

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

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

Pomalidomid (Imnovid[®])

Celgene GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.08.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	10
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	14
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	16
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	19

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
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	7
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: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	17
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	17
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	18
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen/Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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	Hochdosis-Dexamethason
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 Multiples Myelom

Abkürzung	Bedeutung
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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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


Name:	Martin Völkl, Stéphanie Briswalter
Position:	Director Market Access and Public Affairs, Senior Market Access Manager
Adresse:	Joseph-Wild-Straße 20 81829 München Deutschland
Telefon:	+49 (0) 89 4 51 51 9 - 230, - 234
Fax:	+49 (0) 89 4 51 51 9 - 019
E-Mail:	mvoelkl@celgene.com sbriswalter@celgene.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Celgene Europe Limited
Anschrift:	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 Markennamen 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
Markenname:	Imnovid®
ATC-Code:	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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Pomalidomid ist eine oral applizierte, immunmodulierende Substanz (IMiD[®]) mit multifaktoriellem Wirkmechanismus zur Behandlung des rezidivierten oder 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, Lenalidomid und der Proteasominhibitor 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 Dexamethason indiziert für die Behandlung des rezidivierten oder refraktären multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.	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 ^a	Kurzbezeichnung	
A	rezidiertes / refraktäres Multiples Myelom	Keine (Orphan Drug <50 Mio. €Jahresumsatz – siehe Begründung unten)

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)

Pomalidomid, als Wirkstoff zur Behandlung eines Seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für Seltene Leiden (Behandlung des rezidierten/refraktären Multiplen Myeloms) hat durch die *European Medicines Agency* (EMA) im Jahr 2009 den Status eines Orphan Drugs erhalten, welcher im Juni 2013 bestätigt wurde. Damit wurde bereits eine Bewertung des Zusatznutzens vorgenommen, die weitgehend entscheidungsgleich mit der frühen Nutzenbewertung ist. Als Neueinführung hat Pomalidomid in den letzten zwölf Kalendermonaten keinen Umsatz von mehr als 50 Mio. Euro pro Jahr in Deutschland erzielen können. Deshalb gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Zudem wurde im Anschluss zur Nutzenbewertung von Pirfenidon (Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschuss vom 15. März 2012) entschieden, dass bei Orphan Drugs die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens auf der Grundlage der in der Zulassungsstudie angewendeten Vergleichstherapie („Kontrollarm“) erfolgen muss.

Eine Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens entfällt somit. Pomalidomid, in Kombination mit niedrig-dosiertem Dexamethason, wird daher mit hoch-dosiertem Dexamethason verglichen.

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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). Pom+LD-Dex führte zum Zeitpunkt der Interimsanalyse des Gesamtüberlebens (07. September 2012) im Vergleich zu HD-Dex zu einer patientenrelevanten Reduktion des Mortalitätsrisikos von nahezu 50 % (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,37-0,74]; $p < 0,001$). Auch Patienten mit Hochrisikozytogenetik und ältere Patienten profitierten von Pom+LD-Dex. Die finale Auswertung des Gesamtüberlebens (01. März 2013) ergab trotz erheblichem *cross-over*-Anteil (50 %) einen deutlichen Überlebensvorteil für Pom+LD-Dex von 54,6 vs. 34,8 Wochen (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,56-0,97]; $p < 0,028$; Verbesserung um 4,6 Monate).

Das Progressionsfreie Überleben verdoppelte sich unter Pom+LD-Dex nahezu (15,7 vs. 8,0 Wochen; Verbesserung um 1,8 Monate). Das Risiko für das Eintreten von Krankheitsprogression oder Tod wurde durch Pom+LD-Dex im Vergleich zu HD-Dex um 55 % gesenkt (HR [95 %-KI]: 0,45 [0,35-0,59]; $p < 0,001$). Das Gesamtansprechen gemäß den Kriterien der *International Myeloma Working Group* (IMWG) war unter Pom+LD-Dex zum Auswertungszeitpunkt 07. September 2012 mehr als viermal höher als im HD-Dex-Arm (16,6 vs. 3,9 %; OR [95 %-KI]: 4,86 [2,03-11,61]; $p < 0,001$). Für den Auswertungszeitpunkt 01. März 2013 betrug das Gesamtansprechen gemäß IMWG-Kriterien 31,0 % unter Pom+LD-Dex und 10,0 % unter HD-Dex (OR [95 %-KI]: 4,22 [2,35-7,58]; $p < 0,001$).

Der Endpunkt *Klinisches Ansprechen* zeigte einen Vorteil für Pom+LD-Dex bzgl. der Verbesserung des *ECOG Performance Status*. Signifikant mehr Studienteilnehmer des Interventionsarms profitierten von einer Verbesserung als jene der Kontrollgruppe (20,7 vs. 11,1 %; OR [95 %-KI]: 2,09 [1,09-4,02]; $p = 0,027$). Ebenso wurde für mehr Patienten im Pom+LD-Dex-Arm eine Verbesserung von *Knochenschmerzen* beobachtet (38,2 vs. 32,6 %; OR [95 %-KI]: 1,28 [0,75-2,18]; $p = 0,422$). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

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 blieb unter Pom+LD-Dex im Vergleich zum Kontrollarm weitgehend erhalten, teilweise wurde sie sogar verbessert.

Subgruppenanalysen für den Datenstand zum 07. September 2012 ergaben keine Anhaltspunkte 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 (41,7 vs. 14,8 %) und febrile Neutropenie (6,7 vs. 0,0 %)). Diese Nebenwirkungen sind mit Dosisreduktionen und/oder dem Einsatz von Wachstumsfaktoren im Allgemeinen gut handhabbar. 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 6,6 % der Patienten im Interventionsarm wurde die The-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

rapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen beendet (Kontrollarm: 5,9 %; der Unterschied war nicht signifikant).

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	rezidiertes / refraktäres Multiples Myelom	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)

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 der EMA sowie des IQWiGs für eine adäquate pivotale Studie zum Beleg eines Zusatznutzens. Pomalidomid hat im Jahr 2009 durch die EMA den Orphan Drug-Status erhalten, der im Juni 2013 noch einmal durch die EMA bestätigt wurde. Da Pomalidomid in den letzten zwölf Kalendermonaten keinen Umsatz innerhalb der Gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer von mehr als 50 Mio. € pro Jahr erreicht hat, gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V für Orphan Drugs mit einem Umsatzvolumen <50 Mio. € der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt.

Die Patienten (n=455) der Zulassungsstudie MM-003 litten an rezidiertem, refraktärem Multiplem Myelom (median mehr als fünf Jahre seit Erstdiagnose), hatten median fünf Vortherapien erhalten und 43,0 % (Pom+LD-Dex-Arm) bzw. 37,7 % (HD-Dex-Arm) wiesen eine Hochrisikozytogenetik auf.

Pom+LD-Dex führt im Vergleich zur alleinigen Anwendung von HD-Dex zu einer patientenrelevanten Reduktion des Mortalitätsrisikos von beinahe 50 % (HR [95 %-KI]: 0,53 [0,37-

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

0,74]; $p < 0,001$). Auch Patienten mit Hochrisikozytogenetik und ältere Patienten profitieren. Dieser deutliche Überlebensvorteil blieb trotz wachsendem *cross-over* Anteil (50 % zum 01. März 2013) auch nach längerer Nachbeobachtung erhalten und betrug 4,6 Monate (54,6 vs. 34,8 Wochen; HR [95 %-KI]: 0,74 [0,56-0,97]; $p < 0,028$). 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. Die Tatsache, dass das Gesamtüberleben unverblindet erhoben wurde, hat keine Auswirkungen auf das Verzerrungspotenzial, da der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium ist. Für die Nutzendimension *Mortalität* ist der Zusatznutzen damit insbesondere vor dem Hintergrund der besonderen Therapiesituation (stark vorthherapierte 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]; $p < 0,001$).

Das Gesamtansprechen gemäß IMWG-Kriterien war in der Zulassungsstudie unter Pom+LD-Dex zum Auswertungszeitpunkt 07. September 2012 mehr als viermal höher als im HD-Dex-Arm (16,6 vs. 3,9 %; OR [95 %-KI]: 4,86 [2,03-11,61]; $p < 0,001$). Für den Auswertungszeitpunkt 01. März 2013 betrug das Gesamtansprechen gemäß IMWG-Kriterien 31,0 % unter Pom+LD-Dex und 10,0 % unter HD-Dex (OR [95 %-KI]: 4,22 [2,35-7,58]; $p < 0,001$).

Unter Pom+LD-Dex erfuhren mehr Patienten eine Verbesserung des *ECOG PS Scores* sowie des Symptoms *Knochenschmerzen* 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 bleibt unter Pom+LD-Dex im Vergleich zum Kontrollarm erhalten 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 liegt für die Nutzendimension *Lebensqualität* ein erhöhtes Verzerrungspotenzial vor. Die Daten der Nutzendimension *Lebensqualität* geben jedoch keinen Hinweis auf einen erhöhten Schaden durch die Gabe von Pom+LD-Dex im Vergleich zu HD-Dex.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben keine Anhaltspunkte 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 Vorthherapien zeigt sich insgesamt eine gute Verträglichkeit von Pom+LD-Dex. Dies wird zusätzlich dadurch unterstrichen, dass nur bei 6,6 % der Patienten im Interventionsarm der Zulassungsstudie die Therapie aufgrund von unerwünsch-

ten Ereignissen beendet wurde (Kontrollarm: 5,9 %; der Unterschied war statistisch nicht signifikant).

Pom+LD-Dex verlängert das mediane Gesamtüberleben in einer stark vorthera­pierten Patientenpopulation mit refraktärer Erkrankung deutlich und in bisher nicht erreichter Weise, senkt durch erneute verbesserte Krankheitskontrolle die Symptomlast der Patienten und induziert gleichzeitig kaum zusätzliche, schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen. Gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zeigen die Daten der Studie MM-003 somit in Anbetracht der Relevanz der Endpunkte *Mortalität* und *Morbidität*, des Ausmaßes der Verringerung des Risikos für Progression und Tod, der guten Verträglichkeit sowie des weitgehenden Erhalts der *Lebensqualität* relativ zur Vergleichstherapie einen **erheblichen** Zusatznutzen für Pom+LD-Dex gegenüber der alleinigen Anwendung von HD-Dex. Der Zusatznutzen gilt durch die Orphan Drug-Zulassung als **belegt**. Die vorgelegten Daten, die eine hohe Evidenzkraft haben, bestätigen dies zusätzlich.

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) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) 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. Patienten, die an einem asymptomatischen Myelom erkrankt sind, sind leitliniengemäß noch nicht therapiebedürftig und fallen dementsprechend nicht in die Zielpopulation (siehe Modul 3 „Beschreibung der Erkrankung“).

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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 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.

Lebensqualität: 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 mildert die durch die Erkrankung verursachte Verschlechterung der Lebensqualität, wobei das Nebenwirkungsprofil nicht zu einer Einschränkung der Lebensqualität führt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 3.2.3)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	rezidiertes / refraktäres Multiples Myelom	obere Grenze: 1.897 untere Grenze: 630

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Nachdem gezeigt wurde, dass die Behandlung mit Pomalidomid bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder 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.

Tabelle 1-10: 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	rezidiviertes / refraktäres Multiples Myelom	Erwachsene Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.	Erheblicher Zusatznutzen	obere Grenze: 1.897 untere Grenze: 630

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 1-11 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro (630-1.897 Patienten)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	rezidiertes / refraktäres Multiples Myelom	147.525,43	92.941.020,90 - 279.855.740,71

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 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 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
92.941.020,90-279.855.740,71

Geben Sie in Tabelle 1-13 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 1-13: 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 (630 – 1.897 Patienten)
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	rezidiertes / refraktäres Multiples Myelom	Erwachsene Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben.	147.525,43	92.941.020,90-279.855.740,71

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 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 1-13.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
92.941.020,90-279.855.740,71

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 %, ergibt sich eine Spanne von 363-1.092 mit Pomalidomid behandelter Patienten. Der geschätzte, maximale Marktanteil von 60 % entspricht hierbei dem Marktanteil von Lenalidomid relativ zu der geschätzten Zielpopulation von Lenalidomid Ende 2013, und somit sechseinhalb Jahre nach Markteinführung. Aus diesem Grund kann von einer maximalen Anzahl von 1.092 mit Pomalidomid behandelten Patienten mehrere Jahre nach Markteinführung ausgegangen werden.

Die durchschnittliche Behandlungsdauer mit Pomalidomid beträgt gemäß Zulassungsstudie MM-003 gegenüber einer standardisierten Jahreskostenschätzung zudem nicht 13,0, sondern nur 4,1 Behandlungszyklen à 28 Tage. Unter gleichzeitiger Berücksichtigung von Dosisanpassungen für Pomalidomid gemäß MM-003 ergeben sich hieraus geschätzte GKV-Kosten in Höhe von 17.047.856 € (bei einer Behandlung von 363 Patienten) bis 51.284.459 € (bei einer Behandlung von 1.092 Patienten). Die durchschnittlichen Therapiekosten pro Patient reduzieren sich aufgrund der kürzeren Behandlungsdauer sowie der Dosisanpassungen von Pomalidomid von 147.525,43 € (standardisierte Jahrestherapiekosten je Patient) auf 46.963,79 € (tatsächlich erwartete Kosten je Patient).

Geben Sie in Tabelle 1-15 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 1-15: 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				
keine Angaben zu zweckmäßiger Vergleichstherapie erforderlich					
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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- 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