

Anlage III

Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Datum	20. Dezember 2013
Stellungnahme zu	Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Pomalidomid, 02.12.2013
Stellungnahme von	<i>Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de</i>

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Anlage III



Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Das Multiple Myelom (MM) ist eine durch monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark charakterisierte, nach WHO-Kriterien den B-Zell-Lymphomen zugehörige, maligne Erkrankung mit vermehrter Produktion kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline (1).</p> <p>Aktuelle Daten des Robert-Koch-Instituts prognostizieren für 2014 etwa 6600 Neuerkrankungen in Deutschland (2). Die 5-Jahres-Prävalenz wird mit 17.300 Erkrankten (Daten von 2010) angegeben (2). Das MM ist die dritthäufigste hämatologische Neoplasie bei Erwachsenen. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 45 % (2).</p> <p>Wenn möglich, werden Patienten initial nach einer Induktionstherapie mit einer Hochdosis-Chemotherapie (Melphalan) gefolgt von autologer Stammzelltransplantation und ggf. einer Erhaltungstherapie behandelt.</p> <p>Die medikamentöse Behandlung des MM befindet sich derzeit im Wandel – vor allem aufgrund zahlreicher in klinischer Erprobung sich befindender oder bereits zugelassener neuer Wirkstoffe (1). Hierzu zählen insbesondere immunmodulierende Arzneimittel („immunomodulatory drugs“, IMiDs) der dritten Generation, neue Proteasom-Inhibitoren (z. B. Carfilzomib), aber auch monoklonale Antikörper (z. B. Elotuzumab). Ein</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>medizinischer Standard existiert deshalb weder für die Induktions- oder Erhaltungstherapie noch für die Behandlung von Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung. Therapieentscheidungen orientieren sich unter anderem an Merkmalen des Patienten (z. B. Allgemeinzustand, Komorbiditäten), vorausgegangenen medikamentösen Therapien und klinischen bzw. genetischen Risikofaktoren.</p> <p>Für die Behandlung einer refraktären Erkrankung bzw. von Rezidiven sind in Deutschland vor allem folgende Arzneimittel zugelassen:</p> <ul style="list-style-type: none">• Bortezomib (3)• Lenalidomid/Dexamethason (4)• Pomalidomid/Dexamethason (5)	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Dossier- bewertung Seite 6	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Der Zusatznutzen von Orphan Drugs gilt laut Gesetz bereits durch die Zulassung als belegt. Eine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt nicht (G-BA Dossierbewertung S. 6).</p>	
G-BA Dossier- bewertung Seiten 8, 12, 17, 32	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde lediglich die multi-zentrische, offene, randomisierte, kontrollierte, Phase-III-Zulassungsstudie herangezogen (CC-4047-MM-003) (6). Die Nachbeobachtung dieser Studie ist noch nicht abgeschlossen.</p> <p>In der Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason (Interventionsgruppe: LD-Dex) verglichen mit hoch dosiertem Dexamethason (Kontrollgruppe: HD-Dex) bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem MM, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten und unter der letzten Therapie einen Progress gezeigt haben.</p> <p>Folgende Endpunkte der Studien wurden durch den G-BA bei der Bewertung berücksichtigt: Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben (PFS), Knochenschmerzen, körperliche Funktionsfä-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
G-BA Dossier- bewertung Seite 32	<p>higkeit (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG-PS), Lebensqualität, Sicherheit.</p> <p>Der G-BA geht von einem niedrigen Verzerrungspotential auf Studienebene aus.</p> <p>In der Kontrollgruppe bestand die Möglichkeit, bei Krankheitsprogress Pomalidomid als Monotherapie zu erhalten.</p> <p>Kritikpunkte an der Studie CC-4047-MM-003</p> <p>Auf Seite 32 der G-BA-Dossierbewertung wird erwähnt, dass initial ein anderes Studiendesign geplant war – nämlich eine verblindete, placebokontrollierte Studie mit den Therapiearmen Pomalidomid plus LD-Dex versus Placebo plus LD-Dex. Dies wäre auch aus Sicht der AkdÄ ein besser geeignetes Studiendesign gewesen.</p> <p>Weiter wird ausgeführt: „Der pU begründet die Wahl von hochdosiertem Dexamethason als Komparator damit, dass hochdosiertes Dexamethason in früheren Studien zu multiplen Myelom als Vergleich benutzt wurde und Ansprechraten von 18–27 % gezeigt hat, wohingegen es keine Daten zum Ansprechen bei niedrigdosiertem Dexamethason gibt. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) hält die Wahl des Komparators für akzeptabel. In der Interventionsgruppe wurde Pomalidomid in Kombination mit niedrigdosiertem Dexamethason gegeben. Niedrigdosiertes</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dexamethason wurde als Kombination gewählt, weil damit in der Phase-II-Studie des pU zu Pomalidomid ein längeres PFS beobachtet wurde, als mit der Pomalidomid-Monotherapie. Der Verzicht auf die generelle Verblindung in dem geänderten Studiendesign wird vom pU nicht diskutiert. Der primäre Endpunkt PFS wird allerdings verblindet beurteilt.“</p> <p>Diese Begründung ist für die AkdÄ nicht nachvollziehbar, ebenso wie die Akzeptanz von der EMA des aktiven Wirkstoffs in der Kontrollgruppe (HD-Dex).</p> <p>Eine im Januar 2010 publizierte Studie (7), in welcher Lenalidomid plus HD-Dex mit Lenalidomid plus LD-Dex bei therapie-naiven Patienten mit MM verglichen wurde, musste abgebrochen werden wegen des signifikant schlechteren Gesamtüberlebens in dem Therapiearm mit dem HD-Dex (vor allem frühe Todesfälle in den ersten 4 Monaten wegen höherer Raten an Komplikationen, wie thromboembolische Ereignisse und Infektionen). Es war also mehr als ein Jahr vor Beginn der Rekrutierung von Patienten für die Studie CC-4047-MM-003 (März 2011) bekannt, dass HD-Dex bei MM zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen kann. Für die Wahl von LD-Dex in der Kontrollgruppe sprechen vor allem die intensive Vorbehandlung der Patienten in der Studie CC-4047-MM-03 mit Bortezomib, Lenalidomid und Thalidomid sowie Dexamethason – fast 100 % der Patienten hatten bereits Dexamethason erhalten – und die starke Immunsuppression bei diesen</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 4A, Seite 15</p> <p>G-BA Dossierbewertung Seiten 8, 23, 33</p> <p>G-BA Dossierbewertung</p>	<p>Patienten mit ausgeprägter Neigung zu (lebensbedrohlichen) Infektionen infolge der Grunderkrankung und Vorbehandlung.</p> <p>Der Verzicht auf eine Verblindung und lediglich eine Verblindung der unabhängigen Gutachter für den primären Endpunkt PFS (Modul 4A, S. 15) ist auch nicht nachvollziehbar. Solche PROBE-Studiendesigns (Prospective Randomized Open Blinded Endpoint) (8) gelten heute als unzureichend (9). Die nicht erfolgte Verblindung der Patienten und Behandler ist assoziiert mit einem hohen Verzerrungspotenzial (10), insbesondere für die Bewertung des PFS und der in dieser palliativen Behandlungssituation wichtigen, patientenrelevanten Endpunkte („patient-reported outcomes“, PROs).</p> <p>Hinzu kommt, dass die Patienten der Kontrollgruppe zu 50 % bei Progress Pomalidomid Monotherapie erhalten haben („cross-over“, G-BA Dossierbewertung S. 23), was auch laut G-BA zu einer zusätzlichen Verzerrung der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität führt (G-BA Dossierbewertung S. 8, 33).</p> <p>Hinsichtlich der in der Studie CC-4047-MM-003 ausgewählten weiteren Endpunkte und der verwendeten Definitionen (z. B. für Refraktärität) bestehen aus Sicht der AkdÄ folgende Kritikpunkte:</p> <p>Der primäre Endpunkt PFS ist, wie auch vom G-BA ausgeführt (G-BA Dossierbewertung, S. 16, 17) von fraglicher Patientenrelevanz und nicht geeignet, den Zusatznutzen überzeugend abzubilden.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seiten 16,17</p> <p>G-BA Dossier- bewertung Seite 16</p> <p>G-BA Dossier- bewertung Seite 14</p>	<p>den.</p> <p>Der eigentlich patientenrelevante sekundäre Endpunkt Gesamtüberleben ist durch das hohe „cross-over“ (s. o.) verzerrt. Auch ist infolge der noch kurzen Nachbeobachtungsdauer der Studie CC-4047-MM-003 (mediane Nachbeobachtung: 18,1 Wochen) der Median in der Interventionsgruppe noch nicht erreicht.</p> <p>Es wurden außer Knochenschmerzen keine PROs erhoben (G-BA Dossierbewertung, S. 16). Nur für eine Subgruppe der Patienten liegen Ergebnisse zu zyto- oder molekulargenetischen Untersuchungen vor, die eine Korrelation mit dem Ansprechen bzw. PFS in prognostisch ungünstigen genetischen Subgruppen (z. B. t(4;14), t(14;16) oder (del)17p) erlauben (11). Die Aussagekraft prädiktiver Biomarker (z. B. für die Vorhersage von Resistenz gegenüber den neuen, bei MM eingesetzten Wirkstoffen) wird bei Patienten mit MM derzeit noch wissenschaftlich geprüft (10;12) und prädiktive Biomarker wurden in der Studie CC-4047-MM-003 nicht analysiert.</p> <p>Die Verbesserung der Knochenschmerzen und die Verbesserung des ECOG-PS wurden im Parameter „klinisches Ansprechen“ zusammengefasst (G-BA Dossierbewertung, Tabelle 1, S.14). Dies ist von fraglichem Nutzen, insbesondere da das Ansprechen beim MM nicht mit dem Gesamtüberleben korreliert (7;13) und somit nur zur Abschätzung der Palliation herangezogen werden kann.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier zur Nutzenbewertung, Modul 4A, Seiten 51, 52 G-BA Dossierbewertung	<p>Die Patienten waren zwar intensiv vorbehandelt (im Median 5 Therapien), jedoch wurden nur 90,2 % als refraktär gegen Lenalidomid angegeben, 39,2 % hatten kein Thalidomid erhalten und für die 60,8 % mit Thalidomid vorbehandelten Patienten wird eine Refraktärität von nur 32 % angegeben. Fast alle waren mit Dexamethason vorbehandelt (Modul 4A, S. 51, 52).</p> <p>Die Refraktärität wird nicht strikt definiert (es wird ein Progress bis 60 Tage nach Therapieende als Kriterium einbezogen).</p> <p>Die Studienpopulation erscheint damit nicht komplett refraktär gegenüber den oben genannten Wirkstoffen – noch nicht einmal gegenüber Lenalidomid. Der Einsatz von Thalidomid plus LD-Dex würde somit bei einem relevanten Teil der Patienten in Frage kommen.</p> <p>Weiterhin ist die Zahl der in dieser Studie untersuchten Patienten (n = 455) relativ klein.</p> <p>Die mediane Dauer der Nachbeobachtung beträgt in der Studie CC-4047-MM-003 nur 18,1 Wochen. Dadurch wird der Median für das Gesamtüberleben in der Interventionsgruppe derzeit nicht erreicht.</p> <p>Die Bedeutung des verlängerten PFS um im Median 7,7 Wochen wird in dieser hoch palliativen Situation dadurch relativiert, dass sich die Verbesserung von Knochenschmerzen und der Lebensqualität in den beiden Therapiearmen nicht statistisch signifikant</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tung Seite 25</p> <p>G-BA Dossier- bewer- tung Seiten 25, 26</p>	<p>unterscheiden, außer in zwei Skalen des EORC-QLQ 30 (in „Physische Funktion“ Interventionsgruppe besser, in „Übelkeit und Erbrechen“ Kontrollgruppe besser) (G-BA Dossierbewertung, S. 25).</p> <p>Bei Patienten in der Interventionsgruppe traten mehr mit der Studienmedikation assoziierte unerwünschte Ereignisse (UE) auf, insgesamt (84 % vs. 71,8 % im Kontrollarm) sowie mehr UE Grad 3 und 4 (60,7 % vs. 43,0 %) (G-BA Dossierbewertung, S. 25, 26). Die häufigsten UE in der Interventionsgruppe waren Anämie (45,7 %), Neutropenie (45,3 %), Fatigue (28,3 %) Thrombozytopenie (27,0 %) und Pyrexie (21,0 %). In der Kontrollgruppe waren die häufigsten UE Anämie (42,3 %), Thrombozytopenie (26,8 %), Fatigue (24,2 %), Insomnie (20,8 %), Neutropenie (19,5 %) und Pyrexie (19,5 %).</p> <p>Die häufigsten UE der Grade 3 und 4 waren in der Interventionsgruppe Neutropenie (41,7 %), Anämie (27,0 %) und Thrombozytopenie (20,7 %) und in der Kontrollgruppe Anämie (28,9 %), Thrombozytopenie (24,2 %) und Neutropenie (14,8 %).</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der Zusatznutzen eines Orphan Drug bereits durch die Zulassung als belegt. Aus Sicht der AkdÄ ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt, unter anderem aufgrund der o. g. Kritikpunkte an der Studie CC-4047-MM-003, der Zusatznutzen von Pomalidomid</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	für Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem MM nicht quantifizierbar.	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ ist der Zusatznutzen von Pomalidomid in der o. g. Indikation derzeit nicht quantifizierbar. Die Ergebnisse laufender klinischer Studien (z. B. OPTIMISMM, MM-07) (10) mit geeigneter Kontrollgruppe und ausreichend langer Nachbeobachtung müssen abgewartet werden. Darüber hinaus ist es wichtig, Patienten, die von Pomalidomid tatsächlich profitieren, besser zu charakterisieren (z. B. anhand der Art der Vorbehandlung und prädiktiver Biomarker).</p>	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V.(DGHO): Leitlinie: Multiples Myelom - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: September 2013.
2. Robert-Koch-Institut: Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2009/2010 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile. 9. Ausgabe, 2013.
3. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Velcade® 3,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung". 2013.
4. Celgene Europe Ltd.: Fachinformation "Revlimid® Hartkapseln". Stand: November 2013.
5. Celgene Europe Ltd.: Fachinformation "Imnovid® 1 mg/2 mg/3 mg/4 mg Hartkapseln". Stand: August 2013.
6. Miguel JS, Weisel K, Moreau P et al.: Pomalidomide plus low-dose dexamethasone versus high-dose dexamethasone alone for patients with relapsed and refractory multiple myeloma (MM-003): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1055-1066.
7. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS et al.: Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 29-37.
8. Hansson L, Hedner T, Dahlof B: Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study. A novel design for intervention trials. *Prospective Randomized Open Blinded End-Point*. *Blood Press* 1992; 1: 113-119.
9. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA* 2010; 304: 793-794.
10. Ludwig Boltzmann Institute - Health Technology Assessment: Horizon Scanning in Oncology. Nr. 39 - Pomalidomide (Imnovid/Pomalyst®) for the 3rd-line therapy of patients with relapsed and refractory multiple myeloma: http://eprints.hta.lbg.ac.at/1010/1/DSD_HSO_Nr.39.pdf. Wien; Stand August 2013.
11. Munshi NC, Anderson KC, Bergsagel PL et al.: Consensus recommendations for risk stratification in multiple myeloma: report of the International Myeloma Workshop Consensus Panel 2. *Blood* 2011; 117: 4696-4700.
12. Lee HC, Shah JJ, Orlowski RZ: Novel approaches to treatment of double-refractory multiple myeloma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013; 302-306.
13. Facon T, Mary JY, Pegourie B et al.: Dexamethasone-based regimens versus melphalan-prednisone for elderly multiple myeloma patients ineligible for high-dose therapy. *Blood* 2006; 107: 1292-1298.