

Anlage III

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

Datum	25. Januar 2016
Stellungnahme zu	Pomalidomid, Nr. 351, A15-42, Version 1.0, Stand 23. Dezember 2015
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

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.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das multiple Myelom (MM) wird zu den B-Zell-Lymphomen gezählt und ist durch eine monoklonale Plasmazellvermehrung im Knochenmark gekennzeichnet. Beim MM kommt es zu einer vermehrten Bildung monoklonaler Immunglobuline, die als Paraproteine bzw. M-Gradient im Serum oder Urin nachweisbar sind (1). Einer Schätzung des Robert Koch-Instituts zufolge erkrankten im Jahr 2014 in Deutschland 3600 Männer und 3000 Frauen am MM (2). Das MM ist für 1 % der Krebserkrankungen in Deutschland verantwortlich (1). Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 71 (Männer) bzw. 74 (Frauen) Jahren. Mit einer relativen Fünf-Jahres-Überlebensrate von 45 % hat das MM eine eher ungünstige Prognose (2).</p> <p>Die Behandlung erfolgt in Abhängigkeit von Alter, Allgemeinzustand, Komorbidität sowie Eignung für eine autologe (oder evtl. allogene) Blutstammzelltransplantation. Für die medikamentöse Erstlinienbehandlung stehen verschiedene Arzneimittel bzw. Therapieprotokolle zur Verfügung (1;3).</p> <p>Bei refraktärer Erkrankung, Progress oder Rezidiv kommen unterschiedliche medikamentöse Kombinationstherapien infrage. Hierzu zählen vor allem Lenalidomid oder Bortezomib, jeweils in Kombination mit Dexamethason und/oder (pegyliertem) Doxorubicin (3). Seit August 2013 steht Pomalidomid zur Verfügung. Dieses kann in Kombination mit Dexamethason für die Behandlung des rezidivierten und refraktären MM bei erwachsenen Patienten angewandt werden, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten und unter der letzten Therapie einen Progress gezeigt haben (4).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das immunmodulierende Mittel Pomalidomid wirkt direkt tumorizid gegen MM-Zellen. Ferner verstärkt es die durch T- und natürliche Killerzellen vermittelte Immunität und hemmt die Bildung von proinflammatorischen Zytokinen (4;5).</p> <p>Da Pomalidomid 2013 als Orphan Drug in den Markt eingeführt wurde, galt der Zusatznutzen als belegt. Bei der damaligen frühen Nutzenbewertung wurde das Ausmaß des Zusatznutzens vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als beträchtlich eingeschätzt (6).</p> <p>Die AkdÄ hatte in ihrer Stellungnahme anhand der damals vorliegenden Daten einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt – insbesondere wegen verschiedener methodischer Kritikpunkte (7).</p> <p>Nun erfolgt eine erneute Nutzenbewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V aufgrund des Überschreitens der Umsatzhöhe von 50 Mio. Euro.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
IQWiG Dossierbe- wertung S. 6, Tab. 4	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Pomalidomid soll in der Indikation „Behandlung des rezidivierten und refraktären MM bei erwachsenen Patienten, die mindestens zwei vorausgegangene Therapien, darunter Lenalidomid und Bortezomib, erhalten haben und unter der letzten Therapie eine Progression gezeigt haben“ mit der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) verglichen werden. Der G-BA hat die Zielpopulation in zwei Gruppen unterteilt mit jeweils unterschiedlicher ZVT:</p> <table border="1" data-bbox="331 916 1227 1171"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 916 461 991">Frage- stellung</th> <th data-bbox="461 916 842 991">Indikation</th> <th data-bbox="842 916 1227 991">ZVT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 991 461 1090">1</td> <td data-bbox="461 991 842 1090">Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind</td> <td data-bbox="842 991 1227 1090">patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes</td> </tr> <tr> <td data-bbox="331 1090 461 1171">2</td> <td data-bbox="461 1090 842 1171">Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind</td> <td data-bbox="842 1090 1227 1171">Best supportive care (BSC)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die patientenindividuelle zielgerichtete Therapie richtet sich nach den Vortherapien sowie der Ausprägung und Dauer des jeweiligen Ansprechens sowie nach der Zulassung der jeweiligen Arzneimittel.</p>	Frage- stellung	Indikation	ZVT	1	Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind	patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes	2	Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind	Best supportive care (BSC)	
Frage- stellung	Indikation	ZVT									
1	Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind	patientenindividuelle zielgerichtete Therapie nach Maßgabe des Arztes									
2	Patienten, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind	Best supportive care (BSC)									

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die AkdÄ stimmt der Festlegung der ZVT durch den G-BA zu, weist aber darauf hin, dass der Begriff „zielgerichtete Therapie“ angesichts fehlender Biomarker hier unglücklich gewählt ist.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) weicht vom Vorgehen des G-BA ab und legt für Fragestellung 1 nur Daten zum Vergleich mit hochdosiertem Dexamethason vor. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Eine patientenindividuelle Behandlung kann nach Meinung der AkdÄ nicht durch eine (einzige) festgelegte Behandlung umgesetzt werden. Eine patientenindividuelle Behandlung sollte in Abhängigkeit von Alter, Allgemeinzustand, Komorbidität, Art, Anzahl, Wirksamkeit und Verträglichkeit der Vorbehandlungen sowie unter Beachtung des therapiefreien Zeitintervalls (3) auch andere zytotoxisch wirksame Behandlungsoptionen umfassen wie z. B. Bendamustin (off-label) (8), Cyclophosphamid (9), Doxorubicin (10), pegyliertes liposomales Doxorubicin (11), Melphalan (12).</p>	
Dossier pU, Modul 4a, S. 63 ff, Tab. 4-11, 4-12	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der Hersteller legt für Fragestellung 1 lediglich Daten der Studie CC-4047-MM-003 (im Folgenden MM-003 genannt) vor.</p> <p>Es handelt sich um eine multizentrische (93 Zentren), randomisierte, offene Studie, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Pomalidomid in Kombination mit niedrig dosiertem Dexamethason mit einer Monotherapie mit hoch dosiertem Dexamethason verglichen wurden. Einge-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4a, S. 77	<p>geschlossen wurden erwachsene Patienten mit refraktärem oder rezidiertem und refraktärem MM, die mindestens zwei vorangegangene Myelomtherapien (einschließlich Lenalidomid und Bortezomib) erhalten haben. Die Patienten mussten einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) von ≤ 2 aufweisen. Im Interventionsarm erhielten Teilnehmer ≤ 75 Jahre in 28-Tage-Zyklen Pomalidomid 4 mg/d an den Tagen 1–21 sowie Dexamethason 40 mg/d an den Tagen 1, 8, 15 und 22. Im Kontrollarm erhielten Patienten ≤ 75 Jahre 40 mg/d an den Tagen 1–4, 9–12 und 17–20. Bei älteren Patienten wurde die Dexamethason-Dosis in beiden Armen auf 20 mg/d an den genannten Tagen reduziert. Primärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS). Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS), Lebensqualität, Zeit bis zum Progress, Ansprechrate, klinisches Ansprechen (ECOG-PS; Knochenschmerzen), Symptomlast, Sicherheit. Im Falle eines Progresses konnten Patienten mit Pomalidomid-Monotherapie weiterbehandelt werden. Nach einer a priori geplanten Zwischenanalyse für den Endpunkt OS wurde eine Beendigung des randomisierten Teils der Studie empfohlen. Patienten im Kontrollarm konnten danach mit Pomalidomid und niedrig dosiertem Dexamethason weiterbehandelt werden. Die Nachbeobachtung sollte bis zu fünf Jahre nach der Randomisierung erfolgen und ist noch nicht abgeschlossen. Die mediane Nachbeobachtungszeit für den Endpunkt Gesamtüberleben liegt für die aktuell verfügbaren Daten bei 15,4 Monaten.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 7–9</p> <p>Dossier pU, Modul 4a, S. 55</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 17</p> <p>Dossier pU, Modul 4a, S. 88</p>	<p>Das IQWiG hält die Studie MM-003 für nicht geeignet, die Fragestellung 1 zu beantworten, weil die ZVT nicht adäquat umgesetzt und Dexamethason nicht zulassungskonform angewandt wurde. Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass keine geeigneten Daten zu Fragestellung 1 vorliegen (Begründung siehe unten).</p> <p>Zu Fragestellung 2 liegen keine direkt vergleichenden Studien bzw. für einen indirekten Vergleich geeignete Studien vor. Der pU führt daher einen Vergleich durch auf Basis historischer Daten, Literaturquellen und Schlussfolgerungen aus den Daten der Studie MM-003. Wie vom IQWiG ausgeführt, sind diese Daten jedoch nicht geeignet, Pomalidomid im Vergleich zu BSC zu bewerten. Auch die AkdÄ hält die Schlussfolgerungen des pU nicht für geeignet, um belastbare Aussagen zum Zusatznutzen von Pomalidomid gegenüber BSC zu treffen. So kann beispielsweise der Argumentation des pU nicht gefolgt werden, dass der Überlebensvorteil unter Pomalidomid plus niedrig dosiertem Dexamethason gegenüber der (nicht zytotoxischen, sondern rein supportiven) BSC „noch ausgeprägter“ sein müsse als gegenüber dem hoch dosierten Dexamethason. Aus Sicht der AkdÄ könnte hoch dosiertes Dexamethason eine höhere Toxizität als BSC aufweisen und dementsprechend mit mehr therapieassoziierten Todesfällen einhergehen. Auf Fragestellung 2 wird daher außer unter Punkt „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ im Weiteren kein Bezug genommen.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Kritik an der Studie MM-003</u></p> <p>Gemäß der G-BA-Nutzenbewertung aus dem Jahr 2013 ((13), S. 32) war ursprünglich eine verblindete, placebokontrollierte Studie geplant (Pomalidomid plus niedrig dosiertes Dexamethason versus Placebo plus niedrig dosiertes Dexamethason). Aus Sicht der AkdÄ wäre dieses Design besser für die Bewertung von Pomalidomid geeignet gewesen. Durch eine verblindete Endpunkterhebung wären die Ergebnisse weniger verzerrungsanfällig. Wie bereits in der Stellungnahme der AkdÄ aus dem Jahr 2013 ausgeführt, kann die offene Erhebung bei einigen Endpunkten (z. B. Lebensqualität und teilweise auch Sicherheit) zu einem hohen Verzerrungspotenzial führen (7;14). Insbesondere zu den wichtigen „patient reported outcomes“ finden sich keine belastbaren Daten (15). Ferner wurden durch die – nachträgliche – Auswahl von hoch dosiertem Dexamethason als Kontrolle gleich zwei Komponenten gegenüber dem Interventionsarm verändert, nämlich der Wegfall von Pomalidomid sowie die geänderte Dosierung von Dexamethason. Dies erschwert die Zuordnung von Effekten zu den jeweiligen Behandlungen.</p> <p>Im Kontrollarm erhielten die Patienten ein fixes Regime von hoch dosiertem Dexamethason. Dabei erhielten Patienten in Abhängigkeit vom Alter (≤ 75 Jahre bzw. > 75 Jahre) 40 bzw. 20 mg/d Dexamethason an den Tagen 1–4, 9–12 und 17–20 (kumulative Dosis über einen 28-Tage-Zyklus: 480 mg bzw. 240 mg). Gemäß Fachinformation ist Dexamethason u. a. zugelassen zur Palliativtherapie maligner</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbe- wertung, S. 9	<p>Tumoren. Allerdings ist eine tägliche Gabe von 4–12 mg bei länger dauernder Behandlung vorgesehen, was über 28 Tage einer Gesamtdosis von maximal 336 mg entspricht (16). Somit wurde Dexamethason zumindest in der Gruppe der jüngeren Patienten (in beiden Behandlungsarmen jeweils über 90 % der Teilnehmer) im Kontrollarm nicht zulassungskonform verabreicht. Wie auch das IQWiG feststellt, wird eine Monotherapie mit hoch dosiertem Dexamethason in Leitlinien zur Behandlung des MM nicht empfohlen (1;3;17–19). Im Studienregister ClinicalTrials.gov wird bei der Beschreibung der Phase-II-Studie IFM2009-02 (NCT01053949), in der verschiedene Dosierungsschemata von Pomalidomid verglichen wurden, betont: „The proposed dose of dexamethasone is considered standard, 40 mg/day once a week“ (20). Wie bereits in der Stellungnahme der AkdÄ 2013 erwähnt, gibt es Hinweise aus der Literatur, dass hoch dosiertes Dexamethason gegenüber niedrig dosiertem in der Behandlung des MM zumindest in der Kombination mit Lenalidomid eine erhöhte Toxizität aufweist (7;21). Hoch dosiertes Dexamethason in Monotherapie wurde in der Behandlung des rezidivierten und refraktären MM randomisiert gegen Bortezomib bzw. gegen Lenalidomid plus hoch dosiertes Dexamethason verglichen: In diesen Studien war die Monotherapie mit hoch dosiertem Dexamethason den jeweiligen Vergleichstherapien unterlegen (22;23). Auch das IQWiG verweist neben der nicht zulassungskonformen Dosierung (16) auf das Risiko der Toxizität. Eine Off-Label-Behandlung mit einer Monotherapie mit hoch dosiertem Dexamethason sollte nur erfolgen, wenn andere, zugelassene</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4a, S. 77, Tab. 4-18</p> <p>Dossier pU, Modul 4a, S. 85</p>	<p>Optionen ausgeschöpft sind. In der vorliegenden Studie war dies vermutlich nicht der Fall.</p> <p>Primärer Endpunkt war PFS. Beim Datenschnitt September 2012 (danach starke Verzerrung wegen Möglichkeit des Behandlungswechsels) betrug das PFS im Interventionsarm 15,7 Wochen, im Kontrollarm 8,0 Wochen (Hazard Ratio [HR] 0,45; 95 % Konfidenzintervall [CI] 0,35–0,59; $p < 0,001$) ((13) S. 23). Der Endpunkt PFS ist jedoch von unklarer Patientenrelevanz ((13) S. 16, S. 18–19) und wird von der AkdÄ abgelehnt. Wichtigster Endpunkt ist aus Sicht der AkdÄ OS, der aber wegen der Möglichkeit, aus dem Kontroll- in den Pomalidomid-Arm zu wechseln, stark verzerrt ist – allerdings zuungunsten von Pomalidomid. Beim Datenschnitt im September 2013 betrug das mediane Gesamtüberleben im Interventionsarm 13,1 Monate, im Kontrollarm 8,1 Monate (HR 0,72; 95 % CI 0,56–0,92; $p = 0,009$). Nach Adjustierung für Behandlungswechsel betrug der Überlebensvorteil für Pomalidomid plus niedrig dosiertes Dexamethason je nach statistischem Modell 6,4–8,4. Weitere vom G-BA 2013 in die Bewertung einbezogene ((13), S. 16–17) und auch von der AkdÄ als relevant erachtete Endpunkte (Knochenschmerzen, körperliche Funktionsfähigkeit, Lebensqualität, Sicherheit) wurden offen erhoben, was – wie oben erwähnt – zu einem hohen Verzerrungspotenzial führen kann (7;14). Die inadäquate Dosierung von Dexamethason im Kontrollarm mit dem Risiko erhöhter Toxizität (21) erschwert die Interpretation der Daten zusätzlich.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbe- wertung, S. 17–18	Das IQWiG weist darauf hin, dass gegenüber der ersten Nutzenbe- wertung keine relevanten neuen Erkenntnisse vorliegen, da zum Zeit- punkt der neuen Auswertungen noch mehr Patienten aus dem Kontroll- in den Pomalidomid-Arm gewechselt waren als zum Zeitpunkt der ersten Analyse und die Ergebnisse daher noch weniger aussage- kräftig sind. Die AkdÄ schließt sich dieser Einschätzung an.	
Dossier pU, Modul 4a, S. 136, Tab. 4-52 Dossier pU, Modul 4a, S. 138, Tab. 4-53	<p><u>Sicherheit</u></p> <p>Die globale Betrachtung der Endpunkte „mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE)“, „mindestens ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE)“, mindestens ein zum Absetzen des Studienarzneimittels führendes UE“, „Tod innerhalb von 30 Tagen nach letzter Dosis des Studienarzneimittels“ sowie „mindestens ein UE mit Schweregrad 3–4 nach CTC“ (gemeint ist offenbar CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events) zeigt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Detaillierte Angaben liegen leider nur für den Endpunkt „mindestens ein UE mit Schweregrad 3–4 nach CTC“ vor.</p> <p>Bei differenzierter Betrachtung des aus Sicht der AkdÄ relevanten Endpunkts „mindestens ein UE mit Schweregrad 3–4 nach CTC“ ist festzustellen: Im Modul 4a werden UE mit Schweregrad 3–4 CTCAE dargestellt, die mit einer Häufigkeit von mindestens 5 % („häufig“ gemäß Fachinformation (4)) in einem der Behandlungsarme auftraten. Für diesen Endpunkt sollten auch seltenere Ereignisse dargestellt</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden, da es sich um schwere UE handelt. Zwar dürften einzelne seltenere Ereignisse angesichts niedriger Fallzahlen keine große Bedeutung für die frühe Nutzenbewertung besitzen, wären aber für die Gesamteinschätzung wichtig. So fehlen beispielsweise Angaben zum Risiko für Hepatotoxizität, interstitieller Lungenerkrankung (ILD) und Herzinsuffizienz, die im April 2015 Gegenstand eines Rote-Hand-Briefs waren: „Aus einer europäischen Überprüfung der Daten im Rahmen der regulären Überwachung der Sicherheit wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass Pomalidomid eine schwerwiegende Hepatotoxizität (akute Hepatitis), ILD und Herzinsuffizienz verursachen kann. Die Überprüfung der Sicherheit von Pomalidomid basierte auf Daten aus klinischen Prüfungen, Fallmeldungen aus der klinischen Praxis sowie publizierten Fallberichten“. Die Fachinformation wurde angepasst (24). Zwar ist nachvollziehbar, dass diese Daten nicht vorgelegt wurden, da die Ereignisse seltener sein dürften als 5 %, für die Gesamteinschätzung wären Angaben hierzu aber wünschenswert.</p> <p>In beiden Behandlungsarmen gab es UE, die signifikant häufiger gegenüber der jeweils anderen Behandlung auftraten. Im Interventionsarm traten Neutropenie, febrile Neutropenie und „hämatopoetische Leukopenie“ signifikant häufiger auf als im Kontrollarm, in dem Muskelschwäche häufiger war. Zwar betont der pU, dass es sich bei den UE im Interventionsarm um hämatologische Ereignisse handelt, „die in erster Linie Laborparameter und deshalb nicht direkt für den Pati-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4a, S. 143</p> <p>Dossier pU, Modul 4a, S. 165</p>	<p>enten spürbar sind“. Aus klinischer Sicht sind jedoch ausgeprägte Störungen des weißen Blutbilds ausgesprochen relevant, da sie in Abhängigkeit von der Ausprägung (Häufigkeit von Agranulozytose?) lebensbedrohlich sein können und nicht immer wie vom pU angegeben durch „Dosisreduktionen und/oder [...] Einsatz von Wachstumsfaktoren im Allgemeinen gut handhabbar“ sind. Demgegenüber stehen die UE im Kontrollarm, die zwar für den Patienten belastend sein können, aber klinisch leichter zu behandeln sein dürften.</p> <p>Es wird davon ausgegangen, dass mit dem Endpunkt „Tod innerhalb von 30 Tagen nach letzter Dosis des Studienarzneimittels“ arzneimittelbezogene Todesfälle gemeint sind. Mit 14,7 % in beiden Behandlungsarmen (Intervention: 44/300 Patienten; Kontrolle: 22/150 Patienten) lag hier kein Unterschied vor. Die AkdÄ möchte nochmals darauf hinweisen, dass für hochdosiertes Dexamethason ein erhöhtes Toxizitätsrisiko beschrieben worden ist (21). Wäre Dexamethason zulassungskonform eingesetzt bzw. die ZVT (patientenindividuell zielgerichtete Therapie) korrekt umgesetzt worden, hätten sich evtl. andere Daten ergeben. Ähnliche Überlegungen gelten auch für die anderen Endpunkte zur Verträglichkeit, insbesondere für die klinisch relevanten Endpunkte „mindestens ein SUE“ und „UE mit Schweregrad 3–4 nach CTC“.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Insgesamt kommt die AkdÄ zu der Einschätzung, dass relevante Daten zu schweren/schwerwiegenden UE fehlen und dass die vorliegenden Daten zur Sicherheit wegen der hoch dosierten Gabe von Dexamethason im Kontrollarm nur eingeschränkt beurteilbar sind.	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Fragestellung 1: Die vorgelegte Studie MM-003 ist insbesondere wegen der nicht zulassungskonformen und nebenwirkungsträchtigen Dosierung von Dexamethason im Kontrollarm und der inadäquaten Umsetzung der ZVT nicht geeignet, Aussagen zum Zusatznutzen von Pomalidomid gegenüber der ZVT bei Patienten zu machen, die für eine zielgerichtete Therapie geeignet sind. Relevante Endpunkte (z. B. OS, Verträglichkeit) weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf und sind nur eingeschränkt beurteilbar.</p> <p>Fragestellung 2: Die Ableitungen des pU lassen aus Sicht der AkdÄ keine belastbaren Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen von Pomalidomid bei Patienten zu, die für eine zielgerichtete Therapie nicht geeignet sind.</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Für beide Fragestellungen liegen weder zum Nutzen noch zum Schaden von Pomalidomid gegenüber der ZVT verwertbare Daten vor. Die AkdÄ schließt sich somit der Einschätzung des IQWiG an: Es liegt</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	weder für Fragestellung 1 noch für Fragestellung 2 ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen vor. Der Zusatznutzen ist damit nicht belegt.	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Multiples Myelom - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: September 2013.
2. Robert Koch-Institut (RKI): 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. (Hrsg.): http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile. 9. Ausgabe; Berlin, 2013.
3. Moreau P, San MJ, Ludwig H et al.: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24 Suppl 6: vi133-vi137.
4. Celgene Europe Ltd.: Fachinformation "Imnovid® Hartkapseln". Stand: November 2015.
5. European Medicines Agency (EMA): Pomalidomid® - Imnovid: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002682/WC500147721.pdf. London; 2013.

6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pomalidomid. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Berlin; Stand: 20. Februar 2014.
7. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO - Wirkstoff: Pomalidomid - 2. Dezember 2013. Berlin; Stand: 20. Dezember 2013.
8. Mundipharma GmbH: Fachinformation "Levact® 2,5 mg/ml Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: November 2014.
9. Baxter Oncology GmbH: Fachinformation "Endoxan". Stand: Januar 2015.
10. Teva Pharma GmbH: Fachinformation "Doxorubicinhydrochlorid Teva® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: März 2014.
11. Janssen-Cilag International NV: Fachinformation "Caelyx® 2 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: April 2015.
12. Aspen Pharma Trading Limited: Fachinformation "Alkeran® 50 mg i. v.". Stand: Juli 2014.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pomalidomid: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-364/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>. 2013.
14. Psaty BM, Prentice RL: Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. JAMA 2010; 304: 793-794.
15. Neues onkologisches Arzneimittel: Pomalidomid zur Behandlung des rezidivierten oder refraktären Multiplen Myeloms. Der Arzneimittelbrief (AMB) 2014; 48, 05.
16. AbZ-Pharma GmbH: Fachinformation "Dexa-CT 4 mg/8 mg Tabletten". Stand: Juli 2015.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Multiple Myeloma: <http://www.nccn.org/index.asp>. Fort Washington, Version 2.2016; Stand: 22. September. 2015.
18. Bird J, Owen R: Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma 2014: http://www.bcsghguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_Feb_2014_for_BCSH.pdf. Fort Washington; Stand: Februar 2014.
19. Palumbo A, Rajkumar SV, San Miguel JF et al.: International Myeloma Working Group consensus statement for the management, treatment, and supportive care of patients with myeloma not eligible for standard autologous stem-cell transplantation. J Clin Oncol 2014; 32: 587-600.

20. ClinicalTrials.gov: IFM2009-02-Pomalidomide and Dexamethasone Phase 2 Myeloma (NCT01053949): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01053949?term=IFM2009-02&rank=1>. Stand: November 2015.
21. 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.
22. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M et al.: Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 357: 2123-2132.
23. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW et al.: Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352: 2487-2498.
24. Celgene GmbH: Pomalidomid (Imnovid®): Neue wichtige Sicherheitshinweise zur Minimierung des Risikos einer schwerwiegenden Hepatotoxizität, interstitiellen Lungenerkrankung und Herzinsuffizienz: <http://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2015/20150429.pdf>. Rote-Hand-Brief vom April 2015.