenschnitt ^e (IRAC-Bewertung, IMWG-Kriterien)	PVd: 231 (82,2)/281 Vd: 139 (50,0)/278	RR [95 %-KI]: 1,57 [1,39; 1,77] Reverses RR [95 %-KI]: 0,64 [0,56; 0,72] p-Wert < 0,001	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ^g
2. Datenschnitt ^e (Prüfarzt-Bewertung, IMWG-Kriterien)	PVd: 229 (81,5)/281 Vd: 127 (45,7)/278	RR [95 %-KI]: 1,62 [1,42; 1,83] p-Wert < 0,001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ^a	Anzahl Teilnehmer n ^b (%) / N ^c	Ergebnisse PVd vs. Vd	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatz- nutzens ^d
Symptomatik - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MCID ≥ 10)			
EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt ^e)			
Fatigue	PVd: 204 (85,0)/240 Vd: 156 (74,6)/209	Monate (Median): 1,6 vs. 1,7 HR [95 %-KI]: 1,13 [0,92; 1,40] p-Wert = 0,2406	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	PVd: 111 (46,3)/240 Vd: 76 (36,4)/209	Monate (Median): 10,6 vs. 13,9 HR [95 %-KI]: 1,05 [0,78; 1,41] p-Wert = 0,7327	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Schmerz	PVd: 157 (65,4)/240 Vd: 120 (57,4)/209	Monate (Median): 3,6 vs. 3,4 HR [95 %-KI]: 0,97 [0,76; 1,23] p-Wert = 0,7823	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Dyspnoe	PVd: 156 (65,0)/240 Vd: 111 (53,1)/209	Monate (Median): 3,5 vs. 3,5 HR [95 %-KI]: 1,14 [0,89; 1,45] p-Wert = 0,3104	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Insomnie	PVd: 144 (60,0)/240 Vd: 113 (54,1)/209	Monate (Median): 4,5 vs. 3,5 HR [95 %-KI]: 0,94 [0,73; 1,20] p-Wert = 0,5976	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Appetitlosigkeit	PVd: 144 (60,3)/239 Vd: 94 (45,0)/209	Monate (Median): 4,8 vs. 6,5 HR [95 %-KI]: 1,21 [0,93; 1,58] p-Wert = 0,1524	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Obstipation	PVd: 154 (64,2)/240 Vd: 108 (51,7)/209	Monate (Median): 2,9 vs. 3,7 HR [95 %-KI]: 1,32 [1,03; 1,69] Reverses HR [95 %-KI]: 0,76 [0,59; 0,97] p-Wert = 0,0296	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen ^g
Diarrhö	PVd: 118 (49,4)/239 Vd: 90 (43,1)/209	Monate (Median): 9,2 vs. 6,8 HR [95 %-KI]: 0,96 [0,72; 1,26] p-Wert = 0,7516	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Finanzielle Schwierigkeiten	PVd: 91 (38,1)/239 Vd: 54 (25,8)/209	Monate (Median): 30,3 vs. 16,6 HR [95 %-KI]: 1,29 [0,92; 1,81] p-Wert = 0,1454	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-MY20 (1. Datenschnitt ^e)			
Krankheits- symptome	PVd: 123 (51,7)/238 Vd: 88 (42,5)/207	Monate (Median): 7,9 vs. 11,0 HR [95 %-KI]: 1,08 [0,82; 1,42] p-Wert = 0,5975	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Nebenwirkungen	PVd: 175 (73,5)/238 Vd: 129 (62,3)/207	Monate (Median): 3,0 vs. 3,0 HR [95 %-KI]: 1,07 [0,85; 1,35] p-Wert = 0,5483	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ^a	Anzahl Teilnehmer n ^b (%) / N ^c	Ergebnisse PVd vs. Vd	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatz- nutzens ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Funktionsskalen - Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung (MCID ≥ 10)			
EORTC QLQ-C30 (1. Datenschnitt ^e)			
Allgemeiner Gesundheitszustand	PVd: 159 (66,3)/240 Vd: 124 (59,3)/209	Monate (Median): 3,1 vs. 3,4 HR [95 %-KI]: 1,17 [0,92; 1,48] p-Wert = 0,2061	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Physische Funktion	PVd: 163 (67,9)/240 Vd: 117 (56,0)/209	Monate (Median): 3,3 vs. 3,6 HR [95 %-KI]: 1,12 [0,88; 1,42] p-Wert = 0,3650	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Rollenfunktion	PVd: 183 (76,3)/240 Vd: 141 (67,5)/209	Monate (Median): 2,8 vs. 2,6 HR [95 %-KI]: 1,00 [0,80; 1,25] p-Wert = 0,9868	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Kognitive Funktion	PVd: 156 (65,0)/240 Vd: 104 (49,8)/209	Monate (Median): 3,6 vs. 4,9 HR [95 %-KI]: 1,22 [0,95; 1,57] p-Wert = 0,1168	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Emotionale Funktion	PVd: 156 (65,0)/240 Vd: 108 (51,7)/209	Monate (Median): 4,5 vs. 5,1 HR [95 %-KI]: 1,12 [0,87; 1,43] p-Wert = 0,3709	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Soziale Funktion	PVd: 178 (74,2)/240 Vd: 131 (62,7)/209	Monate (Median): 2,8 vs. 2,8 HR [95 %-KI]: 1,12 [0,90; 1,41] p-Wert = 0,3128	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
EORTC QLQ-MY20 (1. Datenschnitt ^e)			
Zukunfts- perspektiven	PVd: 143 (60,1)/238 Vd: 108 (52,2)/207	Monate (Median): 4,9 vs. 4,4 HR [95 %-KI]: 0,98 [0,76; 1,26] p-Wert = 0,8612	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Körperbild	PVd: 131 (55,0)/238 Vd: 101 (48,8)/207	Monate (Median): 5,0 vs. 6,9 HR [95 %-KI]: 0,98 [0,75; 1,27] p-Wert = 0,8540	Kein Hinweis auf einen Zusatznutzen
Nebenwirkungen - Expositionszeitadjustierte Inzidenzrate			
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE ≥ Grad 3			
1. Datenschnitt ^e	PVd: 251 (90,3)/278 Vd: 190 (70,4)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,45 [1,20; 1,75] p-Wert < 0,001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
2. Datenschnitt ^e	PVd: 258 (92,8)/278 Vd: 193 (71,5)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,62 [1,35; 1,96] p-Wert < 0,001	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ^a	Anzahl Teilnehmer n ^b (%) / N ^c	Ergebnisse PVd vs. Vd	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatz- nutzens ^d
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse			
1. Datenschnitt ^e	PVd: 159 (57,2)/278 Vd: 114 (42,2)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,09 [0,86; 1,39] p-Wert = 0,471	Kein Hinweis auf einen größeren oder geringeren Nutzen
2. Datenschnitt ^e	PVd: 169 (60,8)/278 Vd: 116 (43,0)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,08 [0,85; 1,37] p-Wert = 0,507	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Sekundäre Primärmalignome (SPM)			
1. Datenschnitt ^e	PVd: 9 (3,2)/278 Vd: 4 (1,5)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 2,21 [0,68; 7,19] p-Wert = 0,186	Kein Hinweis auf einen größeren oder geringeren Nutzen
2. Datenschnitt ^e	PVd: 11 (4,0)/278 Vd: 6 (2,2)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,76 [0,65; 4,76] p-Wert = 0,265	
Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse			
1. Datenschnitt ^e	PVd: 80 (28,8)/278 Vd: 51 (18,9)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,15 [0,81; 1,63] p-Wert = 0,437	Kein Hinweis auf einen größeren oder geringeren Nutzen
2. Datenschnitt ^e	PVd: 83 (29,9)/278 Vd: 52 (19,3)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,12 [0,79; 1,58] p-Wert = 0,535	
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE Grad 5			
1. Datenschnitt ^e	PVd: 27 (9,7)/278 Vd: 12 (4,4)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,44 [0,73; 2,85] p-Wert = 0,294	Kein Hinweis auf einen größeren oder geringeren Nutzen
2. Datenschnitt ^e	PVd: 29 (10,4)/278 Vd: 12 (4,4)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,44 [0,73; 2,82] p-Wert = 0,292	
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse			
Thrombozytopenie			
1. Datenschnitt ^e	PVd: 102 (36,7)/278 Vd: 106 (39,3)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,59 [0,45; 0,78] p-Wert < 0,001	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
2. Datenschnitt ^e	PVd: 106 (38,1)/278 Vd: 106 (39,3)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 0,58 [0,44; 0,76] p-Wert < 0,001	
Neutropenie			
1. Datenschnitt ^e	PVd: 142 (51,1)/278 Vd: 36 (13,3)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 3,85 [2,67; 5,56] p-Wert < 0,001	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
2. Datenschnitt ^e	PVd: 156 (56,1)/278 Vd: 36 (13,3)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 4,16 [2,89; 5,98] p-Wert < 0,001	
Herzrhythmusstörung			
1. Datenschnitt ^e	PVd: 44 (15,8)/278 Vd: 16 (5,9)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,84 [1,04; 3,26] p-Wert = 0,037	Kein Hinweis auf einen größeren oder geringeren Nutzen
2. Datenschnitt ^e	PVd: 46 (16,5)/278 Vd: 17 (6,3)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 1,67 [0,96; 2,91] p-Wert = 0,072	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt ^a	Anzahl Teilnehmer n ^b (%) / N ^c	Ergebnisse PVd vs. Vd	Aussagekraft und Ausmaß des Zusatz- nutzens ^d
Venöses thromboembolisches Ereignis			
1. Datenschnitt ^e	PVd: 32 (11,5)/278 Vd: 7 (2,6)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 3,05 [1,34; 6,92] p-Wert = 0,008	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
2. Datenschnitt ^e	PVd: 32 (11,5)/278 Vd: 7 (2,6)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 2,85 [1,26; 6,47] p-Wert = 0,012	
Katarakt			
1. Datenschnitt ^e	PVd: 10 (3,6)/278 Vd: 0 (0,0)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: n. b. [n. b.; n. b.] p-Wert = n. b.	Hinweis auf einen geringeren Nutzen
2. Datenschnitt ^e	PVd: 18 (6,5)/278 Vd: 2 (0,7)/270	Rate Ratio [95 %-KI]: 5,58 [1,29; 24,11] p-Wert = 0,022	
Verbleibende unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (siehe Modul 4 A, Tabelle 4-42)			Kein Hinweis auf einen größeren oder geringeren Nutzen
<p>a: Die Ergebnisse der unterstützenden Analysen sind kursiv dargestellt. Diese werden nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>b: Anzahl Studienteilnehmer mit einem Ereignis.</p> <p>c: Anzahl analysierter Studienteilnehmer. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben, Zeit bis zur Progression und Gesamtansprechen handelt es sich um die ITT-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer umfasst. Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden in der HRQoL-Evaluable-Population analysiert, die alle Studienteilnehmer der ITT-Population beinhaltet, die eine Erhebung zur Baseline (Zyklus 1, Tag 1) und mindestens einen Wert im Studienverlauf (Post-Baseline) aufwiesen. Die Analyse der Endpunkte der Nebenwirkungen erfolgte innerhalb der Safety-Population, die alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten, umfasst.</p> <p>d: Die Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens erfolgt basierend auf den Schwellenwerten gemäß IQWiG Allgemeine Methoden Version 5.0.</p> <p>e: Der präspezifizierte 1. Datenschnitt erfolgte zum 26.10.2017. Im Rahmen der Zulassungserweiterung des zu bewertenden Arzneimittels erfolgte zum 15.09.2018 ein nicht präspezifizierter 2. Datenschnitt.</p> <p>f: Gesamtansprechen (ORR) gemäß IMWG-Kriterien definiert als ORR: \geq PR (sCR+CR+VGPR+PR).</p> <p>g: Feststellung des Ausmaßes des Zusatznutzens basierend auf den transformierten Effektschätzern (Kehrwert).</p> <p>Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Gesamtschau Mortalität

In der Gesamtschau zeigten die Ergebnisse der Hauptanalyse in der ITT-Population beim Endpunkt Gesamtüberleben zum 2. Datenschnitt einen numerischen Vorteil der PVd-Behandlung im HR mit einem absoluten Vorteil im medianen Gesamtüberleben von 10 Monaten. Da die der Studienmedikation nachfolgenden Myelom-Therapien das Ergebnis der Hauptanalyse in der ITT-Population verzerrten, erfolgte in der explorativen Analyse eine Adjustierung mithilfe des Two-Stage-Modells nach dem Ansatz von Latimer. Nach Adjustierung war für das Gesamtüberleben mit einem HR von 0,66 und einem mehr als doppelt so langen medianen Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Vorteil für die Lenalidomid-vorbehandelten Myelom-Patienten unter PVd-Behandlung gegenüber den Patienten unter Vd-Behandlung feststellbar. Der Vorteil von PVd gegenüber Vd zeichnete sich ebenfalls in den Überlebensraten ab.

Grundsätzlich liegt aus Sicht von Celgene eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, insbesondere im Sinne einer moderaten Verlängerung der Lebensdauer, vor. Adjustierungen werden im G-BA jedoch kontrovers diskutiert und auch das IQWiG sieht hier Unsicherheiten in der Interpretation der Ergebnisse. Da die Abschätzung der Effektstärke mit Unsicherheiten behaftet ist, wird dies bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von PVd gegenüber Vd berücksichtigt und in der Nutzendimension Mortalität ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von PVd im Vergleich zur zVT abgeleitet.

Gesamtschau Morbidität

Die Behandlung von Lenalidomid-vorbehandelten Myelom-Patienten mit PVd geht gegenüber Vd mit einer signifikanten Verlängerung des Progressionsfreien Überlebens einher. Der Vorteil von PVd zeigte sich ebenfalls durch einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von PVd in der Zeit bis zur Progression. Darüber hinaus wurde gegenüber Vd eine signifikante Verbesserung des Gesamtansprechens beobachtet. Gleichzeitig wies der PVd-Arm eine mit dem Vd-Arm vergleichbare krankheitsbezogene Symptomatik auf, trotz der dritten Therapiekomponente im PVd-Arm.

Grundsätzlich liegt aus Sicht von Celgene eine gegenüber der zVT bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vor. Um jedoch der kontroversen Diskussion im G-BA zu den Endpunkten der Progression und des Ansprechens Rechnung zu tragen, wird mit einem teils beträchtlichen, teils erheblichen Zusatznutzen in den Einzelendpunkten bei Abwesenheit von relevanten Nachteilen in den Symptomen in der Nutzendimension Morbidität ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von PVd im Vergleich zur zVT abgeleitet.

Gesamtschau Lebensqualität

Die Ergebnisse der anhand der Funktionsskalen von EORTC-QLQ C30 und -MY20 erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten auch nach Hinzunahme von Pomalidomid zu Vd eine zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbare gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Hinsichtlich der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** von PVd im Vergleich zur zVT ableiten, was in Anbetracht der Tatsache, dass es sich um einen Vergleich einer Dreifach-Kombinationstherapie mit einer Zweifach-Kombinationstherapie handelt, als positiv hervorzuheben ist.

Gesamtschau Nebenwirkungen

In der Nutzendimension Nebenwirkungen zeigte sich bei der Behandlung von Lenalidomid-vorbehandelten Myelom-Patienten mit der Dreifach-Kombinationstherapie PVd gegenüber Vd kein statistisch signifikanter Unterschied bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, den sekundären Primärmalignomen sowie bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch oder Tod führten. Der Vergleich der unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse, der unerwünschten Ereignisse mit CTCAE \geq Grad 3, die in mindestens einem der Studienarme mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % auftraten sowie der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die in mindestens einem der Studienarme mit einer Häufigkeit von mindestens 2 % auftraten, zeigte sowohl Vor- als auch Nachteile. Es trat keine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität im PVd-Arm im Vergleich zum Vd-Arm auf. Die im PVd-Arm aufgetretenen Nebenwirkungen werden als für die Studienteilnehmer relevant, aber durch geeignete Maßnahmen handhabbar sowie als mit den bekannten Sicherheitsprofilen der Wirkstoffe weitestgehend übereinstimmend eingestuft.

Obwohl es sich bei der herangezogenen Studie MM-007 um einen Vergleich einer Dreifach-Kombinationstherapie mit einer Zweifach-Kombinationstherapie handelt, zeigte Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet im Vergleich zur zVT ein vertretbares Sicherheitsprofil mit durch geeignete Maßnahmen handhabbaren und mit den bekannten Sicherheitsprofilen der Wirkstoffe weitestgehend übereinstimmenden Nebenwirkungen. Hinsichtlich der Nutzendimension Nebenwirkungen lässt sich **kein Hinweis auf einen größeren oder geringeren Nutzen** von PVd im Vergleich zur zVT ableiten.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet liegt die Studie MM-007 zugrunde. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie der Evidenzstufe Ib mit hoher Ergebnissicherheit, deren Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft wurde. Die Studie MM-007 entspricht den Kriterien für eine adäquate Studie zum Hinweis eines Zusatznutzens gemäß den Methoden des IQWiG.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Aufgrund der bedeutsamen Vorteile von PVd gegenüber Vd in der Nutzendimension Mortalität sowie in der Nutzendimension Morbidität in den 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 weitestgehend übereinstimmenden Nebenwirkungen liegt aus Sicht von Celgene ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zVT im Sinne einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gemäß den Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV, insbesondere durch eine moderate Verlängerung der Lebensdauer, vor.

Um jedoch 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 **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** von PVd im Vergleich zur zVT abgeleitet.

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 von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet stellen alle erwachsenen Patienten dar, die an einem Multiplen Myelom erkrankt sind. Die Zielpopulation von Pomalidomid im neuen Anwendungsgebiet ist zulassungsgemäß beschränkt auf diejenigen erwachsenen Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten 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)

Trotz der Einführung neuer Wirkstoffe ist die Prognose bei rezidiviertem und/oder refraktärem Multiplen Myelom weiterhin schlecht, insbesondere bei einer Refraktärität gegen die beiden Hauptbestandteile der modernen medikamentösen Myelom-Therapie, Bortezomib und Lenalidomid. Die Zweifach-Kombination aus Lenalidomid und Dexamethason ist in der Rezidivsituation eine der Standardtherapien sowie zentraler Bestandteil neuer Dreifach-Kombinationstherapien. Darüber hinaus wurde Lenalidomid in den letzten Jahren bei Patienten mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom als Kombinationstherapie mit Dexamethason für die Behandlung von nicht-transplantierbaren Patienten sowie als Monotherapie für die Behandlung von transplantierbaren Patienten in der Erhaltungstherapie nach erfolgter autologer Stammzelltransplantation zugelassen. 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. Somit wächst die Zahl der Lenalidomid-vorbehandelten bzw. -refraktären Patienten bereits nach Erstlinienbehandlung. Dies ist eine Patientenpopulation, die in den aktuellen klinischen Phase III-Studien zum frühen Rezidiv des Multiplen Myeloms aufgrund der raschen Entwicklung der Therapielandschaft nicht in einem dem jetzigen klinischen Alltag entsprechenden Umfang repräsentiert war. Folglich steht für diese Patienten kein ausreichend geprüftes Therapieregime zur Verfügung, welches deren therapeutischen Bedarf adäquat adressiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Studie MM-007 war speziell auf Lenalidomid-vorbehandelte bzw. -refraktäre Patienten ausgerichtet und ist die erste Phase III-Studie zum rezidivierten und/oder refraktären Multiplen Myelom, die diese Patientenpopulation in einem dem Versorgungsalltag entsprechenden Ausmaß abbildet. Mit PVd steht damit für dieses Patientenkollektiv eine wirksame neue Dreifach-Kombinationstherapie aus synergistisch wirkenden und bewährten Wirkstoffen bereits ab der zweiten Therapielinie zur Verfügung, die dazu beiträgt, den therapeutischen Bedarf dieser wachsenden Patientenpopulation bereits in der frühen Phase der Therapie zu decken.

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 ^a	Kurzbezeichnung	
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie, darunter Lenalidomid	3.255 (3.056-3.454)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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)

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 ^a	Kurzbezeichnung			
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie, darunter Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mind. eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	Nicht quantifizierbar	3.255 (3.056-3.454)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie, darunter Lenalidomid	<u>1. Jahr:</u> 179.499,99 <u>Folgejahre:</u> 155.059,64	<u>1. Jahr:</u> 548.551.969,44-619.992.965,46 <u>Folgejahre:</u> 473.862.259,84-535.575.996,56
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
<u>1. Jahr:</u> 548.551.969,44-619.992.965,46 <u>Folgejahre:</u> 473.862.259,84-535.575.996,56
Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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)

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
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Multiples Myelom nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie, darunter Lenalidomid	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	<u>1. Jahr:</u> 179.499,99 <u>Folgejahre:</u> 155.059,64	<u>1. Jahr:</u> 548.551.969,44-619.992.965,46 <u>Folgejahre:</u> 473.862.259,84-535.575.996,56
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

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
<u>1. Jahr:</u> 548.551.969,44-619.992.965,46 <u>Folgejahre:</u> 473.862.259,84-535.575.996,56

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Multipl. Myelom nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie, darunter Lenalidomid	Bortezomib in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	<u>1. Jahr:</u> 139.695,97 <u>Folgejahre:</u> 139.695,97	<u>1. Jahr:</u> 426.910.884,32-482.509.880,38 <u>Folgejahre:</u> 426.910.884,32-482.509.880,38
A	Multipl. Myelom nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie, darunter Lenalidomid	Bortezomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	<u>1. Jahr:</u> 48.892,39 <u>Folgejahre:</u> -	<u>1. Jahr:</u> 149.415.143,84-168.874.315,06 <u>Folgejahre:</u> -
A	Multipl. Myelom nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie, darunter Lenalidomid	Lenalidomid in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	<u>1. Jahr:</u> 99.024,92 <u>Folgejahre:</u> 98.907,17	<u>1. Jahr:</u> 302.620.155,52-342.032.073,68 <u>Folgejahre:</u> 302.260.311,52-341.625.365,18
A	Multipl. Myelom nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie, darunter Lenalidomid	Elotuzumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	<u>1. Jahr:</u> 187.365,99 <u>Folgejahre:</u> 175.564,82	<u>1. Jahr:</u> 572.590.465,44-647.162.129,46 <u>Folgejahre:</u> 536.526.089,92-606.400.888,28
A	Multipl. Myelom nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie, darunter Lenalidomid	Carfilzomib in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	<u>1. Jahr:</u> 189.736,47 <u>Folgejahre:</u> 161.581,21	<u>1. Jahr:</u> 579.834.652,32-655.349.767,38 <u>Folgejahre:</u> 493.792.177,76-558.101.499,34

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	Multipl. Myelom nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie, darunter Lenalidomid	Carfilzomib in Kombination mit Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	<u>1. Jahr:</u> 171.310,22 <u>Folgejahre:</u> 174.137,90	<u>1. Jahr:</u> 523.524.032,32-591.705.499,88 <u>Folgejahre:</u> 532.165.422,40-601.472.306,60
A	Multipl. Myelom nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie, darunter Lenalidomid	Daratumumab in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	<u>1. Jahr:</u> 239.067,36 <u>Folgejahre:</u> 178.123,79	<u>1. Jahr:</u> 730.589.852,16-825.738.661,44 <u>Folgejahre:</u> 544.346.302,24-615.239.570,66
A	Multipl. Myelom nach mindestens einer vorausgegangenen Therapie, darunter Lenalidomid	Daratumumab in Kombination mit Bortezomib und Dexamethason	Erwachsene Patienten mit Multiplem Myelom, die mindestens eine vorausgegangene Therapie, darunter Lenalidomid, erhalten haben	<u>1. Jahr:</u> 176.864,49 <u>Folgejahre:</u> 79.233,18	<u>1. Jahr:</u> 540.497.881,44-610.889.948,46 <u>Folgejahre:</u> 242.136.598,08-273.671.403,72
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

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 eine fortlaufende Überwachung und Kontrolle des Arzneimittels sicherstellt. Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Folgende Punkte sind zu beachten:

- Einhaltung der Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms
- Aufklärung der Patienten über das teratogene Risiko und die erforderlichen Schwangerschaftsverhütungsmaßnahmen
- Abgabe von Informationsmaterialien an Angehörige der Heilberufe
- Einhaltung eines national kontrollierten Distributionssystems
- Verschreibung auf Sonderrezept (T-Rezept) und Einhaltung vorgeschriebener Modalitäten
- Dokumentation von Erwerb und Abgabe in Apotheken
- Kein Inverkehrbringen durch Versandhandel
- Einleitung und Überwachung der Therapie unter Aufsicht von in der Behandlung des Multiplen Myeloms erfahrenen Ärzten
- Aufklärung der Patienten,
 - Pomalidomid niemals an andere Personen weiter- und nicht verbrauchte Kapseln am Therapieende an den Apotheker zurückzugeben
 - während sowie für 7 Tage nach Therapieende kein Blut, keinen Samen bzw. Sperma zu spenden
- Absetzen bei Fortschreiten der Erkrankung oder Auftreten einer nicht tolerierbaren Toxizität

Gegenanzeigen

- Schwangerschaft
- Gebärfähige Frauen, es sei denn, alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden erfüllt
- Männliche Patienten, die nicht dazu in der Lage sind, die erforderlichen Verhütungsmaßnahmen zu befolgen oder einzuhalten
- Überempfindlichkeit gegen Pomalidomid oder sonstige Bestandteile

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Patienten mit in der Vorgeschichte aufgetretenen schwerwiegenden allergischen Reaktionen im Zusammenhang mit Thalidomid oder Lenalidomid, da diese möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen aufweisen
- Die entsprechenden aktuellen Fachinformationen von Bortezomib und Dexamethason sind zu beachten

Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen

- Entscheidung über Unterbrechung des Stillens oder Unterbrechung der Behandlung unter Berücksichtigung des Nutzens des Arzneimittels für die Mutter als auch des Nutzens des Stillens für das Kind
- Entscheidung über Unterbrechung oder Absetzen von Pomalidomid bei Hautausschlag Grad 2-3
- Bei Auftreten eines Angioödems muss Pomalidomid dauerhaft abgesetzt werden
- Überwachung der Patienten
 - mit eingeschränkter Leberfunktion
 - auf hämatologische Nebenwirkungen; Erstellung des großen Blutbildes zu Therapiebeginn, in den ersten 8 Wochen wöchentlich, im Anschluss monatlich; ggf. unterstützende Gabe von Blutprodukten und/oder Wachstumsfaktoren
 - mit Risikofaktoren für Thromboembolien; Minimierung beeinflussbarer Risikofaktoren. Eine Therapie mit Antikoagulantien wird empfohlen. Erythropoetische Arzneimittel sowie andere Substanzen, die das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöhen können, sollten mit Vorsicht angewendet werden
 - mit hoher Tumorlast vor Therapiebeginn (Tumorlyse-Syndrom)
 - mit positivem Test auf eine Hepatitis B Virus-Infektion
- Vorsicht bei Behandlung von Patienten mit bestehender peripherer Neuropathie \geq Grad 2 oder signifikanter kardialer Dysfunktion
- Untersuchung der Patienten vor und während der Therapie mit Pomalidomid auf sekundäre Primärmalignome; ggf. Einleitung einer Therapie

Wechselwirkungen

- Reduktion der Pomalidomid-Dosis um 50 % bei gleichzeitiger Gabe starker CYP1A2-Inhibitoren
- Engmaschige Überwachung der Warfarinkonzentration

Dosisanpassungen

- Bei Auftreten unerwünschter Ereignisse sind ggf. Dosisanpassungen von Pomalidomid, Bortezomib oder Dexamethason entsprechend den Fachinformationen vorzunehmen

Weitere Hinweise

- Höchstverordnungs menge pro Verschreibung maximal der Bedarf für 4 Wochen (für gebärfähige Frauen) bzw. 12 Wochen (für nicht gebärfähige Frauen und für Männer)
- Abgabe von Pomalidomid an gebärfähige Frauen innerhalb von 7 Tagen nach Verschreibung und nach negativem, ärztlich überwachten Schwangerschaftstest